

As pequenas vias aéreas na doença pulmonar obstrutiva crônica: por que ignorá-las no laudo de espirometria?

Small airways in chronic obstructive pulmonary disease: why ignore them on spirometry report?

Fernanda Amar Furtado¹, João Victor Cassiano Lima¹, Roger Emilio Aguas Cardenas²,
Julio Anibal Tablada³, Caroline Ferreira dos Santos¹, Antonio Carlos Lemos da Silva⁴,
Patricia Siqueira Silva⁵, Cyro Teixeira da Silva Junior⁶

Furtado FA, Lima JVC, Cardenas REA, Tablada JA, Santos CF, Silva ACL, Silva OS, Silva Junior CT. As pequenas vias aéreas na doença pulmonar obstrutiva crônica: por que ignorá-las no laudo de espirometria? / *Small airways in chronic obstructive pulmonary disease: why ignore them on spirometry report?* Rev Med (São Paulo). 2019 set.-out.;98(5):329-33.

RESUMO: De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi a quarta causa de morte em todo o mundo em 2012. O distúrbio das pequenas vias aéreas é um elemento importante na DPOC. O estreitamento das pequenas vias aéreas é a causa principal de aumento da resistência do fluxo de ar na DPOC. Há evidências que lesões das vias aéreas pequenas ocorrem no início da história natural da DPOC. Assim, é importante que a espirometria e outros testes, como a oscilometria de impulso, sejam usados para o diagnóstico de doenças das pequenas vias aéreas. No laudo de espirometria, as medidas do fluxo expiratório médio máximo (MMEF_{25%-75%} ou FEF_{25%-75%}) devem ser consideradas usando as variáveis primárias, após diagnosticada ausência de obstrução. Se a relação VEF₁ / CVF% for limítrofe, uma redução no MMEF_{25%-75%} ou outros fluxos terminais corrigidos para a capacidade vital forçada ou também o tempo expiratório forçado elevado, diagnosticam a obstrução do fluxo em pequenas vias aéreas em indivíduos respiratórios sintomáticos.

Descritores: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Oscilometria; Espirometria.

ABSTRACT: According to World Health Organization the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was the fourth cause of death worldwide in 2012. The disorder of small airways is an important element in COPD. Narrowing of small airways is the major cause of increased airflow resistance in COPD, and there is evidence that small airway disorders occur early in the natural history of COPD. Thus, it is important that spirometry and other tests such as impulse oscillometry are used for the diagnosis of small airway disorders. In spirometry report, measurements of maximal mid expiratory flow or forced expiratory flow at 25%-75% of forced vital capacity (MMEF_{75%-25%} or FEF_{25%-75%}) should be considered after the absence of obstruction are determined using the primary variables. If the FEV₁ / FVC% ratio is borderline, a reduction in MMEF_{75%-25%} or other terminal flows corrected for forced vital capacity, or elevated forced expiratory time, diagnose obstruction on small airways in symptomatic respiratory subjects.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; Oscillometry; Spirometry.

Trabalho realizado no Laboratório de Provas de Função Pulmonar do Centro de Atenção e Investigação da Tuberculose e outras Doenças Pulmonares da Universidade Federal Fluminense (UFF).

1. Internos da disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF). ORCID: Furtado FA - <http://orcid.org/0000-0003-4299-8684>; Lima JVC - <http://orcid.org/0000-0001-7528-160X>; Santos CF - <http://orcid.org/0000-0003-3310-4693>. Email: fernandaamarf@hotmail.com, joaovictorcassianolima@gmail.com, carolineferreiracf@hotmail.com.
2. Aluno do Curso de Especialização em Pneumologia da UFF. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9445-9108>. Email: roller1017@gmail.com.
3. Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5371-6147>. Email: juliotablada@yahoo.com.br
4. Técnico certificado pela SBPT em provas de função pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, vinculado à UFF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6496-8836>. Email: acrrlemos54@gmail.com.
5. Especialista em Análises Clínicas pela UFF e certificada em provas de função pulmonar e fisiologia pela Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7397-8152>. Email: patriciassilva13@gmail.com.
6. Professor Associado do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da UFF. Doutor em Pneumologia e Neuroimunologia - UFF. Certificado para realizar e laudar exames de provas de função pulmonar pela SBPT sob o código 87516903. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0067-1341>. Email: ctsilvajunior@predialnet.com.br.

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior. Rua da Conceição, 13/210. Niterói, RJ. CEP: 24020080. Email: ctsilvajunior@predialnet.com.br.

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença frequente, evitável e tratável. Pode ser caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo que é devido a anormalidades nas vias aéreas e/ou alveolares geralmente causadas por significativa exposição a partículas ou gases nocivos¹.

Este trabalho objetiva atualizar na literatura a importância das pequenas vias aéreas na DPOC. Como objetivo secundário, esta comunicação tem por finalidade lembrar o médico pneumologista da importância dessa zona silenciosa dos pulmões no laudo de espirometria.

A limitação crônica do fluxo aéreo é característica da DPOC e é causada por uma sobreposição de doença de pequenas vias aéreas (bronquiolite obstrutiva) e destruição parenquimatosa (enfisema). Os níveis de comprometimento variam entre os indivíduos². Além de contribuir para a limitação do fluxo aéreo, a doença das pequenas vias aéreas, também, pode contribuir para o distúrbio mucociliar¹.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as principais causas de morte em todo o mundo, em 2012, foram as doenças cardíacas isquêmicas, acidentes vasculares, infecções respiratórias inferiores, doença pulmonar obstrutiva crônica, tuberculose traqueal, brônquios e câncer de pulmão; doenças diarreicas, diabetes mellitus, HIV/AIDS e acidentes em estradas². Considerando estudos epidemiológicos de grande escala, estima-se que o número de casos de DPOC foi de 384 milhões, em 2010, com uma prevalência global de 11,7%. Existem cerca de três milhões de mortes anualmente em todo mundo por DPOC. Segundo o Projeto PLATINO, a prevalência da doença na cidade de São Paulo foi de 15,8% em 2006³.

Os fatores influentes no desenvolvimento e progressão da DPOC são: genética, idade, sexo, crescimento e desenvolvimento dos pulmões, exposição a partículas nocivas do tabagismo, queima de biomassa, poeiras orgânicas e inorgânicas ocupacionais, agentes químicos, esterco animal, estado sócio-econômico, asma e hiperreatividade das vias aéreas, bronquite crônica, infecções graves na infância, tuberculose e HIV¹.

No estudo anátomo e histopatológico, as alterações características da DPOC são encontradas nas vias aéreas, parênquima pulmonar e vasculatura pulmonar. Na patogênese, o estresse oxidativo, a inflamação, o desequilíbrio do sistema protease-antiprotease e a apoptose são os principais mecanismos patogênicos encontrados na DPOC e, talvez, explique os diversos fenótipos dos pacientes. Assim como em outras doenças inflamatórias crônicas do pulmão, a inflamação na DPOC persiste mesmo cessação do tabagismo. Os mecanismos são desconhecidos, embora os autoantígenos e as perturbações no microbioma do pulmão possam ter um papel importante¹.

Na fisiopatologia da DPOC as principais

anormalidades incluem a limitação crônica do fluxo aéreo e o aprisionamento de ar, anormalidades nas trocas gasosas, hipersecreção de muco, hipertensão pulmonar, exacerbações dos sintomas por infecções respiratórias por vírus e/ou bactérias e poluentes ambientais, e manifestações sistêmicas¹.

Conceito de pequenas vias aéreas

O conhecimento básico da anatomia do lóbulo pulmonar secundário é fundamental para a identificação e compreensão das doenças das pequenas vias aéreas. Os lóbulos pulmonares secundários medem de 10 mm a 25 mm e têm seus limites definidos pelo septo interlobular, o qual contém tecido conjuntivo periféricamente, veias e vasos linfáticos. Os bronquíolos, arteríolas e outros vasos linfáticos são as principais estruturas dos lóbulos pulmonares secundários⁴.

As pequenas vias aéreas ou bronquíolos possuem um diâmetro interno menor que 2 mm e são desprovidas de cartilagem. Enquanto os bronquíolos membranosos são condutores de ar, os bronquíolos respiratórios suprem os alvéolos promovendo a troca de gás. Estas vias aéreas oferecem pouca resistência no pulmão normal, contudo, por apresentarem uma área de seção transversal total grande, qualquer anormalidade leve dessas pequenas vias aéreas pode gerar um profundo efeito sobre a função pulmonar⁴.

Tradicionalmente, sabe-se que a inervação vagal é mais proeminente nas vias aéreas centrais. No pulmão humano, a concentração de inervação colinérgica parassimpática é maior nas vias aéreas proximais e diminui periféricamente. Os receptores beta-adrenérgicos são mais amplamente distribuídos nas pequenas vias aéreas. Porém, atualmente, pesquisas recentes concluem que os receptores muscarínicos de acetilcolina M3 desempenham um papel fundamental na contração de pequenas vias aéreas em ratos e humanos, mas o efeito dos receptores M2 não pode ser excluído. Os medicamentos anticolinérgicos e beta agonistas são broncodilatadores efetivos na DPOC⁵.

Participação das pequenas vias aéreas na fisiopatologia da DPOC

A extensão da inflamação da fibrose e do exsudato luminal nas grandes vias aéreas estão correlacionados com a redução do VEF₁ e da razão VEF₁/CVF em pacientes com DPOC. A obstrução das vias aéreas progressivamente aprisiona o ar durante a expiração, resultando em hiperinsuflação. A hiperinsuflação se desenvolve precocemente nessa doença e é o principal mecanismo para a dispneia aos esforços. Existe um aumento importante na resistência das vias aéreas pequenas em portadores de DPOC quando comparado a grupos controle⁶. Com as ramificações sucessivas da árvore brônquica, há um aumento na área luminal da seção transversal de cada geração de brônquios. Isso reduz a velocidade do fluxo de ar

o que permite, em pulmões saudáveis, um maior tempo para difusão gasosa nos alvéolos. Entretanto, uma diminuição na velocidade de fluxo aéreo, nas regiões periféricas pulmonares em fumantes, pode aumentar a exposição a partículas inspiradas juntamente com o ar, incluindo os componentes prejudiciais presentes em poluentes e na fumaça dos cigarros. Partículas sólidas se difundem a uma taxa menor que os gases. Esse fato eleva o tempo de contato dessas partículas com as pequenas vias aéreas. O contato com esses fatores físicos significa que, nas pequenas vias aéreas, há uma exposição alta aos componentes danosos encontrados na fumaça dos cigarros⁶.

Estudos de imagem das pequenas vias aéreas

O lóbulo pulmonar secundário corresponde à menor unidade funcional anatômica pulmonar identificável nos exames de imagem⁴. Os bronquíolos normais estão abaixo do limite de tamanho visível para a tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR). Assim, as anormalidades bronquiolares visíveis são um alerta para o diagnóstico imagético da inflamação subjacente das pequenas vias aéreas e/ou fibrose. A inflamação bronquiolar se manifesta tipicamente como nódulos centrolobulares em tomografia computadorizada de tórax de alta resolução (TCAR). Estes nódulos podem variar em tamanho, 1-2 mm ou suficientemente grandes para ocupar quase um lobo pulmonar secundário inteiro, e atenuação (aspecto em vidro-fosco a partes moles), mas a característica mais importante é que os nódulos centrolobulares devem poupar as superfícies das pleuras e cissuras, distinguindo-as assim de nódulos aleatórios ou perilinfáticos⁴.

A fibrose bronquiolar costuma se manifestar com padrão de atenuação em mosaico devido à ocorrência de aprisionamento aéreo. Esse aprisionamento costuma ter bordas fortemente delineadas onde lóbulos pulmonares secundários se alternam com LPS normais. Nódulos e atenuação em mosaico – ambos padrões de imagem visualizados em doenças de pequenas vias aéreas – são imagens comumente encontradas nas TCARs de tórax. Contudo, há diversos padrões de imagem frequentes que podem mimetizar essas doenças⁴.

A ressonância magnética hiperpolarizada por hélio permite a avaliação da distribuição de ventilação e morfometria das vias aéreas distais e parênquima pulmonar sem exposição à radiação ionizante⁷.

A cintilografia pulmonar é um procedimento de diagnóstico por imagem que usa a ventilação, a perfusão ou ambas para avaliar distúrbios pulmonares. A cintilografia de ventilação por aerossol é uma prova de diagnóstico por imagem que registra a distribuição broncopulmonar de um aerossol radioativo inalado dentro dos pulmões. Um importante estudo foi realizado com partículas de um beta 2 agonista radiomarcado. Os autores descobriram que

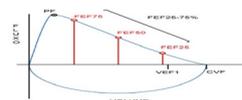
as pequenas partículas de 1,5 micra estavam associadas a maior deposição periférica. Porém, foram as grandes partículas de 6 micra depositadas nas vias aéreas proximais que tiveram o maior efeito na broncodilatação do medicamento. Esses autores também foram responsáveis por a primeira investigação sistemática da administração de drogas inaladas na fibrose pulmonar idiopática (FPI). Ofereceram também evidências de que as drogas inaladas podem ser otimizadas para atingir as áreas periféricas do pulmão onde ocorre cicatrização ativa na FPI⁸.

Testes de função pulmonar para avaliação das pequenas vias aéreas

A obstrução das pequenas vias aéreas pode levar a uma redução no fluxo de ar, aumento da resistência das vias aéreas, retenção de ar e heterogeneidade de ventilação. Consequentemente, os testes fisiológicos que medem essas variáveis podem detectar e quantificar a doença das pequenas vias aéreas⁷.

a) Espirometria

Nos exames de espirometria a avaliação isolada dos parâmetros primários de CVF, VEF_1 e a razão de VEF_1/CVF somente avalia as grandes vias aéreas. Como a DPOC começa nas pequenas vias aéreas somente a avaliação do fluxo expiratório máximo a 75% da CVF (MEF_{75}), fluxo expiratório máximo a 50% da CVF (MEF_{50}) e fluxo expiratório máximo a 25% da CVF (MEF_{25}) e MMEF (entre 25% e 75% da CVF) possuem sensibilidade para avaliar as pequenas vias aéreas (Figura 1)⁹.



Legenda: VEF_1 , volume expiratório forçado em um segundo; CVF, capacidade vital forçada; FEF, fluxo médio expiratório; FEF_{25} , fluxo expiratório máximo a 25% da CVF; FEF_{50} , fluxo expiratório máximo a 50% da CVF; FEF_{75} , fluxo expiratório máximo a 75% da CVF. PF, fluxo expiratório de pico.

Figura 1. Representação gráfica da parte expiratória de uma curva fluxo-volume relacionado fluxo (L/s) e volume (Litros). Referência: Modificada imagem para JPEG (300 dpi) de Stockley JA et al. Small airways disease: time for a revisit? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2343-53⁹

Pesquisas de correlação anátomofuncional concluíram que na presença de $FEF_{25-75\%}$ anormal existem alterações histológicas nas vias aéreas periféricas¹⁰. As medidas de fluxo expiratório como $FEF_{25-75\%}$ devem ser consideradas, depois que a presença e a gravidade de obstrução forem determinadas, usando estas variáveis primárias. Se a razão $VEF_1/CVF\%$ é limítrofe, uma redução

do $FEF_{25-75\%}$ ou outros fluxos terminais, corrigidos para a CVF, ou elevação do $TFF_{25-75\%}$, diagnosticam obstrução ao fluxo aéreo em indivíduos sintomáticos respiratórios. Quando estes fluxos de distúrbios nas pequenas vias aéreas são isoladamente anormais, a obstrução deve ser caracterizada como leve ou como limitação ao fluxo aéreo em baixos volumes pulmonares, mas somente na presença de achados clínicos respiratórios ou doença compatível com lesão de pequenas vias aéreas^{10,11}.

A acurácia da espirometria foi avaliada para distúrbio ventilatório obstrutivo definido por dados clínicos e pletismográficos. Os dados utilizados para caracterizar obstrução foram as relações $VEF_1/CVF\%$ e $FEF_{50}/CVF\%$. A sensibilidade foi de 80% e a especificidade de 97%. O uso de fluxo derivado do meio da curva adicionou sensibilidade à relação $VEF_1/CVF\%$ ¹⁰.

b) Técnicas de lavagem das vias aéreas com gás inerte

A técnica mais utilizada é a lavagem de nitrogênio de respiração única (SBNW) e, mais recentemente, a lavagem de nitrogênio com respiração múltipla (MBNW). Outros gases podem ser utilizados, incluindo hexafluoreto de hélio e enxofre (SF₆), cujas propriedades físicas determinam o fluxo de ar dentro do pulmão⁷. Na espirometria do paciente com DPOC o VEF_1 possui fraco correlacionamento com os sintomas e os principais desfechos da doença. Essas técnicas são capazes de detectar a heterogeneidade na distribuição da ventilação e na doença de pequenas vias aéreas quando a espirometria convencional apresenta parâmetros dentro dos limites de referência¹².

c) Técnica de oscilações forçadas (TOF)

Para movimentar o sistema respiratório, durante uma respiração normal, deve ser aplicada uma pressão adequada para superar os componentes elásticos, resistivos e inerciais das diversas partes do sistema respiratório. Aproximadamente 10-25% da resistência total das vias aéreas em pulmões saudáveis é devido às pequenas vias aéreas, com sua contribuição para a resistência total das vias aéreas aumentando substancialmente na DPOC¹³.

A resistência das vias aéreas (R_{aw}) é determinada pela razão entre a variação de pressão e sua correspondente variação de fluxo durante respiração normal. A técnica de oscilações forçadas (TOF) também é conhecida como oscilometria. Na TOF um gerador sonoro externo produz ondas de pressão e fluxo com formato definido, as quais se superpõem às ondas de pressão e ao fluxo da respiração normal. São muitos os parâmetros que podem ser avaliados pelo equipamento, incluindo a resistência medida a 5Hz (R_5), a resistência medida a 20Hz (R_{20}), e a reactância medida a 5Hz (X_5). A medida da TOF é mais sensível e específica para avaliar as pequenas vias aéreas do que o $FEF_{25\%-75\%}$ da espirometria¹².

d) Oscilometria de impulso (IOS)

A oscilometria de impulso (*Impulse Oscillation System - IOS*) é uma nova versão da técnica das oscilações forçadas (Forced Oscillation Technique – TOF). A IOS é um método não invasivo com um aparelho de pequenas dimensões. Essa técnica mostra-se mais vantajosa em relação a espirometria tradicional por necessitar da colaboração mínima do paciente e de alguns segundos para um bom registro gráfico. Esse método pode ser aplicado em crianças e em idosos. Ele oferece a indicação de diferenciação dos distúrbios ventilatórios, permitindo a regionalização da obstrução das vias aéreas e uma sensibilidade de seu estudo nas zonas mais periféricas. Novamente é importante mencionar que a espirometria necessita de esforço por parte do paciente na realização das manobras inspiratórias e expiratórias. A necessidade de inspiração profunda pode influenciar no tônus brônquico, ou seja, seu estado normal de elasticidade e de resistência muscular¹².

A TOF e a IOS permitem um diagnóstico funcional com mais detalhes das vias aéreas periféricas¹². Porém, a IOS fornece informações adicionais sobre medidas tradicionais de espirometria e óxido nítrico¹⁴. Os parâmetros de IOS são mais sensíveis ao teste de bronco provacação e teste de bronco dilatação em comparação com os parâmetros clássicos da espirometria tradicional para diferenciação funcional entre asma e DPOC¹⁵.

e) Pletismografia

A pletismografia avalia os volumes pulmonares e fornece uma medida sensível da retenção de ar e hiperinflação pulmonar em doenças ventilatórias obstrutivas. O volume residual (VR) é uma medida importante do distúrbio das pequenas vias aéreas e pode se encontrar elevado antes do início da espirometria anormal nos casos de asma. O VR se correlaciona com o grau de alterações inflamatórias nas pequenas vias aéreas na DPOC e com a resistência das vias aéreas periféricas na asma⁷.

f) Óxido nítrico expirado

O óxido nítrico (NO) é um biomarcador da inflamação das vias aéreas porque é produzido por células das vias aéreas normais e por células inflamatórias no pulmão e tem um papel importante na regulação da função das vias aéreas⁷. A fração do óxido nítrico exalado (FeNO) pode ser medida em uma única expiração. A FeNO reflete os níveis de inflamação, particularmente inflamação eosinofílica, dentro do pulmão. A FeNO pode apresentar-se aumentada em pacientes com DPOC, mas em menores níveis comparado com pacientes asmáticos⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os testes tradicionais de função pulmonar só podem se tornar anormais quando há uma carga significativa de doença dentro das pequenas vias aéreas.

Isso levou ao termo “zona silenciosa” do pulmão⁷.

O uso da espirometria portátil foi recomendado pelas diretrizes do *National Lung Health Education Program* (NLHEP) desde 1999 para detecção e gerenciamento da DPOC. Desde então, a utilização da espirometria aumentou, mas seu papel no diagnóstico da DPOC ainda está evoluindo. Os valores de $FEF_{25\%-75\%}$ menores que 65% do valor previsto devem ser considerados como biomarcadores para diagnóstico funcional e controle terapêutico da asma e DPOC¹⁶.

CONCLUSÕES

A espirometria e outros testes, como a oscilometria de impulso, devem ser usados para o diagnóstico de doenças das pequenas vias aéreas. No laudo de espirometria, as medidas do fluxo expiratório médio máximo ($MMEF_{75\%-$

25% ou $FEF_{25\%-75\%}$ da CVF) devem ser consideradas após a ausência de obstrução serem determinadas usando as variáveis primárias. Se a relação $VEF_1/CVF\%$ for limítrofe, uma redução, no $FEF_{25\%-75\%}$ ou outros fluxos terminais corrigidos para a capacidade vital forçada ou o tempo expiratório forçado elevado, diagnosticam a obstrução do fluxo aéreo em indivíduos respiratórios sintomáticos. De acordo com o Consenso atual para provas de função pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), o laudo emitido por pneumologista, de preferência certificado pela SBPT, na presença de fluxos terminais reduzidos, e com dados clínicos compatíveis com doença obstrutiva, deve relatar as alterações de pequenas vias áreas como distúrbio ventilatório obstrutivo leve ou de limitação ao fluxo aéreo em baixos volumes pulmonares. A informação adicional de capacidade vital forçada normal ou reduzida precisa ser mencionada no relatório final.

Agradecimentos: Os autores agradecem a Professora Dra. Tania Teixeira da Silva Nunes o valioso trabalho de revisão de língua portuguesa.

Conflito de interesses: Os autores declaram que não têm conflito de interesses com qualquer organização financeira sobre o material discutido no manuscrito. Os autores declaram também que colaboraram igualmente para a realização desse.

REFERÊNCIAS

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated 2018. Available from: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD-2018-WMS.pdf>.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO; 2018. Available from: <http://www.who.int/tb/data>.
- Moreira GL, Manzano BM, Gazzotti MR, Nascimento OA, Perez-Padilla R, Menezes AMB, et al. PLATINO, estudo de seguimento de nove anos sobre DPOC na cidade de São Paulo: o problema do subdiagnóstico. *J Bras Pneumol*. 2014;40(1):30-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000100005>.
- Berniker AV, Henry TS. Imaging of small airways diseases. *Radiol Clin N Am*. 2016;54:1165-81. doi: 10.1097/RTI.0b013e3181c1ab83.
- Rodrigues LU, Soares CT, Venuto DB, Santana RG, Xavier AR, Silva Junior CT, et al. Muscarinic receptors and chronic obstructive pulmonary disease: from biology to clinical practice. *Rev Med (São Paulo)*. 2016;95(3):128-32. doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836>.
- Singh D. Small airway disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seul)*. 2017;80:317-24. doi: 10.4046/trd.2017.0080.
- McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J*. 2014;1. doi: 10.3402/ecrj.v1.25898.
- Usmani OS, Biddiscombe MF, Yang S, Meah S, Oballa E, Simpson JK, et al. The topical study of inhaled drug (salbutamol) delivery in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018;9(1):25. doi: 10.1186/s12931-018-0732-0.
- Stockley JA, Cooper BG, Stockley RA, Sapey E. Small airways disease: time for a revisit? *Int J DPOC*. 2017;12:2343-53. doi: 10.2147/COPD.S138540.
- Pereira CAC. I Consenso de provas de função pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Espirometria*. *J Pneumol*. 2002;28 (Supl 3):S1-S82. Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_suplemento.asp?id=45.
- McFadden ER, Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med*. 1972;52:725-37. doi: 10.1016/0002-9343(72)90078-2.
- Lopes AJ, Mafort TT. Uso da técnica de Washout de nitrogênio para avaliação do acometimento da pequena via aérea em pacientes com DPOC. *Pulmão (RJ)*. 2017;26(1):51-6. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2017/n_01/11-artigo.pdf.
- Valle ELT. Resistência das vias aéreas: técnica da oscilação forçada. *J Pneumol*. 2002;28(Supl 3):S151-S154. Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_143_45_77%20Resist%EAncia%20das%20vias%20a%E9reas.pdf.
- Williamson PA, Clearie K, Menzies D, Vaidyanathan S, Lipworth BJ. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung*. 2011;189(2):121-9. doi: 10.1007/s00408-010-9275-y.
- Li YY, Chen Y, Wang P. Application of impulse oscillometry and bronchial dilation test for analysis in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:1271-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358579/>.
- Ruppel GL, Carlin BW, Hart M, Doherty DE. Office Spirometry in primary care for the diagnosis and management of COPD: National Lung Health Education Program Update. *Respir Care*. 2018;63(2):242-52. doi: 10.4187/respcare.05710.
- Ciprandi G, Cirillo I, Pasotti F, Ricciardolo FL. FEF_{25-75} : a marker for small airways and asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(3):233. doi: [10.1016/j.anai.2013.06.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2013.06.012).

Recebido: 16.03.18

Aceito: 02.08.19