

Classificação da doença pulmonar obstrutiva crônica pela radiografia do tórax*

Classification of chronic obstructive pulmonary disease based on chest radiography

Leilane Marcos¹, Gerson Linck Bichinho², Emmanuel Alvarenga Panizzi³, Keidy Karla Gonçalves Storino⁴, Davi Carpintéro Pinto⁴

Resumo **Objetivo:** O estudo avalia, quantitativamente, as radiografias torácicas de indivíduos com e sem doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e verifica se dados obtidos da imagem radiográfica podem classificar o indivíduo em com e sem DPOC. **Materiais e Métodos:** Utilizaram-se três grupos de imagens radiográficas torácicas: grupo 1, com 25 indivíduos com DPOC; grupo 2, com 27 indivíduos sem DPOC; grupo 3 (utilizado na reclassificação/validação da avaliação), com 15 indivíduos com DPOC. A classificação da DPOC tomou como base a espirometria. As variáveis utilizadas, normalizadas pela altura retroesternal, foram: largura pulmonar (LARGP), níveis de rebaixamento diafragmático direito (ALBDIR) e esquerdo (ALBESQ), ângulo costofrênico (ANGCF) e distâncias intercostal direita (DISDIR) e esquerda (DISESQ). **Resultados:** Na comparação das radiografias de indivíduos com DPOC e sem DPOC houve diferença estatística entre os dois grupos nas variáveis relacionadas com o diafragma. Para a reclassificação da DPOC, apresentaram maior índice de classificação correta: ANGCF (80%), ALBDIR (73,3%), ALBESQ (86,7%). **Conclusão:** A avaliação do tórax por meio de imagens radiológicas demonstrou que as variáveis que permitem uma maior discriminação entre indivíduos com e sem DPOC são aquelas relacionadas ao músculo diafragmático.

Unitermos: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Classificação da DPOC; Radiografia de tórax.

Abstract **Objective:** Quantitative analysis of chest radiographs of patients with and without chronic obstructive pulmonary disease (COPD) determining if the data obtained from such radiographic images could classify such individuals according to the presence or absence of disease. **Materials and Methods:** For such a purpose, three groups of chest radiographic images were utilized, namely: group 1, including 25 individuals with COPD; group 2, including 27 individuals without COPD; and group 3 (utilized for the reclassification/validation of the analysis), including 15 individuals with COPD. The COPD classification was based on spirometry. The variables normalized by retrosternal height were the following: pulmonary width (LARGP); levels of right (ALBDIR) and left (ALBESQ) diaphragmatic eventration; costophrenic angle (ANGCF); and right (DISDIR) and left (DISESQ) intercostal distances. **Results:** As the radiographic images of patients with and without COPD were compared, statistically significant differences were observed between the two groups on the variables related to the diaphragm. In the COPD reclassification the following variables presented the highest indices of correct classification: ANGCF (80%), ALBDIR (73.3%), ALBESQ (86.7%). **Conclusion:** The radiographic assessment of the chest demonstrated that the variables related to the diaphragm allow a better differentiation between individuals with and without COPD.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Classification of COPD; Chest radiography.

Marcos L, Bichinho GL, Panizzi EA, Storino KKG, Pinto DC. Classificação da doença pulmonar obstrutiva crônica pela radiografia do tórax. *Radiol Bras.* 2013 Nov/Dez;46(6):327-332.

* Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) – Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde, Curitiba, PR, Brasil.

1. Mestre, Professora da Universidade do Estado de Santa Catarina (Udesc), Florianópolis, SC, e da Faculdade Metropolitana de Blumenau (Fameblu), Blumenau, SC, Brasil.

2. Doutor, Professor do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR, Brasil.

3. Mestre, Professor da Universidade do Vale do Itajaí (Univali), Itajaí, SC, Brasil.

4. Fisioterapeutas da Unimed Litoral, Itajaí, SC, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Gerson Linck Bichinho. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde. Rua Imaculada Conceição, 1155, Prado Velho. Curitiba, PR, Brasil, 80901-210. E-mail: gerson.bichinho@pucpr.br.

Recebido para publicação em 15/10/2012. Aceito, após revisão, em 5/8/2013.

INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) apresenta efeitos extrapulmonares importantes que podem contribuir para um agravamento da doença em alguns indivíduos. Caracteriza-se por limitação do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível e é geralmente progressiva, associada a uma resposta inflamatória exacerbada do pulmão a partículas ou gases nocivos⁽¹⁻⁵⁾.

A avaliação clínica da DPOC verifica as alterações globais que a doença gera e que

acabam por debilitar e limitar a qualidade de vida dos portadores desta doença^(1,5,6).

Indivíduos que apresentam tosse crônica e expectoração e com histórico de exposição a fatores de risco devem ser avaliados em relação à limitação de fluxo aéreo, mesmo que não apresentem dispnéia. Para o diagnóstico e avaliação da DPOC, a espirometria é o padrão ouro, pois é a forma mais reprodutível, padronizada e objetiva de mensurar a limitação do fluxo aéreo, e deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita de DPOC⁽⁷⁻¹⁰⁾. Apesar disso,

a espirometria não deve ser utilizada isoladamente para o diagnóstico, sendo necessária, para obtermos uma interpretação fidedigna das condições pulmonares do indivíduo, a análise dos dados coletados na espirometria com os dados clínicos e radiológicos avaliados por um médico especialista^(1,9,10). Assim sendo, a radiografia de tórax continua a ser um exame muito solicitado para avaliação da caixa torácica, auxiliando o diagnóstico, juntamente com outros procedimentos decorrentes de provas funcionais associados aos sinais e sintomas observados⁽¹¹⁻¹³⁾.

A análise das alterações de tórax por meio da imagem radiográfica é subjetiva, podendo variar conforme a percepção e experiência do avaliador, sendo necessário obtermos métodos melhores para quantificar as alterações perceptíveis na imagem radiográfica.

Com base no exposto, objetivou-se avaliar as radiografias torácicas de indivíduos com e sem DPOC por meio de variáveis obtidas das imagens e definir, com o uso de curvas ROC (*receiver operating characteristic*), se estas variáveis podem classificar o indivíduo com diagnóstico positivo ou negativo para a DPOC.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo obteve a aprovação do Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), parecer nº 0002576/09 (protocolo CEP nº 2900 e protocolo Coneo 0040.0.084.000-09).

A amostra foi composta por indivíduos com diagnóstico de DPOC de moderada a grave, considerando a análise da espirometria^(1,14). A idade média da população foi 67 anos. A amostra foi dividida em três grupos: grupo 1 (G1), composto por 25 indivíduos com DPOC; grupo 2 (G2), composto por 27 indivíduos sem DPOC; grupo 3 (G3), composto por 15 indivíduos com DPOC. Este último grupo foi utilizado na reclassificação da DPOC utilizando as variáveis de imagem. A participação no estudo obedeceu aos seguintes critérios de inclusão: a) assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido; b) apresentar diagnóstico clínico de DPOC com base na espirometria, classificando os indivíduos de moderado a muito grave para o G1 e G3^(1,14); c) apresen-

tar funções neurocognitivas preservadas; d) imagens radiográficas de boa qualidade. Como critérios de exclusão foram considerados: a) apresentar doença cardíaca grave associada; b) apresentar outras doenças pulmonares como fibroses e asma.

Para os três grupos as imagens foram realizadas na posição posteroanterior, processadas no Laboratório de Engenharia da Reabilitação da PUCPR, e possuíam 256 níveis de cinza e resolução de 150 pixels/polegada.

Todas as medidas efetuadas nas imagens foram obtidas com a ajuda de um *software* criado por meio do programa MatLab pelo grupo de pesquisa em imagens médicas do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde da PUCPR. Analisou-se um total de 67 imagens, sendo 25 do G1, 27 do G2 e 15 do G3. O *software* possibilitou a obtenção das medidas em pixels, que foram salvas em um arquivo Excel® para análise posterior.

As variáveis consideradas para análise foram (Figura 1): a) altura retroesternal pulmonar: do início ao fim do pulmão direito, pois o pulmão esquerdo sofre influência da área cardíaca; b) largura pulmonar (LARGP): entre o sexto e o sétimo espaço intercostal, uma vez que é um ponto mediano do gradil costal descrito na literatura;

c) níveis de rebaixamento diafragmático direito (ALBDIR) e esquerdo (ALBESQ): subdivide-se em altura da base do diafragma do lado direito – linha de base do diafragma até o ângulo costocárdico direito –, e em altura da base do diafragma do lado esquerdo – linha de base do diafragma até o ângulo costocárdico esquerdo; d) ângulo costofrênico ou costodiafragmático (ANGCF): entre a linha do ângulo e a linha da base do diafragma, e) distâncias intercostal direita (DISDIR) e esquerda (DISESQ): medida para avaliar a presença de aumento dos espaços intercostais. Para podermos comparar os valores obtidos (em pixels) de indivíduos diferentes, é necessário efetuar a normalização dos valores. Assim sendo, a normalização das variáveis foi realizada dividindo-se os valores das variáveis pela altura retroesternal. A altura retroesternal foi escolhida por representar os diferentes biótipos de tórax existentes. Apenas a variável ANGCF, por se tratar de um ângulo, não foi normalizada.

RESULTADOS

Para cada uma das variáveis das imagens avaliadas testou-se a hipótese nula de que a média no G1 é igual à média no G2, *versus* a hipótese alternativa de médias diferentes.

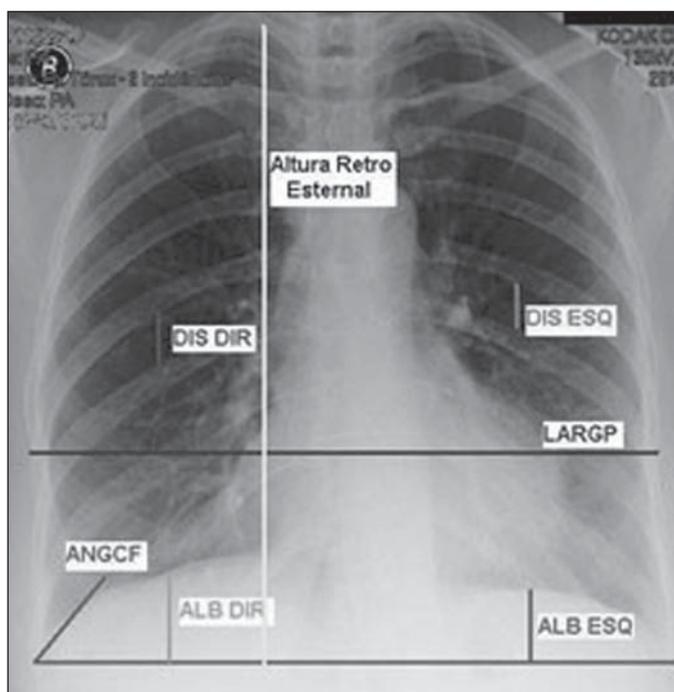


Figura 1. Medidas avaliadas na radiografia.

A diferença entre o G1 e o G2 foi perceptível nas variáveis ANGCF, ALBDIR e ALBESQ. Não houve diferença entre os dois grupos nas variáveis LARGP, DISDIR e DISESQ.

Na Tabela 1 é apresentada a estatística descritiva de cada variável, de acordo com os grupos e os valores de *p* dos testes estatísticos. Também são apresentados os intervalos de 95% de confiança para as médias.

Para cada uma das variáveis de imagem ajustou-se uma curva ROC e testou-se a hipótese nula de que a área abaixo da curva é igual a 0,5 (o ajuste não é bom), *versus* a hipótese alternativa de que a área abaixo da curva é maior do que 0,5 (o ajuste é bom). Para as variáveis que apresentaram um bom ajuste, foram determinados os pontos de

corte com melhor resultado de sensibilidade e especificidade.

A variável LARGP (Figura 2A) não é um bom indicativo da presença de DPOC, pois apresentou uma área abaixo da curva, com valor de 0,476 (*p* = 0,762), indicando proximidade com a região medial do gráfico, com sensibilidade de 100% e especificidade de 18,5%, indicando que o ajuste não é bom.

Para a variável ANGCF obteve-se uma área abaixo da curva, porém mais próxima do canto superior esquerdo do gráfico, com valor de 0,867 (*p* < 0,001), indicando que o ajuste é bom, conforme mostra a Figura 2B.

A variável ALBDIR apresentou área abaixo da curva, com valor de 0,841 (*p* < 0,001), indicando um ajuste bom, conforme

revela o gráfico A na Figura 3. A variável ALBESQ apresentou área abaixo da curva, com valor de 0,803 (*p* < 0,001), mostrando que o ajuste é bom, conforme demonstra o gráfico B na Figura 3.

Para a variável DISDIR a área apresentou-se abaixo da curva, com valor de 0,637 (*p* = 0,077), e sendo assim o ajuste é marginalmente bom, demonstrado no gráfico A da Figura 4. A variável DISESQ teve área abaixo da curva, com valor de 0,669 (*p* = 0,025), indicando ajuste bom, demonstrado pelo gráfico B na Figura 4.

Com os dados fornecidos pela curva ROC já descritos, estabeleceu-se uma reclassificação dos indivíduos do G3. Cada um dos pacientes do G3 (todos portadores de DPOC) foi classificado como tendo ou não

Tabela 1 Valores obtidos para cada variável de acordo com os grupos 1 ou 2.

Variável	Grupo	n	Média	IC 95%	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	Valor de <i>p</i> *
LARGP	G1	25	0,97	0,92–1,03	0,94	0,84	1,15	0,10	0,707
	G2	27	1,02	0,98–1,06	1,03	0,86	1,21	0,10	
ANGCF	G1	25	36,26	31,45–41,06	35,97	21,18	50,19	8,68	< 0,001
	G2	27	54,06	51,54–56,57	56,12	41,24	68,50	6,35	
ALBDIR	G1	25	0,12	0,10–0,15	0,12	0,06	0,19	0,05	< 0,001
	G2	27	0,18	0,17–0,19	0,17	0,12	0,25	0,03	
ALBESQ	G1	25	0,11	0,09–0,13	0,12	0,04	0,16	0,03	< 0,001
	G2	27	0,14	0,13–0,15	0,14	0,08	0,19	0,03	
DISDIR	G1	25	0,07	0,06–0,08	0,07	0,04	0,09	0,01	0,178
	G2	27	0,06	0,06–0,06	0,06	0,04	0,08	0,01	
DISESQ	G1	25	0,07	0,06–0,08	0,07	0,04	0,09	0,01	0,058
	G2	27	0,06	0,05–0,06	0,06	0,03	0,08	0,01	

* Teste t de Student para amostras independentes, *p* < 0,05. IC 95%, intervalo de confiança a 95%; LARGP, largura pulmonar; ANGCF, ângulo costodiafragmático; ALBDIR, altura da base do diafragma direito; ALBESQ, altura da base do diafragma esquerdo; DISDIR, distância intercostal direita; DISESQ, distância intercostal esquerda.

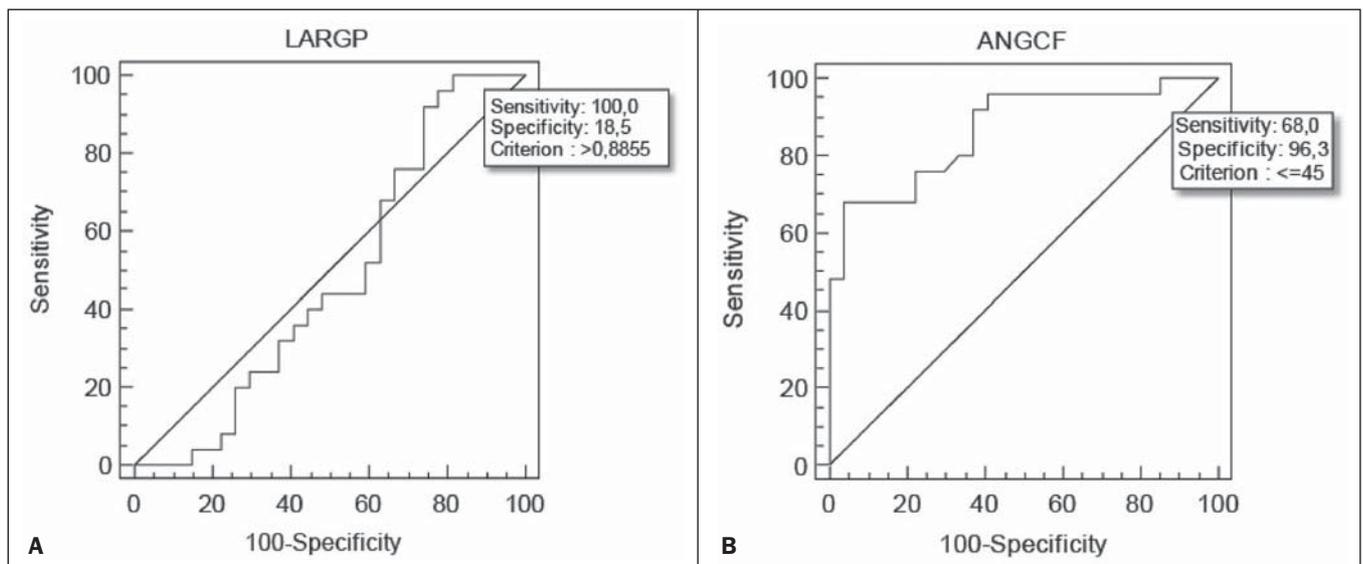


Figura 2. Gráficos da curva ROC para as variáveis largura pulmonar (A) e ângulo costodiafragmático (B).

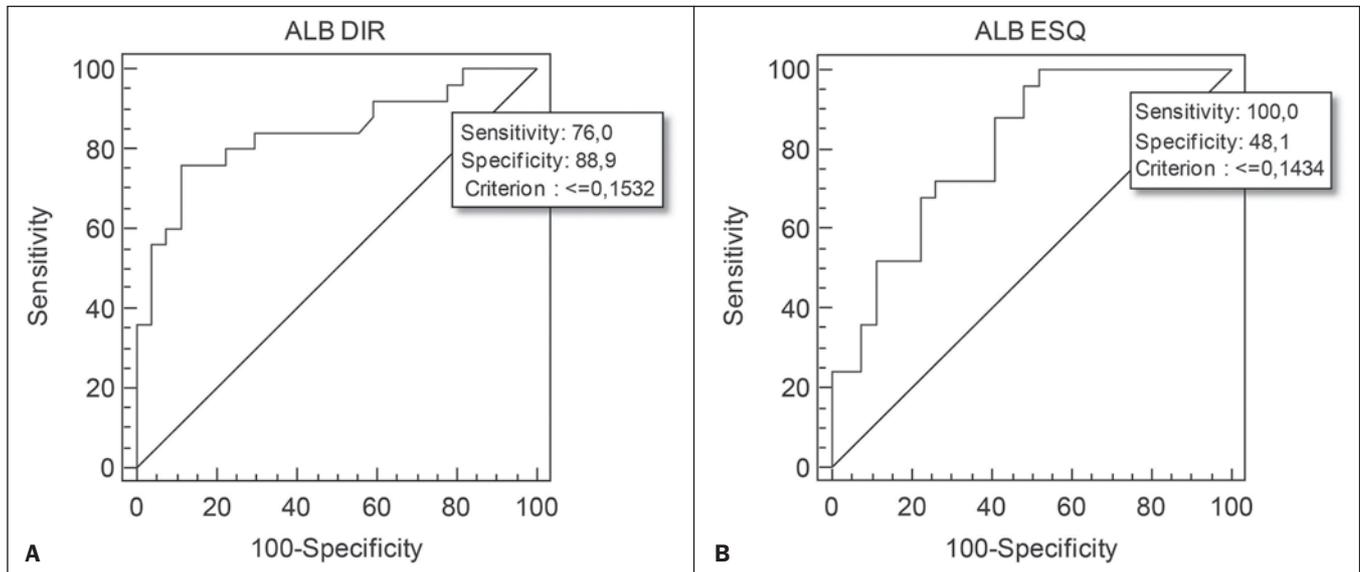


Figura 3. Gráficos da curva ROC para as variáveis altura da base do diafragma direito (A) e altura da base do diafragma esquerdo (B).

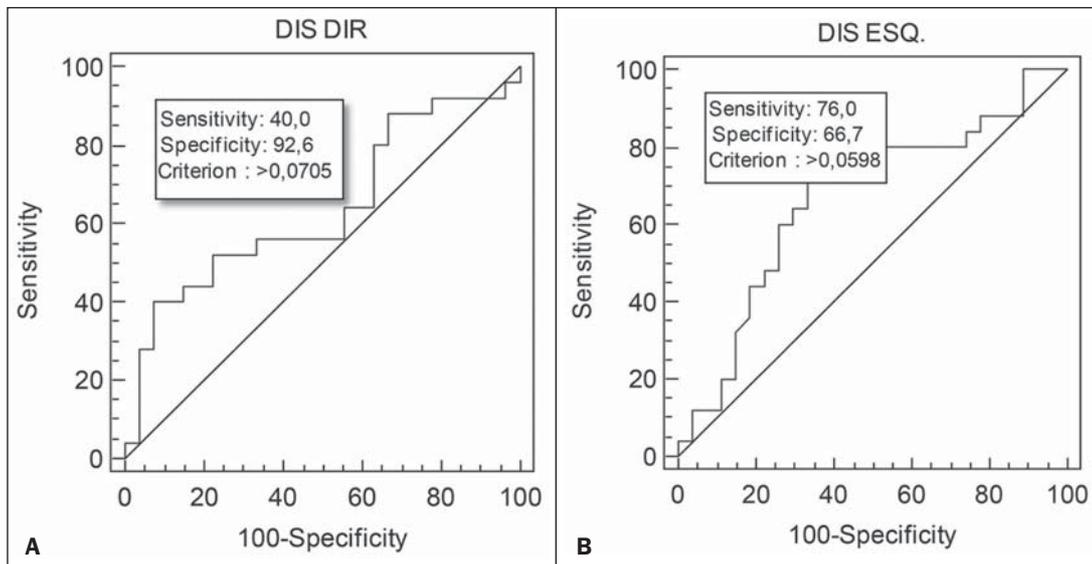


Figura 4. Gráficos da curva ROC para as variáveis distância intercostal direita (A) e distância intercostal esquerda (B).

a doença se fosse utilizado o intervalo definido pelo ponto de corte sugerido pela curva ROC, conforme apresentado na Tabela 2. A classificação é considerada correta se o indivíduo tem o valor da variável no intervalo associado à doença, e incorreta em caso contrário.

DISCUSSÃO

A espirometria é de fundamental importância como recurso para estabelecer o diagnóstico de DPOC e sua não utilização resulta em subdiagnóstico e sobrediagnóstico para indivíduos com DPOC, sendo este

exame necessário para a correta classificação da presença ou não da DPOC^(1,10,14).

Deve ser considerado que as alterações toracopulmonares nas fases iniciais da DPOC não são perceptíveis na radiografia, já que estas alterações estruturais surgem conforme o avançar da doença⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

O diagnóstico da DPOC com base na espirometria não considera as alterações sistêmicas decorrentes da doença, e essas alterações debilitam o indivíduo e impactam na sua qualidade de vida, sendo necessária a avaliação dessas alterações para trazer dados adicionais sobre a doença. A radiografia, por ser um exame de baixo custo,

possibilita a análise das alterações biomecânicas provocadas pela DPOC^(1,18,19).

A diferença entre o G1 e o G2 foi encontrada nas variáveis de imagem ANGCF, ALB DIR e ALB ESQ. Estas variáveis associam-se com as alterações do músculo diafragma, responsável pelo enchimento e esvaziamento do pulmão, que quando se movimentam para cima e para baixo faz com que a caixa torácica se encurte ou se alongue⁽²⁰⁻²²⁾. Este movimento encontra-se limitado pela presença da hiperinsuflação, que tem origem na destruição provocada pelo enfisema nas fibras elásticas do pulmão. Isto faz com que o pulmão perca sua

Tabela 2 Reclassificação dos indivíduos do G3 segundo a curva ROC.

Variável	Critério	n	Classificação correta	Classificação incorreta
ANGCF	≤ 45	15	12 (80%)	3 (20%)
ALBDIR	≤ 0,1532	15	11 (73,3%)	4 (26,7%)
ALBESQ	≤ 0,1434	15	13 (86,7%)	2 (13,3%)
DISDIR	> 0,0705	15	7 (46,7%)	8 (53,3%)
DISESQ	> 0,0598	15	11 (73,3%)	4 (26,7%)

LARGP, largura pulmonar; ANGCF, ângulo costodiafragmático; ALBDIR, altura da base do diafragma direito; ALBESQ, altura da base do diafragma esquerdo; DISDIR, distância intercostal direita; DISESQ, distância intercostal esquerda.

capacidade de retração. Conforme o progresso da doença, a força de retração interna do pulmão torna-se menor do que a força de retração externa da parede torácica. Assim sendo, as duas forças de retração opostas não estão mais em equilíbrio. A força de retração externa da parede torácica empurra o pulmão para fora e aumenta o seu volume e tem-se uma expansão da parede torácica e um pulmão hiperinsuflado. A destruição das fibras elásticas também leva ao aprisionamento de ar, que aumenta ainda mais a hiperinsuflação^(15,23,24).

O músculo diafragma, em razão da presença da hiperinsuflação, tem a zona de aposição diminuída, o que dificulta sua incursão, levando a musculatura a trabalhar com uma maior carga. Este rebaixamento do diafragma reduz o comprimento das fibras musculares, não permitindo ao músculo gerar a força necessária para uma movimentação^(16,22,24,25).

A literatura aponta, em pesquisa desenvolvida, diferença entre as radiografias torácicas de indivíduos sadios e de portadores de DPOC também no nível de rebaixamento diafragmático (direito e esquerdo) e em outras variáveis como LARGP, ANGCF, DISDIR e DISESQ. Nestas duas últimas variáveis, no presente estudo, também observou-se diferença significativa. Estas medidas referem-se ao posicionamento das costelas, que durante a inspiração também colaboram na expansão do tórax em virtude da ação dos músculos inspiratórios intercostais externos. Estes tracionam o gradil para cima, enquanto as costelas se projetam para a frente^(17,22,26,27).

A função dos músculos intercostais externos é manter o espaço entre as costelas e elevá-las, aumentando o diâmetro da cavidade torácica nas direções posteroanterior e transversa. Assim sendo, na ocorrência da hiperinsuflação, a ação do diafragma

alonga a caixa torácica e os intercostais externos, por sua vez, alongam no sentido posteroanterior e podem manter o posicionamento das costelas⁽²⁵⁻²⁷⁾.

A análise das curvas ROC apontou que as variáveis ANGCF, ALBDIR e ALBESQ apresentaram diferença entre indivíduos saudáveis e com DPOC.

A reclassificação dos indivíduos do G3, de acordo com o intervalo definido pelo ponto de corte da curva ROC para as variáveis de imagem, ainda apresentou porcentagens baixas para ser considerado um bom indicativo para a classificação de indivíduos com ou sem DPOC; o valor máximo alcançado foi 86,7% para a variável ALBESQ.

Além disso, a relação da sensibilidade e especificidade para o teste diagnóstico necessita de valores mais altos, tanto para a sensibilidade da presença da DPOC quanto para a especificidade de não se ter DPOC, para considerar as variáveis de imagem possíveis para diagnóstico da DPOC^(18,28), e mesmo apresentando ajustes de curva bons, esta relação ainda não é satisfatória para considerar unicamente as variáveis de imagem para avaliar precisamente a DPOC. A espirometria, com base na literatura, é o padrão ouro para o diagnóstico da doença^(1,2,10).

CONCLUSÃO

A diferença observada nas imagens de indivíduos com e sem DPOC foi mais evidenciada, principalmente, nas variáveis que mensuravam o posicionamento do diafragma, o que indica que a posição deste músculo é alterada significativamente na ocorrência da DPOC.

Para a classificação da DPOC pela radiografia, as variáveis escolhidas ainda necessitam de mais estudos para obterem porcentagem nas curvas ROC mais fidedigna.

O estudo apresentou limitação quanto à normalização das variáveis radiográficas. Foi utilizada a variável altura retroesternal, porém esta medida está presente no tórax do portador de DPOC, que também sofre influência da hiperinsuflação e pode subestimar os dados.

Agradecimentos

Aos profissionais que atuam no Complexo de Medicina Preventiva Unisaúde e na Clínica Escola de Fisioterapia da Universidade do Vale do Itajaí, por possibilitarem a realização do estudo em suas dependências.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2013. [acessado em 10 de julho de 2013]. Disponível em: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC – 2004. *J Bras Pneumol*. 2004;30(Supl 5):S1–42.
3. Rabinovich RA, Vilaró J, Roca J. Evaluación de la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC: prueba de marcha de 6 minutos. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:80–5.
4. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax*. 2009;64:6–12.
5. Ko FW, Hui DS. Outdoor air pollution: impact on chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:150–7.
6. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256–76.
7. Walters JA, Hansen EC, Johns DP, et al. A mixed methods study to compare models of spirometry delivery in primary care for patients at risk of COPD. *Thorax*. 2008;63:408–14.
8. American Thoracic Society / European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. [acessado em 28 de julho de 2013]. Disponível em: <http://www.thoracic.org/clinical/copd-guidelines/resources/copddoc.pdf>.
9. Walker PP, Mitchell P, Diamantea F, et al. Effect of primary-care spirometry on the diagnosis and management of COPD. *Eur Respir J*. 2006;28:945–52.
10. Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para teste de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28 Supl 3.
11. McAdams HP, Samei E, Dobbins J 3rd, et al. Recent advances in chest radiography. *Radiology*. 2006;241:663–83.
12. Azevedo-Marques PM. Diagnóstico auxiliado por

- computador na radiologia. *Radiol Bras.* 2001; 34:285–93.
13. Bontrager KL. *Tratado de tecnologia radiológica e base anatômica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
 14. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1107–36.
 15. O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. *Eur Respir Rev.* 2006;15:61–7.
 16. Hoppin FG Jr. Hyperinflation and the (passive) chest wall. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1042–3.
 17. Rech V. *Método de auxílio diagnóstico da anatomia estático-torácica através da análise de imagens radiográficas digitalizadas.* [Dissertação]. Internet. Curitiba: Pontifícia Universidade Católica do Paraná; 2006. [acessado em 27 de fevereiro de 2008]. Disponível em: http://www.biblioteca.pucpr.br/tede/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=845.
 18. Sullivan DC. Imaging as a quantitative science. *Radiology.* 2008;248:328–32.
 19. Naberan K, de la Roza C, Lamban M, et al. Utilización de la espirometria em el diagnóstico y tratamiento de la EPOC en atención primaria. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:638–44.
 20. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
 21. Scanlan CI, Wilkins RL, Stoller JK. *Egan – Fundamentos da terapia respiratória.* Rio de Janeiro: Manole; 2000.
 22. West JB. *Fisiologia respiratória.* Barueri: Manole; 2002.
 23. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, et al. Manifestações sistêmicas na doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol.* 2006;32:161–7.
 24. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:10–48.
 25. American Thoracic Society / European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1 Pt 2):S1–40.
 26. Walsh JM, Webber CL Jr, Fahey PJ, et al. Structural change of the thorax in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol.* 1992;72:1270–8.
 27. Levitzky MG. *Fisiologia pulmonar.* Barueri: Manole; 2004.
 28. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366:1875–81.