

Artigo de Revisão de Literatura

Caracterização do volume expiratório máximo no 1.º segundo, da capacidade de transferência alvéolo-capilar para o monóxido de carbono e da pressão parcial de oxigénio no sangue arterial em doentes com DPOC

Characterization of forced expiratory volume in 1st second, diffusing capacity for carbon monoxide and partial pressure of oxygen in arterial blood in patients with COPD

Patrícia Pereira¹, Mafalda de Sousa¹, Raquel Barros^{1,2*}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa;

² Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital Pulido Valente.

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é caracterizada por uma obstrução brônquica persistente, parcialmente reversível e progressiva, associada a uma resposta inflamatória anómala dos pulmões à inalação de partículas ou gases nocivos.

Segundo o *Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)*, a espirometria é o principal exame realizado no contexto da DPOC, pois a determinação da relação entre o volume expiratório máximo no 1.º segundo e a capacidade vital forçada (FEV₁/FVC) pós broncodilatação permite determinar a existência de obstrução das vias aéreas, e a análise do FEV₁ % do previsto possibilita a caracterização do grau de gravidade da obstrução brônquica nesta patologia. Para além dos parâmetros espirométricos devem ser avaliadas outras variáveis funcionais respiratórias, nomeadamente a capacidade de transferência alvéolo-capilar para o monóxido de carbono (DLco) e a pressão parcial de oxigénio no sangue arterial (PaO₂).

O objetivo do presente artigo de revisão é caracterizar, através da análise da literatura, o FEV₁, a DLco e a PaO₂ em doentes com DPOC.

Apesar do FEV₁ % do previsto ser considerado o *gold standard* para a caracterização do grau de gravidade da obstrução brônquica, este parâmetro apresenta limitações, pois nem sempre a sua diminuição reflete a presença de DPOC.

De acordo com a literatura, a DLco está geralmente diminuída nestes doentes, traduzindo a presença de enfisema e a PaO₂ está geralmente diminuída, sendo que os valores desta decrescem com o aumento do grau de gravidade da obstrução. Estudos demonstraram que em indivíduos com DPOC existe uma relação do FEV₁ com a DLco e PaO₂.

The Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by a persistent bronchial obstruction, partially reversible and progressive, associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to inhaled noxious particles or gases.

According to GOLD, spirometry is the primary test conducted in the context of COPD. This pulmonary function test can determine the relationship between forced expiratory volume in the 1st second and forced vital capacity (FEV₁/FVC) after bronchodilation, which establishes the presence of airway obstruction. The spirometry can also characterize the degree of severity of bronchial obstruction in these patients by analyzing FEV₁ (%). Besides the spirometric parameters other functional respiratory variables like diffusion capacity for carbon monoxide (DLco) and partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂) should be evaluated.

The aim of this review article is to characterize, by analyzing the literature, FEV₁, DLco and PaO₂ in patients with COPD. Despite FEV₁ (%) is considered the gold standard for characterizing the severity of bronchial obstruction, this parameter has limitations, because its decrease does not always reflect the presence of COPD.

According to the literature, DLco is generally decreased in patients with COPD, reflecting the presence of emphysema, and PaO₂ is also diminished. Both values of DLco and PaO₂ decrease with the increasing of severity of the obstruction. Studies have shown that in patients with COPD there is a relationship between FEV₁ and DLco with PaO₂.

PALAVRAS-CHAVE: DPOC; FEV₁; PaO₂; DLco.

KEY WORDS: COPD; FEV₁; PaO₂; DLco.

Submetido em 16 abril 2012; Aceite em 20 junho 2013; Publicado em 31 julho 2013.

* **Correspondência:** Raquel Barros. **Email:** raquel.barros@cardiocvp.net

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) é caracterizada por uma obstrução brônquica persistente, parcialmente reversível e progressiva, associada a uma resposta inflamatória anómala dos pulmões à inalação de partículas ou gases nocivos (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD], 2013). Nesta patologia verifica-se o desenvolvimento de edema da parede brônquica, contração do músculo liso e excesso de produção de muco no lúmen celular, que resulta numa diminuição do calibre brônquico (Couto, & Ferreira, 2004). Por norma, a limitação do fluxo aéreo é progressiva e em fases avançadas torna-se incapacitante (GOLD, 2013).

O diagnóstico de DPOC deve ser considerado em qualquer doente com dispneia, tosse crónica ou produtiva e/ou com história de exposição a fatores de risco característicos desta patologia. Segundo o GOLD (2013), é fundamental a realização do estudo funcional respiratório para o diagnóstico e caracterização da doença.

Na DPOC diversas variáveis funcionais respiratórias podem estar alteradas, pelo que se torna imprescindível a monitorização destes parâmetros ao longo do tempo, para permitir um acompanhamento mais completo destes doentes e um rigoroso conhecimento da evolução da doença.

A espirometria é o teste funcional respiratório mais objetivo e reprodutível na determinação da limitação do fluxo aéreo (Jackson, & Hubbard, 2003). Para o diagnóstico de DPOC, a espirometria deve apresentar pós broncodilatação uma relação entre o volume expiratório máximo no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (FEV_1/FVC) inferior a 0,70. A análise do FEV_1 % do previsto permite a caracterização do grau de gravidade da obstrução das vias aéreas (GOLD, 2013).

Na DPOC existem outros parâmetros, para além do FEV_1 , que se encontram muitas vezes reduzidos, nomeadamente aqueles que avaliam as trocas gasosas, tais como, a capacidade de transferência alvéolo-capilar para o monóxido de carbono (DLco) e

a pressão parcial de oxigénio no sangue arterial (PaO_2). A determinação das duas últimas variáveis funcionais respiratórias é importante na medida em que o valor da DLco se relaciona de forma inversa com a extensão do enfisema (Trigo, 2003) e a diminuição do valor da PaO_2 (hipoxemia) se apresenta como um instrumento prognóstico e preditor do risco de exacerbações (Trigo, & Barón, 2005).

O objetivo do presente artigo de revisão é caracterizar, através da análise da literatura, o FEV_1 , a DLco e a PaO_2 em doentes com DPOC.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de evidência científica na base referencial Pubmed e na Biblioteca do Conhecimento Online (B-on). Foram utilizadas como palavras-chave: FEV_1 , DLco, PaO_2 e DPOC. Foram utilizados artigos originais de investigação e artigos de revisão de literatura com relevância para o tema abordado.

FEV_1 E DPOC

O FEV_1 é a variável mais importante na avaliação de doentes com DPOC, uma vez que a sua diminuição ao longo do tempo se encontra associada ao aumento da mortalidade nestes doentes (Celli, Cote, Lareau, & Meek, 2008). Além da participação no diagnóstico da DPOC (relação FEV_1/FVC inferior a 0,70 pós broncodilatador) o FEV_1 permite classificar a gravidade da limitação do fluxo aéreo - Tabela 1 - (GOLD, 2013).

Sendo a DPOC uma patologia de carácter progressivo e crónico, com períodos de exacerbação dos sintomas, nomeadamente tosse, dispneia e expectoração, é de extrema importância o controlo dos mesmos. Períodos frequentes de exacerbações aceleram a progressão da doença e consequentemente aumentam a mortalidade. Além disso, promovem um declínio mais rápido da função pulmonar, menor qualidade de vida e menor tolerância ao exercício (Anzueto, 2010). Segundo o GOLD (2013), uma associação entre os sintomas e a classificação

Tabela 1 – Classificação da gravidade da limitação do fluxo aéreo em doentes com DPOC (Pós-Broncodilatador). Adaptado de GOLD (2013). GOLD - *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

GOLD 1	Ligeira	FEV ₁ ≥ 80% previsto
GOLD 2	Moderada	50% ≤ FEV ₁ <80% previsto
GOLD 3	Grave	30% ≤ FEV ₁ <50% previsto
GOLD 4	Muito grave	FEV ₁ < 30% previsto

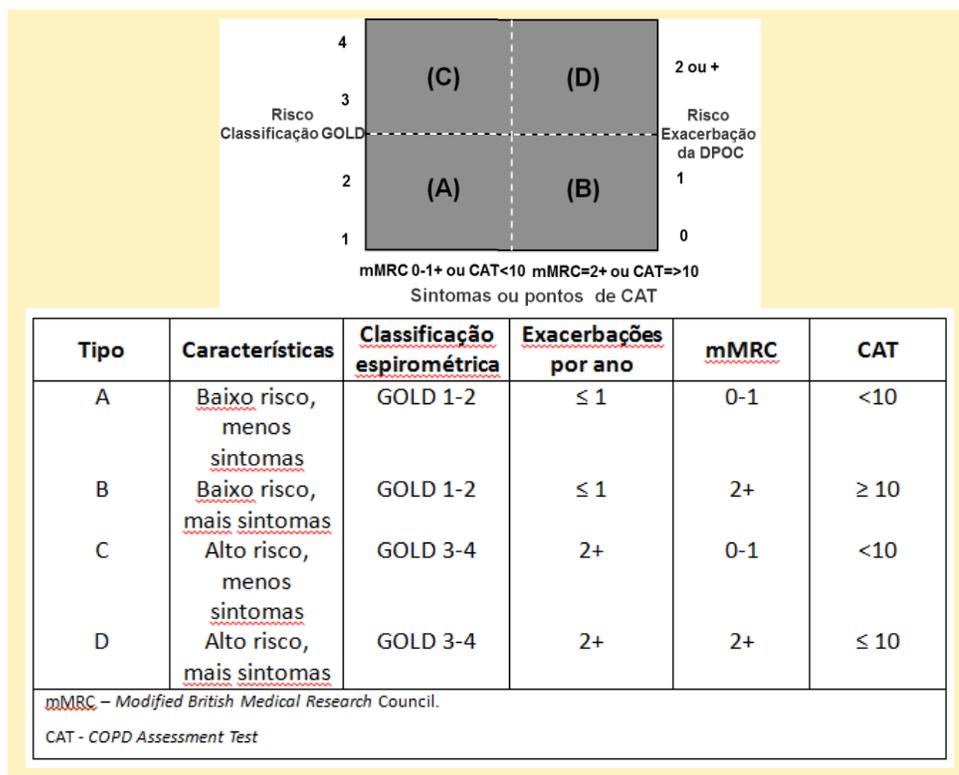
GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
 FEV₁ – Volume expiratório máximo no 1.º segundo

espirométrica permite prever o risco de futuras exacerbações - Figura 1.

De acordo com Tanabe et al. (2012), a progressão da DPOC pode ser monitorizada através do declínio do FEV₁. Em 2002, Donaldson, Seemungal, Bhowmik e Wedzicha realizaram um estudo, que incluiu 109 doentes, com o objetivo de avaliar a relação entre o

declínio do FEV₁ e a frequência de exacerbações na DPOC. Os resultados demonstraram que doentes com DPOC moderada a grave e com exacerbações frequentes (> 2,9/ano) evidenciavam um declínio do FEV₁ de 40 mL/ano e os doentes com exacerbações pouco frequentes (< 2,9/ano) apresentavam um declínio do FEV₁ de 32 mL/ano. Desta forma, a frequência de exacerbações é um importante fator no

Figura 1 – Associação entre sintomas, classificação espirométrica e risco de exacerbação. Adaptado de GOLD (2013).



declínio do FEV₁ e, conseqüentemente da função pulmonar. Um estudo semelhante, realizado por Vestbo et al. (2011), durante 3 anos, que incluiu 2163 doentes com DPOC, revelou uma taxa média do declínio do FEV₁ muito semelhante à encontrada pelos anteriores autores - 33 mL/ano.

No entanto, a presença de um FEV₁ diminuído não é exclusiva da DPOC. O estudo de Masuko et al. (2011) incluiu 1392 indivíduos sem história prévia de asma, DPOC, bronquite crônica, pneumonia intersticial ou tuberculose pulmonar. Da totalidade da amostra excluíram-se os indivíduos que tinham uma relação FEV₁/FVC inferior a 0,70 (n=23). Posteriormente, foram criados dois subgrupos – grupo FEV₁ <80% do previsto pré-broncodilatador (n=217) e grupo FEV₁ ≥80% do previsto pré-broncodilatador (n=1152). O estudo demonstrou que o grupo de indivíduos que possuíam uma relação FEV₁/FVC superior a 0,70 e um FEV₁ <80% eram fumadores e não podiam ser diagnosticados com DPOC, uma vez que possuíam uma relação FEV₁/FVC normal. Estes estudos indicam que apesar do FEV₁ ser um parâmetro essencial para o diagnóstico de DPOC, a sua diminuição não é exclusiva desta patologia, uma vez que poderá advir de outras condições - fumo do tabaco, poeiras, dispneia (Trigo e Barón, 2005).

Pelo que foi anteriormente referido, o estudo espirométrico, nomeadamente a análise isolada do FEV₁ pode não retratar de forma adequada o estado funcional respiratório dos doentes com DPOC. A avaliação funcional respiratória nestes indivíduos requer uma avaliação mais completa que inclua a determinação da DLco e a realização de gasometria arterial (Shibel, & Moser, 1970).

DLco E DPOC

A DLco é uma medida de transferência do monóxido de carbono (CO) do gás inspirado até ao volume capilar pulmonar (Pereira, Viegas, & Alves, 2002). É a única prova funcional respiratória (excluindo a gasometria arterial) que mede as propriedades não-mecânicas do pulmão (Miller, & Enright, 2012), fornecendo informação sobre a superfície vascular pulmonar disponível para as trocas gasosas (Trigo,

2003). Em doentes com DPOC, a DLco permite avaliar a extensão e gravidade do enfisema A diminuição deste parâmetro no enfisema traduz a diminuição do leito capilar e da relação ventilação/perfusão (Mishima, 2009). Esta medida também tem sido utilizada como um marcador para o declínio acelerado do FEV₁ e de redução da sobrevivência (Lopes, & Jansen, 2009).

Um estudo transversal levado a cabo por Dias, Chacur, Carvalho e Neves (2010) incluiu 20 doentes com asma e 30 doentes com DPOC. O objetivo foi identificar os parâmetros funcionais respiratórios que contribuíam para o diagnóstico diferencial entre asma e DPOC. Observou-se um valor médio para a DLco nos doentes com DPOC de 69% e nos asmáticos de 103,4%. Assim, e de acordo com os autores, os doentes com DPOC mostraram valores reduzidos de DLco, comparativamente aos verificados nos asmáticos, que apresentaram valores dentro da normalidade.

Em 2009, Balcells et al. avaliaram 342 doentes com DPOC internados pela primeira vez devido a um episódio de exacerbação, durante um período de 5 anos. Os autores tinham como objetivo avaliar as características sociodemográficas, hábitos de vida, características clínicas e funcionais respiratórias e comorbilidades desses mesmos doentes. O estudo revelou uma relação positiva estatisticamente significativa entre o valor da DLco e o FEV₁ (p < 0,001). Os autores verificaram que a DLco diminuiu concordantemente com o aumento do grau de gravidade da obstrução das vias aéreas.

PaO₂ E DPOC

A gasometria arterial é o único exame que permite avaliar a quantidade de oxigénio e de dióxido de carbono transportado pelo sangue, utilizando-se assim, a pressão parcial destes gases (PaO₂ e PaCO₂) no sangue arterial (Couto, & Ferreira, 2004).

Com a deterioração da função pulmonar e com a progressão da doença, o risco de hipoxemia em doentes com DPOC torna-se elevado (Rabe et al., 2007). O principal fator contributivo para o desenvolvimento de hipoxemia nestes doentes é a

inadequação da relação ventilação/perfusão, sendo este resultado da limitação do fluxo aéreo e da destruição do leito capilar pulmonar (Gibson, 1998).

No contexto de DPOC, a hipoxemia contribui para a redução da qualidade de vida, da tolerância ao exercício, da função músculo-esquelética e para o aumento do risco de morte. Assim sendo, a determinação da PaO_2 é fundamental para a caracterização e monitorização desta patologia (Fard, & Zarezadeh, 2004).

Um estudo realizado em 1990 por Szeinuk incluiu 61 indivíduos saudáveis, com idade média de 45,6 anos, e 67 com DPOC (32 dos indivíduos possuíam um $FEV_1 \geq 1,5$ L e idade média de 62,8 anos, e 35 um $FEV_1 < 1,5$ L com idade média de 65,6 anos) e teve como objetivo verificar se existia relação entre o FEV_1 e a PaO_2 em indivíduos saudáveis e em doentes com DPOC. Os resultados obtidos revelaram que os valores da PaO_2 nos indivíduos saudáveis ($66,85 \pm 7,01$ mmHg) eram estatisticamente superiores aos dos doentes com DPOC ($49,35 \pm 12,02$ mmHg nos indivíduos com $FEV_1 \geq 1,5$ L e $43,53 \pm 10,26$ mmHg nos indivíduos com $FEV_1 < 1,5$ L). Verificou-se que os valores da PaO_2 e do FEV_1 apresentavam uma variação estatisticamente significativa nos dois subgrupos de indivíduos com DPOC (FEV_1 , $p < 0,001$ e PaO_2 , $p < 0,005$). Desta forma, o autor concluiu que os valores da PaO_2 diminuem com o aumento do grau de gravidade da obstrução. Em 1992, o mesmo autor deu continuidade ao estudo anterior, voltando a confirmar os resultados supracitados. Szeinuk incluiu no novo estudo 61 indivíduos saudáveis (idade média de 44 anos) e 85 com DPOC (idade média de 63 anos). De acordo com este estudo, verificou-se uma vez mais que os valores da PaO_2 nos indivíduos saudáveis ($66,67 \pm 7,17$ mmHg) eram estatisticamente superiores aos dos doentes com DPOC ($46,77 \pm 9,24$ mmHg).

RELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS FUNCIONAIS RESPIRATÓRIOS NA DPOC

A análise dos parâmetros funcionais respiratórios pode ser efetuada isoladamente através da

verificação da normalidade dos seus valores. Todavia, é também enriquecedor perceber as possíveis relações que se estabelecem entre os mesmos em contexto de uma determinada patologia, neste caso a DPOC.

O estudo de Delclaux, Orcel, Housset, Whitelaw e Derenne (1994) incluiu 281 idosos de ambos os géneros com critérios de bronquite crónica. Os resultados mostraram valores de PaO_2 semelhantes entre o género masculino (75,9 mmHg) e o género feminino (74,5 mmHg). Relativamente à idade, esta variável apresentou-se como independente no género masculino. Contudo, no género feminino verificou-se uma correlação positiva fraca ($r=0,18$; $p < 0,05$). Foi também verificada a existência de uma correlação positiva entre os gases no sangue e os parâmetros espirométricos, isto é, a PaO_2 correlacionou-se de forma positiva com o FEV_1 ($r=0,268$; $p < 0,001$). No entanto, apesar do fraco carácter das correlações supracitadas, as mesmas foram valorizadas pelos autores.

A correlação entre o FEV_1 e a PaO_2 foi igualmente evidenciada por Fard e Zarezadeh, em 2004, uma vez que os seus resultados revelaram a existência de uma relação linear entre ambas as variáveis. Desta forma, os autores defendem que em doentes com DPOC existe uma relação de carácter confiável entre o FEV_1 e a PaO_2 , uma vez que a diminuição do FEV_1 se faz acompanhar de uma diminuição do valor da PaO_2 - quanto maior o grau de gravidade da obstrução das vias aéreas, mais acentuada a hipoxemia.

A literatura faz ainda referência à existência de uma relação entre a $DLco$ e a PaO_2 . Mohsenifar et al. (2003) elaboraram um estudo com 1071 doentes com enfisema, que tinha por objetivo avaliar o valor da $DLco$ na implementação de oxigénio durante o repouso e o esforço. O valor médio da PaO_2 foi de 64 ± 10 mmHg e da $DLco$ de $8,0 \pm 3,1$

A avaliação conjunta dos três parâmetros funcionais respiratórios em estudo foi efetuada por Safwat, Wagih e Fathy (2009). Neste estudo foram incluídos 30 doentes do género masculino com DPOC de grau moderado a grave. Os resultados obtidos

evidenciaram a existência de uma relação direta do FEV₁ % do previsto com a DLco % do previsto (r=0,49; p <0,005) e a PaO₂ (r=0,61; p <0,05).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DPOC é uma patologia que assume cada vez mais importância na realidade atual dos cuidados de saúde, pelo que é imprescindível conhecer aprofundadamente as suas características.

Com esta revisão de literatura foi possível verificar que doentes com DPOC apresentam valores de FEV₁ diminuídos. A progressão desta patologia, influenciada pela frequência de exacerbações, pode ser monitorizada através do declínio desta variável. A monitorização do FEV₁ visa reduzir o número de exacerbações, morbidade e mortalidade nos doentes com DPOC.

Contudo, a diminuição do FEV₁ não é exclusiva desta patologia, o que alerta para a necessidade de integrar outras variáveis funcionais respiratórias no estudo destes doentes (DLco e PaO₂), visto ser incontornável a importância de conhecer qual a relação que se estabelece entre as variáveis funcionais respiratórias no contexto específico da DPOC.

Foram encontrados estudos que determinaram a presença de relações entre o FEV₁ e a DLco e entre o FEV₁ e a PaO₂. Porém, salienta-se o facto de apenas se ter encontrado um estudo publicado em que foram analisadas as relações entre os três parâmetros, o que revela a carência de investigação nesta área.

REFERÊNCIAS

Anzueto (2010). Impact of exacerbations on COPD. *European Respiratory Review*, 19(116), 113–118.

Balcells, Antó, Gea, Gómez, Rodríguez, Marin, ... Garcia-Aymerich (2009). Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation. *Respiratory Medicine*, 103(9): 1293-1302.

Celli, Cote, Lareau, e Meek (2008). Predictors of survival in COPD: More than just the FEV₁. *Respiratory Medicine*, 102 (Supplement

1), S27-S35.

Couto e Ferreira (2004). Gasometria arterial. In Couto e Ferreira (1.ª ed.), *Estudo Funcional Respiratório* (pp. 111–116). Lisboa, Portugal: Lidel.

Delclaux, Orcel, Housset, Whitelaw, e Derenne (1994). Arterial blood gases in elderly persons with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The European Respiratory Journal*, 7(5), 856–861.

Dias, Chacur, Carvalho, e Neves (2010). Quais os parâmetros funcionais que permitem diferenciar asma grave de DPOC?. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 16(2), 253–272.

Donaldson, Seemungal, Bhowmik, e Wedzicha (2002). Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 57, 847-852.

Fard e Zarezadeh (2004). Relationship between FEV₁ and PaO₂, PaCO₂ in patients with chronic bronchitis. *Tanaffos*, 3(10), 41–46.

Gibson (1998). *Clinical tests of respiratory function* (2nd ed.). Danvers, United States of America: CRC Press.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD] (2013). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2013. Disponível em: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf

Jackson e Hubbard (2003). Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: using sectional survey. *British Medical Journal*, 327, 653–654.

Lopes e Jansen (2009). Provas funcionais e DPOC - o que se pode fazer e o que se faz na prática clínica. *Pulmão RJ*, 1(1), 45–51.

Masuko, Sakamoto, Kaneko, Iijima, Naito, Noguchi, Hizawa (2011). Lower FEV₁ in non-COPD, nonasthmatic subjects: Association with smoking, annual decline in FEV₁, total IgE levels, and TSLP genotypes. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 6, 181-189.

Miller e Enright (2012). PFT interpretive strategies: American Thoracic Society/ European Respiratory Society 2005 guideline gaps. *Respiratory Care*, 57(1), 127-133.

Mishima (2009). Physiological differences and similarities in asthma and COPD —Based on respiratory function testing. *Allergology International*, 58(3), 333-340.

Mohsenifar, Lee, Diaz, Criner, Sciruba, Ginsburg, e Wise (2003). Single-breath diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: A predictor of PaO₂, maximum work rate, and alking distance in patients with emphysema. *Chest*, 123(5), 1394–1400.

Pereira, Viegas, e Alves (2002). Capacidade de difusão do monóxido de carbono. *Jornal de Pneumologia*, 28(Suplemento 3), S122-S138.

Rabe, Hurd, Anzueto, Barnes, Buist, Calverley, ...Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2007). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176(6), 532–555.

Safwat, Wagih, e Fathy (2009). Correlation between forced expiratory volume in the first second (FEV1) and diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) in chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Bronchology*, 3(2), 119-123.

Shibel e Moser (1970). The relation between spirometric measurements and arterial blood gas analysis in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax*, 25(5), 598–603.

Szeinuk (1990). Volumen en el primer segundo de la espiración forzada y presión arterial de oxígeno en enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Hay alguna correlación?. *Acta Médica Colombiana*, 15(3), 137-41.

Szeinuk (1992). Gasimetría arterial y EPOC (II): Relación entre valores de gasimetría arterial y estudios de función pulmonar em pacientes com enfermedad pulmonar obstructiva crónica a nível de Bogotá. *Acta Médica Colombiana*, 17(2), 77–80.

Tanabe, Muro, Tanaka, Sato, Oguma, Kiyokawa, ...Mishima (2012). Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*, 13(31),.

Trigo (2003). Principales parámetros de función pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Atención Primaria*, 32(3), 169-176.

Trigo e Barón (2005). Valoración funcional del paciente con EPOC. *Archivos de Bronconeumología*, 41(Suplement 3), 18-23.

Vestbo, Edwards, Scanlon, Yates, Agustí, Bakke, ...Rennard (2011). Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *The New England Journal of Medicine*, 365, 1184–1192.