

## EFEITO AGUDO DO INDACATEROL EM DESFECHOS CLÍNICOS E FUNCIONAIS NOS PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA (DPOC): UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

**Thiago Fróes Batista Ribeiro** Acadêmico do Curso de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

**Fernanda Warken Rosa** Docente Adjunto DE, Curso de Fisioterapia, Universidade do Estado da Bahia.

**Tiago Albertassi Blunck Resende** Acadêmico do Curso de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

**Aquiles Assunção Camelier** Docente Adjunto, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Centro de Estudos Egas Moniz, Hospital Português-Ba.

### Resumo

**Introdução:** Os broncodilatadores são fundamentais para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O indacaterol é broncodilatador beta-2-agonista de longa ação recentemente aprovado para utilização na DPOC, que tem como principal característica referida pelos fabricantes um rápido início de ação.

**Objetivo:** Avaliar o efeito agudo do indacaterol em portadores de DPOC. **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado com placebo utilizando indacaterol 150 mcg inalado em portadores de DPOC. Os desfechos avaliados foram o VEF<sub>1</sub> e a CVF (obtidos da espirometria), frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, SpO<sub>2</sub>, sensação de dispneia e o teste do degrau. **Resultados:** Quarenta pacientes foram selecionados. Observou-se que não foi notada broncodilatação significativa entre os grupos indacaterol e Placebo aos 5, 15 e 30 minutos seja em relação ao VEF<sub>1</sub> ou a CVF. Diferenças estatísticas também não foram notadas para as variáveis secundárias como SpO<sub>2</sub> (p=0,89), FR (p=0,88), FC(p=0,31), pressão arterial (p=0,85), dispneia (p=0,60) e número de degraus subido ao final de 6 minutos (0,72). **Conclusão:** Em portadores de DPOC estáveis o indacaterol não produziu modificações nos desfechos avaliados em até 30 minutos após a sua utilização.

**Palavras-chaves:** DPOC; Espirometria; Placebo; Broncodilatadores; Ensaio Clínico Randomizado; Tolerância ao Exercício.

## ACUTE EFFECT OF INDACATEROL IN CLINICAL AND FUNCTIONAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD): A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

### Abstract

**Introduction:** Bronchodilators are the main treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

The indacaterol is a long-acting beta-2-agonist bronchodilator recently approved for use in COPD, whose main characteristic referred to by manufacturers is a rapid onset of action. **Objective:** To evaluate the acute effect of indacaterol in COPD patients. **Methods:** A randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted, using 150 mcg inhaled indacaterol in patients with COPD. The outcomes assessed were FEV<sub>1</sub> and FVC (obtained through spirometry), heart and respiratory rate, blood pressure, SpO<sub>2</sub>, dyspnea sensation and step test. **Results:** Forty patients were enrolled. It was observed that no significant bronchodilation was noted between the indacaterol and Placebo groups at 5, 15 and 30 minutes compared to the FEV<sub>1</sub> or FVC. Statistical differences were not noted for these secondary variables as SpO<sub>2</sub> (p = 0.89), FR (p = 0.88), HR (p = 0.31), blood pressure (p = 0.85), dyspnea (p = 0.60) and number of steps climbed after 6 minutes (0.72). **Conclusion:** In patients with stable COPD indacaterol produced no changes in the outcomes assessed within 30 minutes after use.

**Keywords:** COPD; Spirometry; Placebo; Bronchodilators; Randomized Clinical Trial; Exercise Tolerance.

## INTRODUÇÃO

O tratamento para pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) visa aliviar os sintomas, prevenir a progressão da doença, melhorar a tolerância ao exercício, melhorar o estado de saúde, prevenir complicações e exacerbações e principalmente reduzir a mortalidade.<sup>(1)</sup>

Para avaliar a eficácia destes tratamentos, se utilizam desfechos importantes para estes pacientes: a intensidade de broncodilatação, medidos através do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF1) e da Capacidade Vital Forçada (CVF), a Saturação do Pulso de Oxigênio (SpO<sub>2</sub>), a sensação de dispneia, capacidade de exercício e parâmetros cardiovasculares durante o esforço, bem como a qualidade de vida.<sup>(1)</sup>

O indacaterol é o medicamento broncodilatador mais recentemente indicado para a DPOC estável.<sup>(2,3)</sup> O mesmo é considerado um beta-2-agonista de longa duração, mas que possui início de ação rápida, o que o diferencia em relação a outros broncodilatadores de longa ação disponíveis.<sup>(5, 6,7)</sup>

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito agudo do indacaterol em portadores de DPOC, utilizando desfechos clínicos e funcionais como a espirometria, a sensação de dispneia e o teste do degrau, além da frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial e SpO<sub>2</sub>.

## METODOLOGIA

A coleta de dados foi realizada no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos/Ambulatório Magalhães Neto (CHUPES), Salvador-Bahia, no período entre março a abril de 2012. Como critérios de inclusão foram utilizados o Diagnóstico de DPOC (conforme normativas GOLD), idade maior ou igual a 40 anos. Foram excluídos indivíduos com presença de exacerbação da DPOC (em um tempo igual ou inferior a 30 dias), presença de alergia ou contra indicação ao indacaterol.

Foi delineado um estudo randomizado, controlado, duplo cego, controlado com placebo. Os pacientes portadores de DPOC foram randomizados para dois grupos de intervenção: um braço utilizou indacaterol 150 mcg inalado em preparação de pó seco através de um dispositivo de inalação específico (Onbrize-Novartis Farmacêutica®) e o outro braço

utilizou o placebo. A sequência aleatória foi obtida de um programa de randomização gratuito da internet ([www.randon.org](http://www.randon.org)) e os pacientes foram selecionados a partir da abertura de envelopes selados previamente ordenados.

A espirometria foi realizada em um aparelho portátil modelo EasyOne® (Medical Technologies, Chelmsford, Massachusetts and Zurich, Switzerland). Os procedimentos foram realizados de acordo com as diretrizes brasileiras para o estudo da função pulmonar, versão 2002.<sup>(8)</sup> A espirometria foi realizada quatro vezes, nos tempos 0 minuto, e as outras três vezes após acontecer à intervenção com uso de indacaterol 150mcg ou placebo (aos 5, 15 e 30 minutos).

A oximetria do pulso do oxigênio (SpO<sub>2</sub>) foi avaliada com o oxímetro modelo 300 da Healthdyne. O teste do degrau foi padronizado em 6 minutos, no qual o paciente determinava a cadência de subida e descida dos degraus. O mesmo foi realizado em dois momentos, antes da intervenção, ou após o trigésimo minuto desta. Os valores da frequência cardíaca (bpm), frequência respiratória (ipm) e SpO<sub>2</sub> (%), além de sensação de dispnéia (através da escala de BORG), foram colhidos no repouso e em pé antes e logo após a realização do teste do degrau. A dispnéia foi avaliada utilizando-se a escala de dispnéia do Medical Research Council (MRC).<sup>(9)</sup>

Para a realização do cálculo amostral, foi utilizada a detecção da diferença de 200 ml de VEF<sub>1</sub> entre os grupos, considerada clinicamente importante, assumindo um erro do Tipo 1 (ou valor de p) menor que 0,05 e um erro do tipo 2 ou  $\beta$  de 20%. Foram então estimados a avaliação de 17 sujeitos em cada braço de intervenção. Estimando a possibilidade de perdas durante o estudo, foram estudados mais três pacientes em cada braço (aproximadamente 20% da amostra calculada para cada braço do estudo). No total foram então previstos a inclusão de 40 pacientes.

Os valores numéricos foram expressos em média e desvio padrão. Variáveis categóricas foram expressas como percentuais. As diferenças entre os valores de VEF<sub>1</sub>, CVF, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio e sensação de dispnéia com escala de BORG foram avaliadas através do Teste de Mann Whitney, após a análise da distribuição dos dados com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para cálculo da diferença entre os valores percentuais, foi utilizado o teste de Qui-quadrado. Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS versão 14. Um valor de p <0,05 foi considerado significativo.

Foi obtida a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências; Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (protocolo 214/2011 e ofício 34/2012).O presente estudo foi registrado no site de ensaios clínicos da Base Nacional de Ensaios Clínicos da ANVISA - Brasil ([www.ensaiosclinicos.gov.br](http://www.ensaiosclinicos.gov.br)) nº 617.

## RESULTADOS

Foram selecionados um total de 40 pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão. Destes pacientes, 20 foram sorteados para realizar o uso do indacaterol 150mcg e os outros 20 para a utilização do placebo (grupo placebo). Os dados clínicos e demográficos do grupo que usou indacaterol e placebo estão listados na Tabela 1.

Tabela 1- Dados clínicos e demográficos do grupo indacaterol e placebo, da amostra dos pacientes portadores de DPOC.

	Indacaterol	Placebo	<i>p</i>
Idade (anos)	68,2 ± 8,7	63,9 ± 6,1	0,12
Masculino/Feminino	13(65%)/7(35%)	15(67%)/5(33%)	0,49
CVF <sup>e</sup> (L)	2,1 ± 0,8	2,5 ± 0,5	0,06
CVF (%)	68,6 ± 19,6	74,9 ± 15,9	0,53
VEF <sub>1</sub> <sup>*</sup> (L)	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,5	0,75
VEF <sub>1</sub> (%)	49,8 ± 14,1	46,9 ± 18,1	0,51
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,66
SpO <sub>2</sub> <sup>~</sup>	92,0 ± 5,7	92,0 ± 5,8	0,92
Dispneia MRC <sup>d</sup>	2,3 ± 1,2	2,1 ± 1,2	0,60

<sup>e</sup>CVF: Capacidade Vital Forçada, pós broncodilatador. <sup>\*</sup>VEF<sub>1</sub>: Volume expiratório forçado no primeiro segundo, pós broncodilatador. SpO<sub>2</sub>: Saturação de Oxigênio. <sup>d</sup>MRC: Medical Research Council.

Analisando o grupo dos 40 pacientes como um todo, foi visto que a média de idade dos pacientes foi de 66,05 ± 7,72 anos, no qual participaram 28 pacientes do sexo masculinos contra 12 pacientes do sexo feminino. Esses pacientes foram submetidos à realização da espirometria no qual demonstrou uma média de 2,32 ± 0,68 litros para a medida do CVF(L) e uma média de 1,27 ± 0,51 litros para a medida do VEF<sub>1</sub>(L). Obtiveram-se também valores de 71,58 ± 18,00 por cento e 48,44 ± 15,94 por cento para seus respectivos valores em percentual. Observou-se um valor de Tiffeneau com uma média de 0,43 ± 0,13 litros entre os pacientes dessa pesquisa e valores de SpO<sub>2</sub> numa média de 92,00 ± 5,623 por cento de saturação. De acordo com o MRC a sensação de dispneia alcançou uma média de 2,17 ± 1,19 pontos. O tempo total de tabagismo foi ,em média, 36,70 ± 15,98 anos.

Para avaliar o efeito do indacaterol da amostra estudada, foram avaliados os incrementos (em ml) do VEF1 e a CVF ao início da pesquisa, aos 5, 15 e 30 minutos. Em relação ao VEF1, aos 5 minutos, houve um incremento de  $0,006 \pm 0,19$  ml no grupo que usou indacaterol, em relação ao grupo placebo (incremento de  $0,23 \pm 0,16$  ml,  $p = 0,45$ ). Aos 15 minutos, houve um incremento de  $-0,4 \pm 0,18$  ml no grupo que usou indacaterol, em relação ao grupo placebo (incremento de  $0,04 \pm 0,249$  ml,  $p = 0,41$ ). E, finalmente, aos 30 minutos, houve um incremento de  $-0,0075 \pm 0,17$  ml no grupo que usou indacaterol, em relação ao grupo placebo (incremento de  $0,06 \pm 0,32$  ml,  $p = 0,9$ ).

Em relação a CVF, aos 5 minutos, houve um incremento de  $-0,35 \pm 0,20$  ml no grupo que usou indacaterol, em relação ao grupo placebo (incremento de  $-0,05 \pm 0,11$  ml,  $p = 0,83$ ). Aos 15 minutos, houve um incremento de  $-0,08 \pm 0,2$  ml no grupo que usou indacaterol, em relação ao grupo placebo (incremento de  $-0,03 \pm 0,15$  ml,  $p = 0,29$ ). Aos 30 minutos, houve um incremento de  $-0,04 \pm 0,21$  ml no grupo que usou indacaterol, em relação ao grupo placebo (incremento de  $-0,03 \pm 0,13$  ml,  $p = 0,37$ ).

Além de parâmetros de espirometria, também foram estudados o efeito agudo do indacaterol em relação à dispneia e sensação de cansaço nas pernas (medidos através da escala de BORG) no teste do degrau antes e após a intervenção medicamentosa (indacaterol 150mcg) ou uso do placebo, bem como a quantidade de degraus subida, medidas de tensão arterial, FC, FR e a SpO<sub>2</sub> (%) antes e após a intervenção (Tabelas 2 e 3). Nestes testes foram avaliados a variação da sensação de dispneia antes e ao final do teste do degrau, antes e após a intervenção com uso do broncodilatador indacaterol ou placebo. Em seguida, foi analisado se houve variação da sensação de dispneia e da sensação de cansaço nas pernas antes e após a intervenção.

Tabela 2 -Dados de SpO<sub>2</sub>, FR, FC, TAS e TAD antes e após a realização do teste do degrau antes das intervenções indacaterol e placebo.

	Indacaterol	Controle	P
SpO <sub>2</sub> <sup>a</sup> basal	95,4 ± 2,2	98,0 ± 24,7	0,97
SpO <sub>2</sub> final	92,0 ± 5,0	94,4 ± 4,0	0,27
FR <sup>b</sup> basal	19,3 ± 3,4	19,9 ± 5,0	0,54
FR final	24,3 ± 5,8	23,2 ± 5,1	0,44
FC <sup>c</sup> basal	77,5 ± 14,7	72,5 ± 11,5	0,38
FC final	91,6 ± 21,4	94,6 ± 18,3	0,52
TAS <sup>f</sup> basal	129,0 ± 17,1	133,1 ± 18,6	0,69
TAS final	140,3 ± 23,5	138,6 ± 28,5	0,68
TAD <sup>g</sup> basal	79,5 ± 12,3	81,0 ± 8,5	0,68
TAD Final	78,5 ± 10,9	80,5 ± 12,1	0,62

<sup>á</sup>SpO<sub>2</sub>= Saturação de Oxigênio <sup>ú</sup>FR= Frequência Respiratória <sup>ê</sup>FC= Frequência Cardíaca <sup>ÿ</sup>TAS= Tensão Arterial Sistólica <sup>□</sup>TAD= Tensão Arterial Diastólica

Tabela 3 -Dados de SpO<sub>2</sub>, FR, FC, TAS e TAD antes e após a realização do teste do degrau, 30 minutos após as intervenções indacaterol e placebo.

	Indacaterol	Controle	<i>p</i>
SpO <sub>2</sub> <sup>á</sup> basal	95,4 ± 1,50	95,1 ± 3,3	0,79
SpO <sub>2</sub> final	92,0 ± 5,7	92,0 ± 5,8	0,89
FR <sup>ú</sup> basal	18,0 ± 3,4	19,5 ± 4,3	0,24
FR final	24,2 ± 4,6	24,5 ± 5,1	0,88
FC <sup>ê</sup> basal	78,8 ± 14,3	75,0 ± 15,7	0,51
FC final	88,2 ± 20,0	93,3 ± 17,3	0,31
TAS <sup>ÿ</sup> basal	120,0 ± 30,3	125,5 ± 16,7	0,51
TAS final	140,4 ± 22,4	137,3 ± 19,3	0,85
TAD <sup>□</sup> basal	77,9 ± 11,1	76,5 ± 7,5	0,93
TAD Final	79,5 ± 11,5	78,7 ± 9,2	0,83

<sup>á</sup>SpO<sub>2</sub>= Saturação de Oxigênio <sup>ú</sup>FR= Frequência Respiratória <sup>ê</sup>FC= Frequência Cardíaca <sup>ÿ</sup>TAS= Tensão Arterial Sistólica <sup>□</sup>TAD= Tensão Arterial Diastólica

No teste do degrau também foi observado o número de degraus que cada paciente conseguia subir antes da intervenção e após a intervenção para que logo em seguida pudéssemos calcular a diferença entre os degraus subidos nesses dois momentos, avaliando desta forma o efeito broncodilatador agudo que o indacaterol poderia produzir nos participantes (Tabela 4).

Tabela 4 - Números totais de degraus subidos durante o teste do degrau pelos grupos indacaterol e placebo, antes e após a intervenção.

Número de degraus subidos	Indacaterol	Placebo	<i>P</i>
Degraus subidos antes da intervenção.	65,5 ± 30,4	79,0 ± 29,4	0,15
Degraus subidos depois da intervenção.	75,2 ± 29,0	90,7 ± 29,6	0,11
Diferença de degraus subidos entre antes e depois da intervenção.	9,7 ± 9,1	11,7 ± 14,8	0,72

## DISCUSSÃO

A DPOC é uma doença que pode acometer muito a qualidade de vida das pessoas, principalmente decorrente da presença de sintomas como a dispneia e a intolerância ao exercício.<sup>(1,10)</sup> Existem diversas intervenções na literatura que podem modificar estes sintomas,

como a utilização de medicamentos broncodilatadores e a prescrição de exercícios sob a forma da reabilitação pulmonar.<sup>(1,10)</sup> Dentre os broncodilatadores mais utilizados estão os de longa duração que proporciona um efeito mais duradouro ao paciente ao decorrer do dia, gerando assim um alívio mais acentuado da dispneia.<sup>(1,10)</sup> Entretanto os tempos de início de ação (broncodilatação) capaz de gerar um alívio da dispneia destes medicamentos podem variar de 20 a 30 minutos.<sup>(1)</sup> O indacaterol, conforme dados da literatura (colocar referências), seria capaz de promover um início de broncodilatação mais precoce (nos primeiros 05 min), o que poderia proporcionar um alívio imediato na sensação de dispneia e no aumento da tolerância ao exercício, que na DPOC são justificados pela redução de limitação ao fluxo aéreo (que pode ser mensurado pelo VEF1) e consequente redução de hiperinsuflação pulmonar (mensurados indiretamente pela CVF).<sup>(4)</sup> Uma outra vantagem teórica da ação rápida de broncodilatação seria a percepção e associação do alívio da dispneia e da melhor tolerância ao exercício ao uso de medicamento, fator que poderia contribuir para adesão do tratamento a longo prazo.<sup>(10)</sup>

A análise demográfica e clínica demonstrou que a amostra estudada possuía semelhantes características das avaliadas em outros ensaios clínicos que avaliaram a DPOC, o que garante a generalização dos resultados. Os pacientes do presente estudo tinham, em sua maioria, uma doença em fase mais avançada (DPOC moderado a grave) e, portanto, tinham um elevado grau de comprometimento respiratório, levando a sensação de dispneia e a redução da capacidade de exercício, conforme demonstrados pelos testes do degrau e escala MRC.

Entretanto, a presença de broncodilatação aguda após o uso de indacaterol, não apresentou diferença estatisticamente significativa do  $VEF_{1(L)}$  entre o grupo teste e o grupo placebo. Estes achados sugerem que o indacaterol, apesar de gerar broncodilatação a longo prazo conforme evidenciado em estudos da literatura, no presente estudo não foi encontrada uma broncodilatação aguda (de até 30 minutos) suficiente para gerar uma melhora da função pulmonar.<sup>(2-7)</sup> Uma outra hipótese a ser pensada é que a broncodilatação aguda inerente ao indacaterol poderia estar presente, mas por problemas de poder de amostra, talvez a quantidade de sujeitos observada não tenha sido suficiente para detectar tal diferença (incorrendo em um erro estatístico do tipo II).

Além de parâmetros de espirometria, neste estudo procurou-se avaliar variáveis mais próximas da compreensão e valorização por parte do paciente leigo. O teste do degrau é

considerado um teste simples e capaz de promover a avaliação da capacidade funcional de portadores de DPOC, além de prover resultados adicionais de dispneia e adaptação cardiorrespiratória.<sup>(11)</sup> Através do teste do degrau foi evidenciado que todos os pacientes experimentaram intolerância ao exercício, demonstrada através do aumento na FC, FR e dispneia após o término do esforço padronizado aos quais eles foram submetidos. Percebeu-se, entretanto, através da análise estatística, que não houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,15$ ) entre o grupo indacaterol e grupo placebo quanto ao número de degraus subidos antes da intervenção, bem como de outros parâmetros avaliados (Fc, Fr, SpO<sub>2</sub> e dispneia através da escala de BORG). Ficou evidenciado que o indacaterol não afetou de forma significativa o desempenho ao exercício dos portadores de DPOC, quando comparados ao placebo.

Por outro lado, também não foram visualizados importantes efeitos colaterais de um medicamento beta-2-agonista, a taquicardia e elevação dos níveis tensionais, que podem decorrer da excessiva estimulação de beta receptores no músculo cardíaco ou esquelético. O que confere um ponto de segurança do ponto de vista cardiovascular, inclusive durante a realização de exercícios físicos.

O tamanho amostral pode ser considerado uma limitação deste estudo, devido a incapacidade de ter demonstrado um possível, mas menos intenso, efeito na broncodilatação e na tolerância ao exercício em portadores de DPOC.

## **CONCLUSÃO**

O indacaterol administrado em sujeitos portadores de DPOC não confere modificações agudas na broncodilatação, na sensação de dispneia ou na tolerância ao exercício quando comparados ao placebo.

## **REFERÊNCIAS**

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(6):532-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507545> [Accessed July 16, 2011].

2. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The Risks and Benefits of Indacaterol. The FDA's Review. *New Eng J Med*. 2011; 365: 24.
3. Beeh BE. Long-acting  $\beta$ -adrenoceptor agonists in the management of COPD: focus on indacaterol. *Int J COPD*. 2011; 6: 237-243.
4. Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: Comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J COPD*. 2010;5:311-318.
5. Jones PW, Barnes N, Vogelmeier C, Lawrence D, Kramer B. Efficacy of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Prim Care Respir J*. 2011; 20(4): 380-388.  
<http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00066>
6. Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ. Pharmacological Characterization of Indacaterol, a Novel Once Daily Inhaled  $\beta_2$  Adrenoceptor Agonist, on Small Airways in Human and Rat Precision-Cut Lung Slices. *Pharmacology*. 2008;324 (1):270-275.
7. Ribeiro M, Chapman K. Comparative efficacy of indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2012;7:145-152.  
<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S19805>
8. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Supl 3):1-238.
9. Nishimura K. Dyspnea Is a Better Predictor of 5-Year Survival Than Airway Obstruction in Patients With COPD. *Chest*. 2002.[Accessed March 9, 2012];121(5):1434-1440. Available at: <http://www.chestjournal.org/cgi/doi/10.1378/chest.121.5.1434>.
10. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, Vander Molen T, et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann of internal medicine*. 2011;155(3):179-191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810710>.
11. Divo M, Pinto-Plata V. Role of exercise in testing and in therapy of COPD. *Med Clin North Am*. 2012 Jul;96(4):753-766.