

Hiperinflația pulmonară – mecanismul principal al scăderii toleranței de efort a pacienților cu BPOC

Daniela Gologanu

Spitalul Clinic Colentina, CDPC,
Laboratorul de Cercetare
Boli Respiratorii

Autor de corespondență:
gologanu@gmail.com
0722 30 19 13

Spitalul Clinic Colentina, CDPC,
Laboratorul de Cercetare
Boli Respiratorii
București, Șoseaua Ștefan cel Mare
nr. 19-21, Sector 2

Acest text nu a mai fost
trimis altor publicații.

Nu există implicări financiare
sau relații care pot genera
conflicte de interese.

Abstract

Dynamic hyperinflation - the main mechanism of decreased exercise tolerance in patients with COPD

Decreased exercise tolerance in patients with COPD is the result of involvement in variable proportion of three mechanisms: ventilatory limitation, muscle dysfunction and cardio-vascular involvement (inadequate intake of oxygen at tissue level). Ventilatory limitation is caused by the combination of increased demand and decreased ventilatory capacity. Increased ventilatory demand is the result of exercise worsening of ventilation-perfusion imbalance, and decreased ventilatory capacity is the result of decreased elastic recoil and dynamic obstruction. The consequence is the expiratory flow limitation, leading to inefficient expiratory muscle activity and dynamic hyperinflation. Dynamic hyperinflation is a result of structural abnormalities in COPD producing mechanical disorders that limit ventilation. Dynamic hyperinflation has some beneficial effects by facilitating maximal exhalation. Negative effects of hyperinflation are: (1) decreased tidal volume ability to grow properly at exercise, which causes mechanical ventilator limitation; (2) decreased functional capacity of inspiratory muscles (by increasing elastic load with respiratory muscle fatigue and increase work of breathing); (3) exercise hypoxemia and carbon dioxide retention; (4) impairment of cardiac function during exercise by decreasing venous return and cardiac output. Evaluation of pulmonary hyperinflation is a useful tool for better characterizing the effects of disease and for monitoring the response of therapeutic interventions on exercise tolerance of patients with COPD.

Keywords: COPD, pulmonary hyperinflation

Rezumat

Scăderea toleranței de efort la pacienții cu BPOC este rezultatul implicării în proporție variabilă a trei mecanisme: limitarea ventilatorie, disfuncția musculară și implicarea cardiovasculară (aportul inadecvat de oxigen la nivel tisular). Limitarea ventilatorie se datorează combinației dintre creșterea necesarului ventilator și scăderea capacității ventilatorii. Necesarul ventilator crește prin agravarea la efort a dezechilibrelor ventilație-perfuzie, iar scăderea capacității ventilatorii este rezultatul reculului elastic scăzut și al obstrucției dinamice. Se produce astfel o limitare a fluxului expirator care duce la ineficiența activității musculaturii expiratorii și la hiperinflație dinamică. Hiperinflația dinamică este o consecință a anomaliilor structurale din BPOC ce produc tulburări mecanice care limitează ventilația. Hiperinflația dinamică are și efecte benefice, facilitând expirul prin creșterea fluxului expirator maxim. Efectele negative ale hiperinflației se traduc prin: (1) scăderea abilității volumului curent de a crește corespunzător la efort, cu limitare mecanică a ventilației; (2) scăderea capacității funcționale a musculaturii inspiratorii (prin creșterea încărcăturii elastice, cu oboseală musculară și creșterea travaliului respirator); (3) hipoxemie și retenția de bioxid de carbon la efort; (4) afectarea funcției cardiace la efort, prin scăderea întoarcerii venoase și a debitului cardiac. Evaluarea hiperinflației pulmonare este un instrument util atât pentru o mai bună caracterizare a efectelor bolii, cât și pentru urmărirea răspunsului la intervențiile terapeutice asupra toleranței de efort a pacienților cu BPOC.

Cuvinte-cheie: BPOC, hiperinflație pulmonară

Dispneea și oboseala musculară resimțite la efort sunt fenomene fiziologice. Uneori, efortul este limitat de simptome datorate altor patologii, ca durerea musculară din afecțiunile musculo-scheletale sau angina și claudicația intermitentă în patologia cardiovasculară. Toleranța de efort la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) este limitată de aceleași simptome pe care le au și subiecții sănătoși, dar atingerea intensității maxime suportabile a acestor simptome se produce la un nivel de efort mult mai mic la cei cu BPOC¹.

Răspunsul fiziologic la efort este un fenomen complex care implică interrelația dintre sistemele respirator, cardiac, muscular și metabolic².

La efort cresc ventilația și debitul cardiac, dar și fluxul sanguin la nivelul mușchilor, datorită vasodilatației determinate de produșii de metabolism eliberați la nivel

muscular³. În general, limitarea efortului se datorează mai mult sistemului cardio-circulator decât celui respirator: la momentul consumului maxim de oxigen, debitul cardiac este 90% din cel maxim posibil, pe când ventilația este la doar 65% din nivelul maxim posibil⁴.

Ventilația are ca scop aportul de oxigen (O₂) și eliminarea de bioxid de carbon (CO₂). Eficiența (randamentul) travaliului respirator este de aproximativ 25%. Substratul energetic este reprezentat de hidrocarbonate și grăsimi; în fosforilarea oxidativă a acestora (randament energetic 50%) se folosește O₂ și se produce CO₂ cu formare de ATP³; această energie este folosită în travaliul contracției musculare (randament energetic de 50%). Grăsimile aduc 9,1 kcal/g, față de 3,8 kcal/g pentru glicogen; totuși, hidrocarbonatele sunt un combustibil mai eficient, întrucât produc cu aproximativ 15% mai multă energie pe litru

de O₂ consumat decât acizii grași, deși au ca dezavantaj o producție de CO₂ cu aproximativ 25% mai mare⁵, ceea ce crește necesarul ventilator (pentru a se putea elimina surplusul de CO₂ este nevoie de o creștere a ventilației).

În condiții de anaerobioză, carbohidrații determină o producție de ATP semnificativ mai mică comparativ cu cea din mecanismul oxidativ; se produce acid lactic, care este aproape complet disociat la pH normal, în hidrogen (H⁺) și anion lactat. Tamponarea unei părți din ionii H⁺ de către sistemul tampon acid carbonic-bicarbonat produce o cantitate suplimentară de CO₂ (în exces față de producția de CO₂ din metabolismul aerob)⁶. Este momentul în care producția de CO₂ depășește consumul de O₂. Un efort care nu necesită acidemie metabolică este un efort de intensitate medie¹.

La efort ventilația crește atât prin creșterea volumului curent (Vt), cât și prin creșterea frecvenței respiratorii, ca răspuns la creșterea eliminării de CO₂⁷. La efort maxim, volumul curent atinge aproximativ 50-60% din capacitatea vitală, iar frecvența respiratorie, 40-60/minut⁶. Catecolaminele au un rol important în inducerea bronhodilatației de efort ce permite creșterea ventilației⁸. Musculatura respiratorie are două roluri: de a expanda plămânii și peretele toracic în inspir și de a învinge rezistența căilor aeriene în expir⁷.

Ventilația se modifică în raport mai strâns cu necesarul de eliminare a CO₂ decât cu cel de aport de O₂¹. Necesarul ventilator de efort este o funcție dependentă de trei variabile: rata clearance-ului pulmonar al CO₂; nivelul la care este reglată valoarea de paCO₂ (set point) și spațiul mort fiziologic (cu cât acesta din urmă este mai mare, cu atât ineficiența schimburilor gazoase este mai mare)¹.

Pentru menținerea stabilă a volumelor în timpul efortului este necesar ca întreg volumul curent să fie expirat înaintea unui nou inspir, ceea ce presupune recrutarea musculaturii expiratorii și creșterea fluxului expirator⁹. La indivizii sănătoși, capacitatea reziduală funcțională scade la efort sub valoarea de la începutul efortului⁷, pentru a atinge un minim ce se menține până la sfârșitul efortului maxim¹⁰; acest lucru permite creșterea volumului curent (Vt), iar travaliul respirator este împărțit între musculatura inspiratorie și cea expiratorie¹⁰. Deși volumul spațiului mort (Vd) crește în valoare absolută la efort, raportul Vd/Vt scade⁷.

La indivizii sănătoși, antrenaiți, ventilația nu este limitată mecanic în timpul efortului maximal, astfel că ventilația maximă ajunge la un nivel de 60-70% din ventilația maximă voluntară (MVV), iar curba flux volum din timpul efortului nu depășește nici la efort maximal limitele aceleși curbe, obținută printr-o manevră forțată completă în repaus¹. Totodată, volumul pulmonar de la sfârșitul expirului (end-expiratory lung volume - EELV) scade la efort sub valoarea de repaus a capacității reziduale funcționale (CRF), permițând astfel nu doar creșterea volumului curent, dar având și un efect benefic asupra inspirului⁷.

La subiecții normali, efortul volițional respirator este corelat armonios cu deplasarea peretelui toracic și a plămânilor (cu modificarea raportului volum curent/capacitate vitală) prin aferențele de la mecano-receptorii din mușchi,

perete toracic, căi aeriene, parenchim, aferențe integrate în cortexul senzorial; această cuplare neuro-mecanică împiedică apariția senzației de disconfort respirator¹¹.

Fluxul inspirator poate crește prin creșterea forței de contracție a mușchilor inspiratori până la capacitatea lor maximă, dar nu același lucru este valabil în expir: atât la cei sănătoși, cât și în BPOC, creșterea efortului musculaturii expiratorii duce la creșterea presiunii alveolare și deci la creșterea ale fluxului expirator progresiv mai mici, până la un platou, fenomen numit *limitarea fluxului, datorat compresiei dinamice a căilor aeriene intratoracice*⁷. Hiperpneea de efort la cei sănătoși este asociată deci cu o creștere a fluxului expirator, care nu atinge însă valorile înregistrate la manevrele de expir forțat¹².

La subiecții sănătoși, reculul elastic nu se modifică nici la efort maximal, iar musculatura inspiratorie nu ajunge la oboseală mecanică, chiar dacă ventilează la volume mari care potențial pot produce oboseală musculară, pentru că efortul maximal este limitat în timp¹⁰. Complianța sistemului respirator este optimă atunci când volumul curent este între 20% și 80% din capacitatea vitală, interval în care travaliul reculului elastic este minim⁷.

Limitarea efortului în BPOC se datorează simptomelor respiratorii (cauzate de constrângerile ventilatorii), scăderii funcției cardiace și disfuncției musculare. Există și alți factori care limitează toleranța la efort, aflați în interrelație, cum sunt: scăderea depozitelor energetice (ex: glicogen), producerea de metaboliți locali ce induc oboseală musculară (*fatigue-inducing metabolites*: H⁺, K⁺, Pi, Ca⁺⁺) sau percepția atingerii (sau apropierii de) limita pulmonară sau cardiacă⁶.

Amplitudinea intoleranței de efort în BPOC este cel mai adesea comparabilă cu severitatea bolii (descrisă prin indicele compozit BODE, și nu prin VEMS), dar există și cazuri în care intoleranța de efort este prezentă la pacienți cu forme ușoare de boală¹³. Un rol important în scăderea toleranței de efort îl are asocierea dintre creșterea necesarului energetic și scăderea resurselor disponibile, ambele procese datorându-se recrutării excesive a musculaturii expiratorii.

La pacienții cu BPOC, intensitatea dispneei este mai mare decât la cei sănătoși la orice nivel al ventilației sau al ratei efortului¹¹, ceea ce reflectă inegalitățile ventilație - perfuzie. Pattern-ul respirator al acestor pacienți este cu respirații frecvente și superficiale⁹.

Constrângerile ventilatorii sunt mai mici la cei care opresc efortul datorită oboselii musculare de la nivelul membrelor inferioare decât la cei care opresc efortul datorită dispneei¹⁴.

La pacienții cu BPOC se produc două fenomene care duc la limitarea de efort, cu apariția dispneei:

- dezechilibrul ventilație - perfuzie duce la creșterea raportului Vd/Vt, dar și la scăderea paO₂ și a ph, acestea două ducând, în plus, la creșterea necesarului ventilator;
- creșterea travaliului respirator duce la obstrucția fluxului de aer și la scăderea reculului elastic, acestea două ducând la scăderea capacității ventilatorii^{1, 3}.

Deși dispneea este un fenomen multifactorial, componenta mecanică este esențială¹¹. Limitarea ventilatorie se datorează faptului că, pe măsură ce crește rata efortului,

necesarul ventilator depășește capacitatea sistemului respirator, producându-se un dezechilibru între capacitatea scăzută a musculaturii respiratorii și încărcarea mecanică (*mechanical load*) a acesteia¹⁵. Limitarea ventilatorie în BPOC este cel mai frecvent legată de limitarea fluxului expirator care duce la ineficiența activității musculaturii expiratorii și la hiperinflație dinamică¹⁶.

Disociația neuro-mecanică este caracterizată de discordanța care apare la efort între creșterea stimulării nervoase către musculatura respiratorie și deplasarea periferică propriu-zisă a acesteia¹⁷, iar senzația de dispnee e dată de disparitatea dintre ventilația necesară (sau comandată) și cea realizată¹¹, adică de restrângerea progresivă a creșterii volumului curent, în ciuda unui efort inspirator mai mare¹⁴.

În BPOC, necesarul ventilator este crescut din start, întrucât raportul V_d/V_t este mare, ca urmare a inegalităților ventilație/perfuzie, iar stimulul ventilator (*ventilatory drive*) este frecvent crescut datorită hipoxemiei¹⁶. Eficiența scăzută a schimburilor gazoase din BPOC este un contributor important la creșterea efortului ventilator¹⁸. La pacienții cu BPOC nu se mai produce bronhodilatație de efort, ci uneori chiar bronhoconstricție¹⁹.

Inegalitățile ventilație/perfuzie duc la creșterea spațiului mort alveolar care crește ventilația necesară menținerii eucapniei; hipoxia alveolară dată de regiuni relativ sub-ventilate duce la hipoxemie și la creșterea drive-ului respirator; se va produce senzația de dispnee, dacă ventilația nu poate fi crescută corespunzător¹⁶. *Cel mai important rol în creșterea travaliului respirator din BPOC îl joacă, astfel, ineficiența schimburilor gazoase și caracteristicile mecanice ale toracelui*, astfel încât costurile energetice ale ventilației sunt crescute la orice nivel de efort¹⁶.

Hipercapnia contribuie la senzația de dispnee independent de creșterea ventilației¹¹, prin semnale directe ce rezultă din activarea chemoreceptorilor centrali. Hipoxemia, la rândul ei, contribuie la senzația de dispnee când paO_2 scade sub 60 mmHg și se activează chemoreceptorii periferici care induc creșterea ventilației²⁰. Oxigenoterapia scade hiperinflația pulmonară chiar la cei care nu au hipoxemie de efort²¹.

Pacienții cu BPOC au la efort următoarele caracteristici:

- un flux expirator care egalează sau chiar depășește fluxul atins în timpul unei manevre maxime de repaus;
- un nivel al ventilației în momentul efortului maxim care atinge sau chiar depășește MVV determinată în repaus;
- o creștere a volumului pulmonar de la sfârșitul expirului (EELV) la efort;
- o tendință de a scădea raportul timp inspirator/timp expirator pentru a favoriza expirul¹.

Limitarea fluxului expirator este caracteristica fiziopatologică a BPOC și se datorează unui dublu mecanism: distrucția permanentă a parenchimului pulmonar (emfizem) și disfuncția căilor aeriene datorate inflamației căilor aeriene mici¹¹. Astfel, la pacienții cu BPOC rata de golire a plămânilor (dictată de produsul dintre complianță și rezistență) este mult întârziată⁹.

Limitarea ventilatorie la efort, adică inabilitatea V_t de a crește corespunzător, e legată de capacitatea inspiratorie

(CI), scăzută atât la repaus, cât și la efort¹⁴. Volumul curent crește până la un platou în BPOC, nivel de la care creșterea ventilației se poate produce doar prin creșterea frecvenței, care la rândul ei crește și mai mult hiperinflația^{9,14}.

Restricția extrinsecă, prin care perețele toracic nu poate atinge și menține volume anormal de mari în BPOC, poate contribui la limitarea ventilatorie și la creșterea dizabilității¹⁶.

Senzația de inspir insuficient crește brusc atunci când se atinge nivelul critic al volumului inspirator de rezervă (VIR) (0,5 litri sub CPT), până la un nivel intolerabil datorat lărgirii diferenței dintre efortul inspirator și răspunsul simultan al volumului curent, care devine fix¹⁴. Prin atingerea mai precoce a limitării mecanice, adică a VIR minimal, se produce astfel o constrângere „restrictivă” a creșterii V_t ¹⁴.

Hiperinflația este un fenomen care se poate produce la pacienții cu BPOC atât în repaus, cât și la efort. Hiperinflația se dezvoltă lent și insidios, în timp, în BPOC, iar acest lucru nu este perceput la început de pacienți, din cauza adaptării sistemului respirator, de exemplu prin reconfigurarea toracelui pentru plămâni hiperinflați⁹.

În mod normal, presiunile generate de reculul elastic scad progresiv în timpul expirului, atingând zero la sfârșitul expirului (volumul end-expirator). **Hiperinflația statică** se produce în BPOC atunci când scăderea reculului elastic face ca acest zero să se atingă la un volum mai mare end-expirator⁹. Astfel, creșterea complianței ca rezultat al emfizemului face să se „reseteze” volumul de relaxare a sistemului respirator (punctul de echilibru) la o valoare mai mare decât la normal⁹. Hiperinflația se produce deci când volumul curent inspirat depășește volumul ce poate fi eliminat în timpul expirului; această inegalitate temporară volum inspirat/ volum expirat duce la creșterea volumului de la sfârșitul expirului (EELV), ceea ce crește rata fluxului expirator, resetând un nou punct de echilibru „*steady state*”¹⁶. Hiperinflația pulmonară de repaus este un predictor independent de supraviețuire în BPOC²².

Hiperinflația dinamică se produce la efort indiferent de prezența sau absența hiperinflației statice de repaus. Un studiu arată producerea ei la 80% din pacienții cu BPOC studiați, corelându-se cu prezența hiperinflației de repaus și reflectând inabilitatea de a crește V_t ca răspuns la cererea metabolică crescută¹⁴. Hiperinflația statică și dinamică se corelează cu V_t maxim la efort și cu consumul de oxigen de vârf¹⁴. Pe măsură ce se instalează hiperinflația dinamică, musculatura inspiratorie devine slăbită din punct de vedere funcțional, din cauza combinației dintre creșterea încărcăturii musculare și scăderea forței musculare¹⁴. Hiperinflația dinamică crește astfel efortul inspirator, prin scăderea capacității musculaturii inspiratorii de a genera forță, de a se scurta, crescând senzația de efort dificil și de dispnee^{23,24}.

Hiperinflația dinamică este deci o cauză importantă a dispneei de efort și a scăderii toleranței de efort din BPOC; cele mai importante mecanisme implicate sunt „încărcarea” musculaturii inspiratorii (adică întinderea fibrelor diafragmului), limitarea creșterii volumului curent la efort și, în consecință, decuplarea neuro-mecanică a sistemului respirator²⁵.

Hiperinflația dinamică are atât efecte negative, cât și benefice:

- îngreunează ventilația prin scăderea capacității inspiratorii a peretelui toracic și creșterea încărcăturii elastice în timpul respirației;
- facilitează expirul prin creșterea fluxului expirator maxim, crescând astfel capacitatea ventilatorie a plămânilor¹⁶.

Hiperinflația dinamică este ca atare esențială în menținerea ventilației, în condițiile limitării severe a fluxului expirator¹⁶.

Hiperinflația pulmonară se manifestă diferit la pacienții obezi. Deși au necesar ventilator și metabolic mai mare, pacienții cu BPOC care sunt obezi nu prezintă dispnee mai mare sau limitare mai accentuată a efortului decât pacienții cu greutate normală care au o obstrucție la flux comparabilă; acest fapt reflectă avantajul mecanic al respirației la volume pulmonare relativ mai mici la obezi²⁶.

De menționat că hiperinflația dinamică nu este o cauză, ci o consecință a mecanismelor fiziopatologice din BPOC, și anume a anomaliilor structurale ce produc tulburări mecanice care limitează ventilația.

Hiperinflația pulmonară are consecințe negative și asupra funcției cardiace la efort. În mod normal, la efort crește debitul cardiac, atât prin creșterea frecvenței cardiace, cât și prin creșterea debitului bătaie. În hiperinflația pulmonară, presiunile expiratorii excesive întâlnite în cazul limitării fluxului expirator duc la scăderea întoarcerii venoase, la alterarea circulației pulmonare și la scăderea debitului cardiac, contribuind semnificativ la limitarea toleranței de efort în BPOC^{8, 27}.

În concluzie, hiperinflația are numeroase efecte negative¹¹:

- crește încărcătura elastică a musculaturii inspiratorii, crescând astfel travaliul respirator și proporția consumului de oxigen folosit de musculatura ventilatorie (*oxigen cost of breathing*);
- scurtează până la maximum fibrele musculare din diafragm și alți mușchi inspiratori, scăzându-le astfel capacitatea funcțională și producând oboseală musculară;
- scade abilitatea volumului curent de a crește corespunzător în timpul efortului, ceea ce duce la limitarea mecanică a ventilației;
- în cazul unor anomalii de ventilație perfuzie determină scăderea O₂ și retenție de CO₂ la efort;
- afectează funcția cardiacă la efort¹¹.

Rolul hiperinflației pulmonare în scăderea toleranței de efort la pacienții cu BPOC este demonstrat și de ameliorarea acesteia prin efectul benefic al diferitelor instrumente terapeutice. Terapiile bronhodilatatoare cresc fluxul expirator, scăzând hiperinflația și ameliorând capacitatea de efort, existând dovezi în acest sens pentru ipratropium²⁸ sau tiotropium²⁹, care au crescut capacitatea inspiratorie a pacienților. Oxigenoterapia scade hiperinflația chiar la pacienții care nu au hipoxemie²¹ și crește toleranța de efort. În fine, reabilitarea respiratorie ameliorează toleranța de efort prin scăderea frecvenței respiratorii, care duce la ameliorare a ventilației și la scăderea hiperinflației pulmonare consecutiv antrenamentului de efort^{30, 31}.

Este astfel important ca hiperinflația pulmonară să fie în mod activ evaluată la pacienții cu BPOC, atât pentru o mai bună caracterizare a efectelor bolii, cât și pentru urmărirea răspunsului la intervențiile terapeutice. ■

Bibliografie

1. Whipp BJ, Ward S. Breathing during exercise. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fourth Edition, ed. McGraw-Hill 2008.
2. Wasserman K, van Kessel AL, et al. Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol*. 1967. 22:71-85.
3. Wasserman K, Hansen JE, et al. Principles of exercise testing and interpretation, Fourth edition. ed. Lippincott, Williams and Wilkins 2005.
4. Fishman AP. Exercise, Integration and Adaptation. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fourth Edition, ed. McGraw-Hill 2008.
5. Hughson RL, Green HJ, et al. Gas exchange, blood lactate, and plasma catecholamines during incremental exercise in hypoxia and normoxia. *J Appl Physiol*. 1995. 79:1134-1141.
6. Ward S. Physiological principles of exercise physiology. In: Clinical exercise testing. ERS School Course, Roma 2011.
7. Puente Maestu L, Stringer WW. Hyperinflation and its management in COPD. *International Journal of COPD*. 2006. 1(4):381-400.
8. Pellegrino R. Lung mechanics. In: Exercise based assesment in respiratory medicine. ERS school Course 2004.
9. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea and exercise intolerance in COPD. *Proc Am Thorac Soc*. 2006. 3:180-184.
10. Younes M and Kivinen G. Respiratory mechanics and breathing pattern during and following maximal exercise. *J Appl Physiol*. 1984. 57:1773-1782.
11. O'Donnell DE, Banzett RB, et al. Pathophysiology of Dyspnea in COPD. *Proc Am Thor Soc* 2007. 4:145-168.
12. Pellegrino R, Brusasco V, et al. Expiratory flow limitation and regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J Appl Physiol* 1993. 74:2552-2558.
13. Babb TG et al. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol*. 1991. 70:223-30.
14. O'Donnell DE, Revill SM, et al. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. 164:770-777.
15. Gologanu D. Dispneea. In: Tratat de reabilitare pulmonara - Tudorache VM, Lovin S, Friesen M. Ed Mirton 2009.
16. Loring SH, Garcia Jacques M, et al. Pulmonary characteristics in COPD and mechanism of increased work of breathing. *J Appl Physiol*. 2009. 107:309-314.
17. Scano G. Understanding the different physiology behind breathlessness due to obstructive and restrictive lung diseases. In: Self-management in chronic respiratory disease, ERS Congress Vienna 2009.
18. Scano G, Grazzini M, et al. Respiratory muscle energetics during exercise in healthy subjects and patients with COPD. *Respir Med*. 2006. 100:1896-1906.
19. Corsico A, Fulgoni P, et al. Effects of exercise and β_2 -agonists on lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 2002. 93:2053-2058.
20. Calverley PMA. Control of breathing. In: Lung function tests. Ed JMB Hughes and N Pride, WB Saunders 2000.
21. Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proc Am Thorac Soc* 2006. 3:185.
22. O'Donnell DE. Dynamic Lung Hyperinflation and its clinical Implication in COPD. *Rev Mal Respir* 2009. 26:e19-29.
23. O'Donnell DE, Webb KA. The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J Appl Physiol* 2008. 105:753-755.
24. Aliverti A and Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. Review. *Respiration* 2001. 68:229-239.
25. Laveneziana P, Parker CM, et al. Ventilatory constraints and dyspnea during exercise in COPD. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007. 32(6):1225-38.
26. Ora J, Laveneziana P, et al. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2009. 180:964-71.
27. Aliverti A, Macklem PT. How and why Exercise is impaired in COPD. *Respiration* 2001. 68:229-239.
28. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in COPD. *Am J Respir Crit Care* 1999. 160:542-549.
29. O'Donnell DE, Flüge T, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:832-40.
30. Porszasz J, Emtner M, et al. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005. 128:2025-34.
31. Casaburi R, Porszasz J. Reduction of hyperinflation by pharmacologic and other interventions. *Proc Am Thorac Soc* 2006. 3:185-9.