



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA
UNIVERSIDADE DO ALGARVE ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE**

**MESTRADO EM GESTÃO E AVALIAÇÃO DAS TECNOLOGIAS
EM SAÚDE**

**EQUAÇÕES DE REFERÊNCIA PARA PARÂMETROS
ESPIROMÉTRICOS A PARTIR DE UMA POPULAÇÃO
SAUDÁVEL DE VILA FRANCA DE XIRA**

Sandra de Jesus Alberto de Carvalho

Orientadores:

Mestre Anália Maria Matos Clérigo - Professora Adjunta na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Paula Rosa - Assistente Hospitalar Graduada. Coordenadora Pneumologia no Hospital Vila Franca de Xira

Lisboa, 2018



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA
UNIVERSIDADE DO ALGARVE ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE**

**MESTRADO EM GESTÃO E AVALIAÇÃO DAS TECNOLOGIAS
EM SAÚDE**

**EQUAÇÕES DE REFERÊNCIA PARA PARÂMETROS
ESPIROMÉTRICOS A PARTIR DE UMA POPULAÇÃO
SAUDÁVEL DE VILA FRANCA DE XIRA**

Sandra de Jesus Alberto de Carvalho

Orientadores:

Anália Maria Matos Clérigo - Professora Adjunta na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Paula Rosa - Assistente Hospitalar Graduada. Coordenadora Pneumologia no Hospital Vila Franca de Xira

Júri

Lucinda Sofia Carvalho – Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias,
Instituto Politécnico de Castelo Branco - IPCB

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2018

A Escola Superior de Saúde de Tecnologia da Saúde tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou formato digital, ou por qualquer outro meio conhecido que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor e que tal não viole nenhuma restrição imposta por artigos publicados que estejam incluídos neste trabalho.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à Professora Doutora Carina Silva por todo o apoio e motivação prestados, por ter acreditado neste projeto desde o início, por ter dispensado tanto e tanto tempo, por responder a todas as minhas questões, por ter tido tanta paciência comigo. Foi sem dúvida o meu pilar – obrigado por me “ter acolhido” tão bem e estar sempre presente.

Gostaria de agradecer também a preciosa e imprescindível colaboração das minhas orientadoras Dra. Paula Rosa e mestre Anália Clérigo por toda a receptividade e dedicação mostradas, assim como os conselhos dados ao longo da elaboração deste projeto.

Gostaria de agradecer às equipas de Pneumologia e Cardiopneumologia por me terem apoiado e ajudado.

Agradeço a todos os profissionais de saúde do Hospital Vila Franca de Xira por se terem mostrado sempre tão disponíveis em ajudar-me.

Queria deixar um agradecimento em especial assistentes técnicos, aos técnicos de oftalmologia por todo o apoio demonstrado no período de recolha de dados.

Ao Dr. Reis Ferreira por todo o tempo disponibilizado e pelos maravilhosos momentos de reflexão em parte dos resultados deste projeto - um ser extraordinário.

Em especial ao meu namorado, Marcelo Andrade, que se sempre me apoiou e me deu forças para querer mais e melhor e pela motivação que realmente me deu sempre que me dizia “só quando terminares a tese pensamos no casamento”. O desafio funcionou.

Aos meus familiares e amigos, que reclamaram o tempo que dispensei para este projeto dando-me forças para continuar com o espírito positivo.

A todos os que foram importantes para esta etapa, o meu mais sincero obrigado.

Resumo

Introdução A ATS recomenda a utilização das equações de referência (ER) espirométricas propostas pelo GLI para a Europa. No entanto as equações da ECSC são ainda utilizadas. As sociedades internacionais recomendam que os laboratórios selecionem as ER mais adequadas e, que quando indicado, desenvolvam novas ER. **Objetivo** Avaliar qual de três ER, duas globais e uma local (ECSC, GLI2012, Gouveia et al.) é a mais adequada à população de Vila Franca de Xira e estimar equações de referência. **Metodologia** O FEV1 e a FVC foram medidos em 64 voluntários (44 mulheres) adultos saudáveis e não fumadores, residentes em Vila Franca de Xira, cuja média observada se comparou com a média prevista pelas ER em estudo. Foram estimadas ER com base no modelo de regressão linear múltipla e no modelo GAMLSS para a FVC e FEV1. **Resultados** A média dos valores calculados pela ECSC foi a mais próxima da média do FVC (4.55L) e do FEV1 (3.07L) obtidos nos homens, +0.124 e +0.082, respetivamente. Nas mulheres, a média dos valores previstos pelo GLI foi a mais próxima da FVC (3.29L) e do FEV1 (2,76L), -0.101 e -0.006, respetivamente. A ECSC apresentou diferenças significativas para a FVC nas mulheres. **Conclusões** A ER proposta pelo GLI parece a ER mais adequada para a população de Vila Franca de Xira. A obtenção de valores espirométricos numa população local saudável, é fundamental para a escolha mais correta da ER a utilizar.

Palavras-chave: espirometria; valores de referência; valores previstos; equações de referência; ECSC; GLI.

Abstract

Introduction The ATS recommends the use of the spirometric reference equations (ER) proposed by GLI for Europe. However the ECSC equations are still used. International societies recommend that laboratories select the most appropriate ER and, where indicated, develop new ER. **Objective** To evaluate which of three ER, two global and one local (ECSC, GLI2012, Gouveia et al.) is the most adequate for the population of Vila Franca de Xira and estimate reference equations. **Methodology** FEV1 and FVC were measured in 64 healthy and non-smoking adult volunteers living in Vila Franca de Xira, whose observed mean was compared to the mean predicted by the study ER. ER were estimated based on the multiple linear regression model and the GAMLSS model for FVC and FEV1. **Results** The mean values calculated by ECSC were the closest to the mean FVC (4.55L) and FEV1 (3.07L) obtained in men, +0,124 and +0,082, respectively. In women, the mean values predicted by GLI were the closest to FVC (3.29L) and FEV1 (2.76L), -0.101 and -0.006, respectively. The ECSC presented significant differences for FVC in women. **Conclusions** The ER proposed by the GLI seems the most adequate ER for the population of Vila Franca de Xira. Obtaining spirometric values in a healthy local population is fundamental to the correct choice of ER to be used.

Key-words: spirometry; reference values; predicted values; reference equations; ECSC; GLI.

Índice geral

Índice de tabelas

Tabela 1 - Descrição da metodologia dos estudos incluídos para seleção de uma população saudável e não fumadora para medição dos valores observados.....	19
Tabela 2 – Apresentação das diferenças das médias entre os valores observados e os previstos pelas equações de referência publicadas para cada estudo incluído (média da diferença do valor observado-valor previsto).....	21
Tabela 3 - Viabilidade dos valores observados para desenvolvimento de valores de referência de acordo os critérios ATS/ERS.....	23
Tabela 4 - Dados antropométricos e espirométricos da amostra.....	39
Tabela 5 - Diferenças das médias entre o valor observado e o valor previsto pelas equações publicadas.....	40
Table 4 – Anthropometric and spirometry data for the sample.....	49
Table 5 - Differences in the means between the observed value and the value predicted by the published equations.....	50
Tabela 6 – Dados antropométricos e espirométricos da amostra.....	62
Tabela 7 - Equações de referência para a população de Vila Franca de Xira determinadas utilizando ARLM (Carvalho_ARLM).....	62
Tabela 8 - Coeficientes de regressão dos modelos (2) e (3). Para os contributos <i>spline</i> consultar as tabelas <i>lookup</i>	63

Índice de figuras

Figura 1 – Diagramas em caixa mostra a comparação entre Carvalho_ARLM vs ECSC; Carvalho_GAMLSS vs GLI e os respectivos valores- <i>p</i> obtidos pelo teste de <i>Wilcoxon</i>	64
Figura 2 - Gráficos <i>Bland-Altman</i> para FVC e FEV1.....	65

Índice

Introdução geral	1
Capítulo 1 - Valores de referência espirométricos mais adequados a populações de origem europeia – revisão literatura.....	3
Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução.....	6
Métodos.....	6
Resultados.....	6
Discussão.....	12
Conclusão.....	16
Agradecimentos.....	16
Referências bibliográficas.....	16
Capítulo 2 - Valores espirométricos de uma população portuguesa adulta, para seleccionar a equação de referência mais apropriada	24
Resumo.....	24
Introdução.....	25
Métodos.....	26
Resultados.....	28
Discussão.....	29
Agradecimentos.....	30
Referências bibliográficas.....	31
Chapter 2 - Spirometry values of an adult Portuguese population for the selection of the most appropriate reference equation.....	34
Abstract.....	35
Introduction.....	36
Methods.....	37
Results.....	37
Discussion.....	39
Acknowledgements.....	40
References.....	41

Capítulo 3 - Equações de referência para uma população portuguesa adulta: estudo piloto.....	44
Resumo.....	45
Introdução.....	46
Métodos.....	46
Resultados.....	50
Discussão.....	54
Conclusão.....	55
Referências bibliográficas.....	56
Conclusão geral.....	59
Reflexão final.....	60

Lista de abreviaturas

ATS/ERS – American Toracic Society/European Respiratory Society – Sociedade Torácica Americana/Sociedade Respiratória Europeia

ARLM - Análise de Regressão Linear Múltipla

SBC - Bayesiano de Schwarz

ECSC – European Coal and Steel Community - Comunidade Europeia do Carvão e do Aço.

FEV1 - Forced expiratory volume in one second – Volume expiratório máximo no 1º segundo.

FVC – Forced vital capacity – Capacidade Vital Forçada.

GLI – Global Lung Function Initiative –Iniciativa Global da Função Pulmonar.

IMC – Índice de massa corporal

NAHNES - National Health and Nutrition Examination Survey

NO – Distribuição normal

SD – Standard Desviation - desvio padrão

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

UMA – Unidade maço ano

VC – Vital capacity – capacidade vital

VIF – variation Inflation - inflação da variância

Introdução geral

Este trabalho realizado no âmbito do Mestrado de Gestão e Avaliação das Tecnologias em Saúde, insere-se na área de Avaliação das Tecnologias da Saúde. Trata-se de uma investigação científica e tem por objetivo fornecer informação que apoie a decisão clínica, fornecendo equações de referência para a espirometria fiáveis. A espirometria, exame complementar de diagnóstico, promove a prevenção, o diagnóstico ou monitorização de patologias respiratórias.^{1,2} A avaliação da espirometria é realizada pela comparação entre os valores observados e os valores previstos por equações de referência. O uso de equações de referência não apropriadas na interpretação da espirometria aumenta o risco de falsos-negativos ou falsos-positivos e, por isso, a sua escolha é determinante. Esta comparação pode influenciar decisões terapêuticas com impacto significativo para os doentes e para o sistema de saúde.² Atualmente existem mais de 70 estudos publicados sobre valores de referência. Até 2005 sociedades americana e europeia (*American Thoracic Society/European Respiratory Society -ATS/ERS*) não recomendam nenhum conjunto de equações para a Europa. As equações de referência mais utilizadas na Europa são as propostas pela antiga Comissão Europeia do Carvão e do Aço (*European Coal and Steel Community - ECSC*), estimadas a partir de valores provenientes de diferentes estudos realizados entre 1954 e 1980.⁶ Em 2017, a ATS³ sugeriu o uso do conjunto de equações de referência publicadas pela organização *Global Lung Function Initiative (GLI)*⁴ em 2012 para a população europeia. As equações propostas pelo GLI⁴ aplicam-se a indivíduos de várias etnias com idade compreendida entre os 3 aos 95 anos. As sociedades europeias e americana (ATS/ERS) recomendaram em 2005 que os laboratórios selecionem os valores de referência mais adequados às suas populações e, quando indicado, desenvolvam equações de referência próprias. Por isso o investigador pretende identificar, dos conjuntos de equações de referência, qual o mais apropriado à população da região de influência do Hospital de Vila Franca de Xira e desenvolver equações de referência.

Neste sentido, este trabalho deseja contribuir para demonstrar a importância de verificar se as equações de referência utilizadas na prática clínica estão adaptadas, assim como desenvolver novas equações de referência num estudo piloto para apoiar a interpretação dos valores espirométricos obtidos na prática clínica para a população de Vila Franca de Xira. Ao longo deste trabalho a população de Vila Franca de Xira é referida como “população local portuguesa” ou “uma população portuguesa”, tendo em vista a publicação destes resultados em revistas internacionais.

Este trabalho é apresentado sob a forma de artigos e está organizado em introdução, apresentação de artigos (revisão e originais), conclusão geral e reflexões finais. No início é apresentada uma breve introdução onde se explica a origem e pertinência do tema, bem como a estrutura do trabalho. Posteriormente é apresentada uma revisão de literatura sobre estudos europeus que procuraram responder a esta recomendação da ATS/ERS, a qual contempla a análise das metodologias utilizadas. De seguida são apresentados dois trabalhos originais um, sobre a obtenção de valores espirométricos de uma população portuguesa adulta para seleccionar a equação de referência mais apropriada, e outro um estudo piloto para desenvolvimento de equações de referência para a população de Vila Franca de Xira. Após a conclusões deste trabalho, as quais incluem as limitações encontradas seguem-se as reflexões finais com sugestões para futuras investigações, que sejam pertinentes e que complementem o trabalho desenvolvido.

Dos artigos apresentados, o artigo “Valores espirométricos de uma população portuguesa adulta, para seleccionar a equação de referência mais apropriada” é apresentado também inglês, dado que foi necessária sua tradução para publicação numa editora internacional.

Capítulo 1 - Valores de referência espirométricos mais adequados a populações de origem europeia: revisão de literatura

Sandra Carvalho^{1,2}; Paula Rosa¹; Anália Clérigo²

¹ Hospital Vila Franca de Xira

² Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa – Instituto Politécnico de Lisboa

Resumo

Introdução: A adequabilidade dos valores de referência espirométricos é imprescindível para o diagnóstico e seguimento das doenças respiratórias. Atualmente existem mais de 70 estudos publicados sobre valores de referência. As sociedades, europeia e americana (ATS/ERS) recomendam que os laboratórios selecionem os valores de referência mais adequados às suas populações e, quando indicado, desenvolvam equações de referência próprias.

Objetivo: A presente revisão teve como objetivo identificar estudos que respondam a esta recomendação da ATS/ERS e, complementarmente, analisar as metodologias utilizadas. **Metodologia:** A revisão incluiu cinco estudos publicados nos últimos dez anos que utilizaram os valores espirométricos observados, provenientes de uma população adulta europeia saudável e não fumadora, para selecionar as equações de referência mais adequadas para a FVC e FEV1, através da análise da diferença da média entre os valores observados e os valores previstos (resíduos).

Resultados: A FVC e o FEV1 previstos por estudos provenientes das mesmas populações ou de populações geograficamente próximas foram as mais concordantes com os valores observados. Os valores previstos pela ECSC foram os mais discordantes na maioria dos casos, subestimando a FVC e o FEV1. Todos os estudos incluídos desenvolveram equações de referência, sendo que apenas três cumpriram com os critérios da ATS/ERS. **Conclusões:** Os valores de referência provenientes da mesma população ou de populações geograficamente próximas representam melhor a função respiratória, no que diz respeito aos parâmetros

avaliados e, provavelmente, as equações da ECSC estão desajustadas. Nem todas as equações de referência recentemente desenvolvidas tiveram em consideração os critérios definidos.

Palavras-chave: Espirometria; valores de referência; equações de referência; ECSC.

Abstract

Introduction: The suitability of spirometric reference values is essential for the diagnosis and follow-up of respiratory diseases. There are currently more than 70 published studies on reference values. European and American societies (ATS / ERS) recommend that laboratories select the most appropriate reference values for their populations and, where indicated, develop their own reference equations. **Objective:** The objective of the present review was to identify studies that respond to this recommendation of ATS / ERS and, in addition, to analyze the methodologies used. **Methodology:** The review included five studies published in the last ten years that used the observed spirometric values from a healthy and non-smoking European adult population to select the most appropriate reference equations for FVC and FEV1 by analyzing the difference in between the observed values and the predicted values (residues). **Results:** FVC and FEV1 predicted by studies from the same populations or from geographically close populations were the most concordant with the observed values. The values predicted by ECSC were the most discordant in most cases, underestimating FVC and FEV1. All included studies developed reference equations, only three of which met the ATS / ERS criteria. **Conclusions:** Reference values from the same population or from geographically close populations represent better respiratory function, with respect to the parameters evaluated, and probably the ECSC equations are out of order. Not all the newly developed reference equations have taken into account the defined criteria.

Key-Words: Spirometry; reference values; reference equations; ECSC.

Introdução

A espirometria é o exame complementar mais comumente utilizado no diagnóstico, avaliação e seguimento de patologias respiratórias.¹ A sua interpretação é baseada na comparação entre os valores observados e os valores de referência. O resultado poderá indicar a presença ou ausência de patologia respiratória.²

Os valores de referência são calculados através de equações que têm em conta variáveis com influência na função respiratória, tais como a altura, idade, género e raça/etnia.² Além destes fatores individuais, os fatores socioeconómicos, comportamentais e ambientais também devem ser considerados.³ Devido às implicações na prática clínica, as equações de referência escolhidas deverão representar adequadamente a população em estudo, tendo em conta as características descritas atrás.⁴⁻⁵ O mesmo tipo de equipamento e procedimento bem como o uso de equações derivadas por modelos estatísticos válidos e biologicamente significativos, deverão ser utilizados.² Em 1983 foi publicado o primeiro conjunto de equações de referência pela *European Coal and Steel Community (ECSC)*⁶ estimadas a partir de dados obtidos entre as décadas de 50 e 80 do século XX, e ainda hoje utilizadas.

Desde então têm sido realizados múltiplos estudos, no sentido de desenvolver equações de referência^{7,8-9} umas ajustadas a populações específicas outras ajustadas a todas as populações.¹⁰ A pergunta que se impõe é: qual das duas abordagens representará melhor a função respiratória de um determinado indivíduo? Têm sido feitas recomendações para comparar as equações de referência publicadas com os valores observados numa amostra de indivíduos saudáveis representativos de cada população², sendo que, para avaliar uma população mais vasta como a população europeia, seria necessário avaliar a função respiratória numa população saudável de várias regiões da Europa.

Admitem-se habitualmente como critérios de exclusão para seleção de indivíduos saudáveis, a ausência de: (1) sintomas respiratórios (tosse, expetoração, pieira; patologia respiratória (asma, bronquite, enfisema,

tuberculose); internamento por patologia pulmonar ou torácica; doença cardíaca; exposição profissional com risco respiratório e tabagismo; (2) alterações no exame objetivo; (3) achados radiográficos torácicos anormais. As equações de referência que fornecerem um total de resíduos (valores observados-previstos) mais próximo de zero são consideradas as mais apropriadas.²

Foi realizada uma revisão de literatura que teve como principais objetivos identificar estudos que respondam a esta recomendação da ATS/ERS; e complementarmente analisar as metodologias utilizadas.

Métodos

Fez-se uma pesquisa na “Natural Library of Medicine PubMed – Medline” utilizando os termos: [(*“reference values” or “predicted values” or “values”*) or (*“reference equations” or “prediction equations”*) and (*“spirometry” or “spirometric” or “lung function”*)]. Os filtros aplicados foram língua inglesa e espécie humana. Os estudos originais encontrados entre janeiro de 2007 e dezembro de 2017 foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: obtenção de valores de referência para os parâmetros espirométricos capacidade vital forçada (FVC) e volume expiratório máximo no 1º segundo (FEV1) numa população adulta, saudável de origem europeia; e apresentação da diferença da média entre os valores observados e os valores previstos (resíduos), em forma numérica. Na pesquisa foram encontrados 146 artigos, sendo que apenas cinco cumpriam os critérios de inclusão definidos nesta revisão.^{11,12-13}

Resultados

Descrição dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos, no que diz respeito ao tamanho, local, período de recolha da amostra, metodologia e equipamentos, estão descritas na tabela 1. Dois estudos foram realizados numa população alemã, e os

restantes são provenientes de populações, finlandesa, grega e croata. O estudo de Smolej *et al.*¹³ incluiu apenas indivíduos idosos (65-86 anos). O número de mulheres foi superior à dos homens em todas as amostras. Relativamente à metodologia utilizada para seleção de uma população, os critérios de exclusão foram heterogêneos. Na avaliação da sintomatologia o estudo Kauni *et al.*¹² excluiu a presença de sintomas respiratórios nos indivíduos avaliados retrospectivamente, ao contrário dos indivíduos avaliados prospectivamente, sendo tidos em conta diferentes períodos de ausência de sintomas respiratórios, nomeadamente 6 e 12 meses. A presença de patologia respiratória obstrutiva foi critério de exclusão para todos os estudos, exceto o de Kainu *et al.*¹²; e as doenças do interstício pulmonar foram excluídas apenas em dois estudos.^{13,14} Dois estudos^{12,14} incluíram ex-fumadores, com carga tabágica inferior a 5 unidades maço ano (UMA) e 10 UMA, respetivamente. Kainu *et al.*¹², incluíram indivíduos mais velhos com história tabágica no passado, por forma a obter maior representatividade desta faixa etária, incluindo à priori ex-fumadores com período de cessação superior a dez anos e com carga tabágica inferior a 10 UMA. Dos estudos incluídos apenas dois deles^{12,14} avaliaram a exposição profissional. Um estudo¹⁴ usou o questionário validado *Committee on Environmental and Occupational Health of the Medical Research Council*¹⁵ para avaliar os sintomas e patologias respiratórias e outro¹² usou o questionário *Finish*¹⁶ que além de avaliar os sintomas e patologias respiratórias, avalia também os hábitos tabágicos dos progenitores, a exposição ocupacional e a prática de desportos de alta competição. Os restantes estudos não fazem referência ao questionário utilizado. Nenhum estudo analisou os achados radiográficos. Na avaliação do exame objetivo as deformações torácicas foram avaliadas apenas por dois autores.^{12,13}

No que diz respeito à realização da espirometria foram usadas diferentes orientações, bem como diferentes equipamentos.

Diferença média entre os valores observados e os valores de referência

A diferença média entre os valores observados e os valores de referência selecionados por cada um dos estudos incluídos são apresentadas na tabela 2.

Kainu et al.¹² compararam os valores espirométricos observados com um conjunto de equações provenientes da mesma população⁹, cinco conjuntos de equações de outros países europeus^{17,18,19,20,21}, ECSC²² e o Global Lung Initiative (GLI)¹⁰. Relativamente ao resultado as equações de Brandli et al.¹⁷ apresentaram maior concordância com a FVC, subestimando em 32ml nos homens e 2ml nas mulheres, sendo as de Langhammer et al.¹⁹ as mais concordantes com o FEV1 em homens e mulheres, sobrestimando em 8ml e 4ml, respetivamente.

Karrash et al.²³ compararam os valores espirométricos observados com equações provenientes de países europeus^{11,13,20,22,24} e com as equações da ECSC²². As equações de Koch et al.¹¹ foram as mais concordantes com a maioria dos valores observados por estes autores, subestimando a FVC em 79ml nos homens e o FEV1 em 25ml nos homens e 28ml nas mulheres.

Koch et al.¹¹ compararam os seus valores com quatro conjuntos de equações provenientes de países europeus^{17,19,20,24}, ECSC²² e National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES)²⁵. As equações de Falaschetti et al.²⁰ foram as mais concordantes com os valores da FVC observados em homens e mulheres, subestimando os valores observados em 9ml e 2ml respetivamente, sendo as de Brandli et al.¹⁷ mais concordantes com os valores FEV1 observados em homens e mulheres, subestimando os valores observados em 9ml e 10ml, respetivamente.

Kontakiotis et al.¹⁴ compararam os valores espirométricos observados com três conjuntos de equações^{25,24,22}. As equações de ECSC²² foram as mais concordantes com os seus valores de FVC e FEV1 nos homens, subestimando os valores observados em 45ml e 104ml respetivamente, e as equações de

Tabela 2 Apresentação da diferença média entre os valores observados e os valores de referência selecionados para comparação (média da diferença do valor observado-valor referência) para a FVC e FEV1, em ambos os gêneros, nos cinco estudos incluídos.

Estudos	Parâmetros		Valores de referência/equações de referência													
			Brandli et al. ¹⁷		Hedenstrom et al. ¹⁸		Viljanen et al. ⁹		Langhammer et al. ¹⁹		GLI ¹⁰		Falaschetti et al. ²⁰		ECSC ²²	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
Kainu et al. 2016¹²																
FVC (L)	0.032	0.002	0.035	- 0.074	0.074	0.011	0.202	0.113	0.271	0.163	0.284	0.234	0.306	0.527	0.401	0.165
FEV1 (L)	0.061	0.033	0.063	- 0.092	- 0.098	- 0.096	- 0.008	-0.004	0.135		0.162	0.115	0.320	0.244	0.166	0.094
Karrasch et al. 2013²³																
FVC (L)	0.079	0.124	0.091	0.129	0.106		0.136	0.212	0.183	0.207						
FEV1 (L)	0.025	0.028	0.112	0.117	0.102	0.116	0.137	0.160	0.180	0.182						
Koch et al. 2011¹¹																
FVC (L)	- 0.009	0.002	0.021	0.011	- 0.022	-0.035	-0.024	-0.039	- 0.056		0.060	0.106				
FEV1 (L)	0.034	0.037	0.0487	0.044	- 0.263	- 0.011	0.0326	0.017	0.009	-0.065	0.010	0.0832	0.095			
Kontakiotis et al. 2011¹⁴																
FVC (L)	- 0.045	0.108	- 0.059	- 0.074	- 0.379	- 0.242										
FEV1(L)	0.104	0.085	0.316	0.03	0.104	- 0.067										
Smolej et al. 2009¹³																
FVC (L)	- 0.004	- 0.173	- 0.183	- 0.115	- 0.196	- 0.104		- 0.057	- 0.586	- 0.512	- 0.569	- 0.418	- 0.760	- 0.489	- 1.029	- 0.762
FEV1 (L)	- 0.102	- 0.118	- 0.035	- 0.042	- 0.001	0.074	- 0.375	- 0.156	- 0.049	- 0.158	- 0.214	- 0.311	- 0.229	- 0.368	- 0.171	- 0.364
																- 0.210

FVC= Forced vital capacity; FEV1= Forced expiratory volume in one second.

Kuster et al.²⁴ as mais concordantes com os valores FVC e FEV1 observados em mulheres, subestimando os valores em 74ml e 3ml, respectivamente.

Smolej et al.¹³ compararam os seus valores com os valores de referência desenvolvidos a partir da sua população^{26,27} e de outras populações de origem europeia.^{8,22,28,29,30,31} Na comparação, as equações de referência²⁷ provenientes da sua população foram as mais concordantes para a FVC em homens, subestimando os valores observados apenas em 4ml, sendo as de Smolej et al.²⁶ as mais adequadas para o FEV1 em mulheres subestimando os valores observados em 42ml e as de Baltopoulos et al.⁸ as mais ajustadas para a FEV1 em homens, subestimando os valores observados. Na comparação com as equações da ECSC²², estas apresentaram melhor concordância para FVC em mulheres sobrestimando em 57ml. O conjunto de equações que mais discordou da maioria dos parâmetros espirométricos observados por Smolej et al.¹³ foram as equações de Pistelli et al.,³¹ subestimando a FVC em 1029ml em homens e 760ml em mulheres e o FEV1 em 364ml em mulheres.

Dos estudos incluídos, três deles^{11,12,23} mostraram que os valores de referência de Quanjer *et al.*²² quando comparados com os seus foram os mais discordantes, subestimando a FVC e FEV1, sendo a maior subvalorização observada em Kainu *et al.*¹² para o FEV1 de 527ml nas mulheres e para a FVC em 320ml nos homens.

Adequabilidade dos dados espirométricos para o desenvolvimento de equações.

A adequabilidade dos dados espirométricos para o desenvolvimento de equações de referência de acordo com os critérios da ATS/ERS de 2005 está descrita na tabela 3. Apenas os valores observados por Karrash *et al.*²³, Koch *et al.*¹¹ e Smolej *et al.*¹³ são viáveis para a elaboração de novos valores de referência de acordo com os critérios definidos.²

Tabela 3 Viabilidade dos valores observados para desenvolvimento de valores de referência de acordo os critérios ATS/ERS

Estudo, ano	Ausência de história tabágica	Ausência de patologia ou sintomas respiratórios	Validade
Kainu et al. ¹²	x	√	X
Karrasch et al. ²³	√	√	√
Koch et al. ¹¹	√	√	√
Kontakiotis et al. ¹⁴	x	√	X
Smolej et al. ¹³	√	√	√

Discussão

Esta revisão incluiu cinco estudos transversais provenientes de países europeus do norte, centro e sul da Europa. Os estudos incluídos identificaram o conjunto de equações de referência mais adequado à sua população. As equações de referência que forneceram um total de resíduos (observado-previsto) mais próximo de zero foram consideradas as mais apropriadas. A seleção de equações de referência deverá ter em conta as características da população.³²

Está representada uma ampla faixa etária, embora 2 estudos incluam apenas indivíduos idosos.^{23,13} Smolej *et al.*¹³ justifica o foco nesta faixa etária com a necessidade de aumentar a representatividade destes grupos nos conjuntos de equações publicadas, tendo em conta que as equações de referência usadas normalmente para adultos podem conduzir a incoerências quando aplicadas a indivíduos de idade avançada.^{29,30,31,27} Estes dados são pertinentes face ao aumento da população idosa na Europa.³³

Os estudos não foram consistentes nos critérios de escolha da amostra. Porém, no que diz respeito aos sintomas respiratórios não existe consenso sobre o que deve ser considerado na seleção de uma população de referência saudável, já que alguns sintomas, como por exemplo a expetoração crónica, não aparenta estar associada à obstrução da via aérea^{34,35} ao contrário da

pieira, da dispneia e da tosse. Já a inclusão de doentes com patologia respiratória não identificada designadamente do interstício pulmonar, poderá condicionar alteração dos valores espirométricos, nomeadamente a capacidade vital (VC).² Alguns autores apoiam a realização da radiografia ao tórax de forma a excluir alterações ventilatórias do tipo restritivo.^{11,24,19,17} Relativamente aos hábitos tabágicos, foi recentemente recomendada a inclusão de indivíduos nunca fumadores na seleção de uma população saudável.³⁶ De facto, alguns estudos clínicos e epidemiológicos mostraram diminuição da função respiratória em fumadores ou ex-fumadores o que pode justificar esta recomendação^{34,37}, embora não seja conhecido o real impacto do tabagismo em indivíduos que tenham deixado de fumar precocemente. Kainu *et al.*¹², incluíram indivíduos mais velhos com história tabágica no passado por forma a obter maior representatividade desta faixa etária, afirmando que o efeito da carga tabágica na função respiratória incluída neste estudo não foi diferente dos que nunca fumaram. Todavia, estudos futuros poderão ter necessidade de incluir fumadores, particularmente nalguns países em desenvolvimento pelo número reduzido de indivíduos nunca fumadores nestas populações. Desta forma, é pertinente a realização de estudos que comparem a função respiratória de fumadores (tendo em conta a sua carga tabágica) e nunca fumadores.³⁴ Além dos sintomas e patologias respiratórias, a exposição ambiental também deve ser considerada³⁶. Apenas em dois dos estudos^{12,14} foi avaliada a exposição profissional e nenhum destes analisou os achados radiográficos. Face aos diferentes critérios utilizados considera-se necessário sua uniformização, o que poderá eventualmente ser atingido com a validação de uma avaliação sistemática para obtenção de valores de referência que exclua, além da sintomatologia e patologia respiratória, outros fatores considerados relevantes para a função respiratória.

De acordo com os critérios definidos pela ATS/ERS de 2005 os procedimentos e equipamentos utilizados deverão ser os mesmos.⁶ Contudo nos estudos revistos nem sempre os que calcularam os valores de referência mais adequados utilizaram os mesmos equipamentos. Os diferentes equipamentos utilizados para medição dos parâmetros espirométricos estavam de acordo com as recomendações da ATS/ERS¹. O mesmo não se verificou relativamente

às orientações usadas na realização das espirometrias^{1,22,38,39}, o que pode ser explicado pelas várias recomendações existentes no período em que foram realizados os estudos, e que implicou a utilização de diferentes critérios de repetibilidade para a espirometria.^{1,22,38,39}

Os conjuntos de equações selecionados para comparação pelos estudos^{11,12-13} foram na sua maioria de origem europeia^{18-9,8,20-30} exceto NAHNES²⁵ e GLI.¹⁰ Os estudos NAHNES²⁵ e GLI¹⁰ incluíram outras etnias para além da caucasiana. O estudo NAHNES²⁵ inclui dois grandes grupos étnicos (afro-americanos e méxico-americanos) e o GLI¹⁰ incluiu indivíduos de múltiplos grupos étnicos (caucasiana, norte e sul do este asiático, afro-americana, mistas/outras). Nesta revisão, apenas um estudo¹², escolheu os valores de referência GLI¹⁰ para verificar a sua adequabilidade. Dado que os valores de referência do GLI foram publicados mais recentemente com vista a uniformização da utilização das equações de referência, esperar-se-ia incluir nesta revisão mais estudos europeus que procurassem validá-las.

Relativamente aos valores de FVC e FEV1 observados, estes foram maiores nas amostras mais recentes e nas provenientes de populações do norte e centro da Europa. As equações da ECSC²¹ foram as mais discordantes e apresentaram maior discrepância na maioria dos estudos^{11,12,23} com maior destaque no estudo Kainu *et al.*¹² Uma das razões que poderá explicar estes achados é o período temporal e os países de onde provêm os indivíduos que deram origem às equações da ECSC.²¹ A ECSC²¹ foi uma organização criada após a Segunda Guerra Mundial constituída por seis países, Bélgica, França, Alemanha ocidental, Itália, Holanda e Luxemburgo, sendo que os dados utilizados para gerar as equações de referência provêm destes países do norte e centro da Europa. Contudo, ao longo do tempo com as alterações do estilo de vida, os valores observados poderão ter-se modificado, podendo os valores obtidos pela ECSC²¹ há 40 anos estarem mais próximos da população do sul da Europa e mais afastados das populações atuais do norte e centro. Embora não tenham sido realizados estudos comparativos em indivíduos saudáveis, tem sido colocada a hipótese de que as populações nórdicas possam ter volumes ligeiramente mais elevados.¹² As discrepâncias observadas pelas equações da ECSC²¹ nos estudos incluídos nos últimos dez anos são de uma

maneira geral maiores do que estudos anteriores,^{19,41} o que poderá indicar um aumento da altura média da população e conseqüentemente um aumento dos volumes pulmonares nos últimos anos.¹¹ A etnia tem sido reconhecida como uma determinante significativa e poderá ser um fator que explique estes resultados.^{12,14} Mesmo em populações do mesmo grupo étnico, diferenças na origem parecem afetar de forma independente a função respiratória.⁴² Colocam-se várias hipóteses para este resultado, incluindo diferenças na proporção de comprimento da perna em relação à altura e diferenças no tamanho do tórax,⁴³ mas nenhuma destas hipóteses foi validada. De acordo com outros autores, a etnia é difícil de avaliar pela influência de fatores sociais e culturais, socioeconômico, nutrição, educação e genética, que são difíceis de quantificar e medir⁴⁴⁻⁴⁵ e por isso a influência da etnia na função respiratória é ainda desconhecida.¹² No entanto, os resultados dos estudos mostram que a etnia pode ter um papel determinante, dado que os valores previstos por equações de referência provenientes das mesmas populações^{23,13} ou de populações geograficamente próximas^{11,12,14} foram os mais apropriados, à exceção do estudo de Kainu *et al.*¹². As razões apontadas por estes investigadores para a discordância entre os valores medidos e os valores previstos pelas equações estimadas por Vilajen *et al.*⁹ foram possivelmente um limitado intervalo de idades, potenciais efeitos de coorte, mudanças substanciais dos equipamentos técnicos e melhoria dos métodos estatísticos nos últimos 40 anos.

Os diferentes espirómetros e técnicas associados aos diferentes critérios de exclusão utilizados poderão também explicar estes resultados,^{7,22,46} assim como a inclusão de exposição tabágica e profissional (exposição a gases e poluentes).^{34,47-48} Pode até ser possível que uma maior consciencialização dos sintomas respiratórios entre a população resulte na seleção de uma população mais saudável em amostras de referência recentes.

Dos cinco estudos^{11,12-13} incluídos, apenas dois deles^{12,14} não cumprem com os critérios da ATS/ERS² que validam a recolha dos dados espirométricos para o desenvolvimento de valores de referência. Ainda assim será necessário algum cuidado na interpretação destes resultados, dado que apenas dois estudos^{14,13} têm significância estatística.⁴⁹ A inclusão de regiões geograficamente diferentes

poderá contribuir para uma melhor potência dos resultados. O objetivo é obter uma amostra de tamanho suficiente para observar diferenças estatísticas no momento da verificação das hipóteses, tendo sempre em atenção os recursos e os prazos.^{49,50} Nesta revisão houve três estudos^{8,9,12} que incluíram mais do que uma região. No entanto numa população homogénea em relação a outras variáveis além das que são medidas, uma amostra de pequeno tamanho pode ser suficiente.

Esta revisão teve algumas limitações. Devido à heterogeneidade encontrada na forma de apresentação dos resultados, para efeitos comparativos decidiu-se a inclusão apenas dos estudos que apresentaram a comparação do valor observado com o valor previsto (observado-previsto), o que restringiu a análise a apenas cinco estudos.⁷⁻¹¹

Conclusão

Conclui-se que os valores de referência provenientes das mesmas populações ou populações geograficamente próximas representam melhor a função respiratória e que provavelmente as equações da ECSC³³ estão desajustadas. Nem todas as equações de referência recentemente desenvolvidas cumprem os critérios definidos pela ATS/ERS.²

Agradecimentos

Ao Dr. José Reis Ferreira, um especial agradecimento pelo seu contributo na interpretação e discussão dos resultados. E queremos também agradecer a todos os colegas e amigos que contribuíram para a versão final deste trabalho.

Referências bibliográficas

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* [periódico online]. 2005 [citado 2018 Jul 30];26(2):319-338.

- Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/26/2/319.full.pdf+html>.
2. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* [periódico online]. 2005 [citado 2018 Jul 30];26(5):948-968. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/26/5/948.full.pdf+html>.
 3. Rochat MK, Laubender RP, Kuster D, et al. Spirometry reference equations for central european populations from school age to old age. *PLOS ONE* [periódico online]. 2013 [citado 2018 Jul 30];8(1):e52619. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0052619&representation=PDF>
 4. Stanojevic S, Stocks J, Bountziouka V, et al. The impact of switching to the new global lung function initiative equations on spirometry results in the UK CF registry. *J Cyst Fibros* [periódico online]. 2014 [citado 2018 Jul 30];13(3):319-327. Disponível em: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(13\)00196-3/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(13)00196-3/pdf)
 5. Pistelli F, Bottai M, Carrozzi L, et al. Reference equations for spirometry from a general population sample in central Italy. *Respir Med* [periódico online]. 2007 [citado 2018 Jul 30];101(4):814-825. Disponível em: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(06\)00391-X/pdf](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(06)00391-X/pdf).
 6. Quanjer P. Standardized lung function testing. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Coal and Steel. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1983;19(5):1-95.
 7. Brändli O, Schindler C, Künzli N, Keller R, Perruchoud P. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax* [periódico online]. 1996 [citado 2018 Jul 30];51(3):277-283. Disponível em: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/51/3/277.full.pdf>.
 8. Baltopoulos G, Fildisis G, Karatzas S, Georgiakodis F, Myrianthefs P. Reference Values and Prediction Equations for FVC and FEV1 in the Greek Elderly. *Lung*. 2000;178:201-212.

9. Viljanen AA, Halttunen PK, Kreuz KE, Viljanen BC. Spirometry studies in non-smoking, healthy adults. *J Scand J Clin Lab Investig.* 1981;42(159):5-20.
10. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* [periódico online]. 2012 [citado 2018 Jul 30]; 40(6):1324-1343. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/40/6/1324.full.pdf>
11. Koch B, Schaper C, Ewert R, et al. Lung function reference values in different German populations. *Respir Med* [periódico online]. 2011 [citado 2018 Jul 30];105(3):352-362. Disponible en: [http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(10\)00462-2/pdf](http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(10)00462-2/pdf).
12. Kainu A, Timonen KL, Toikka J, et al. Reference values of spirometry for Finnish adults. *Clin Physiol Funct Imaging* [periódico online]. 2016 [citado 2018 Jul 30];36(5):346-358. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cpf.12237>
13. Smolej Narančić N, Pavlović M, Žuškin E, et al. New reference equations for forced spirometry in elderly persons. *Respir Med* [periódico online]. 2009 [citado 2018 Jul 30];103(4):621-628. Disponible en: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(08\)00372-7/pdf](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(08)00372-7/pdf)
14. Kontakiotis T, Boutou AK, Ioannidis D, Papakosta D, Argyropoulou P. Spirometry values in a Greek population: is there an appropriate reference equation? *Respirology.* 2011;16(6):947-952.
15. Medical Research Council. Questionnaire on respiratory symptoms. 1986:1-4.
16. Kotaniemi J. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms among adults: prevalence and risk factors - the FinEsS Study in Northern Finland Jyrki Kotaniemi; 2006.
17. Brändli O, Schindler C, Künzli N, Keller R, Perruchoud AP. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax* [periódico online]. 1996 [citado

- 2018 Jul 30];51(3):277-283. Disponível em:
<https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/51/3/277.full.pdf>.
18. Hedenström H, Malmberg P, Fridriksson H V. Reference values for lung function tests in men: Regression equations with smoking variables. *Ups J Med Sci* [periódico online]. 1986 [citado 2018 Jul 30];91(3):299-310. Disponível em:
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/03009738609178670>
 19. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Forced spirometry reference values for norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trondelag Study. *Eur Respir J* [periódico online]. 2001 [citado 2018 Jul 30];18(5):770-779. Disponível em:
<http://erj.ersjournals.com/content/18/5/770.full.pdf>
 20. Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J* [periódico online]. 2004 [citado 2018 Jul 30];23(3):456-463. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/23/3/456.long>
 21. Løkke A, Marott JL, Mortensen J, Nordestgaard BG, Dahl M, Lange P. New Danish reference values for spirometry. *Clin Respir J*. 2012;7(2):153-167.
 22. Quanjer P, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* [periódico online]. 1993 [citado 2018 Jul 30];6(16):5-40. Disponível em:
http://erj.ersjournals.com/content/erj/6/Suppl_16/5.full.pdf.
 23. Karrasch S, Flexeder C, Behr J, et al. Spirometric reference values for advanced age from a South German population. *Respiration* [periódico online]. 2013 [citado 2018 Jul 30];85(3):210-219. Disponível em:
<https://www.karger.com/Article/Pdf/338780>.
 24. Kuster SP, Kuster D, Schindler C, et al. Reference equations for lung function screening of healthy never-smoking adults aged 18–80 years.

- Eur Respir J* [periódico online]. 2008 [citado 2018 Jul 30];31(4):860-868. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/31/4/860.full.pdf>
25. Hankinson jl, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. *Am J Respir Crit Care Med* [periódico online]. 1999 [citado 2018 Jul 30];159(1):179-187. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.159.1.9712108?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed#readcube-epdf
 26. Smolej Narančić N, Pavlović M, Rudan P. Ventilatory parameters in healthy nonsmoking adults of Adriatic islands (Yugoslavia). *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 1991;4:955-964.
 27. Turčić N, Zuskin E, Mustajbegović J, et al. Reference values of ventilatory capacity in persons in the third stage of life. *asopis Hrvatske Akad Med Znan*. 2004;58:359-365.
 28. Enright PL, Adams AB, Boyle PJR, Sherrill DL. Spirometry and maximal respiratory pressure references from healthy Minnesota 65- to 85-year-old women and men. *Chest*. 1995;108(3):663-669.
 29. García-Río F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65–85 yrs. *Eur Respir J* [periódico online]. 2004 [citado 2018 Jul 30];24(3):397 LP-405. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/24/3/397.full.pdf>.
 30. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* [periódico online]. 2002 [citado 2018 Jul 30];20(5):1117-1122. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/20/5/1117.full.pdf>
 31. Pistelli R, Bellia V, Catalano F, Antonelli Incalzi R, Scichilone N, Rengo F. Spirometry Reference Values for Women and Men Aged 65–85 Living in Southern Europe: The Effect of Health Outcomes. *Respiration*. 2003;70(5):484-489.
 32. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference

- values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:1202-1218.
33. Eurostat. *The EU in the World 2015*.; 2015. doi:10.2785/35119.Eurostat. *The EU in the World 2015*.; 2015. doi:10.2785/35119.
 34. Johannessen A, Omenaas ER, Eide GE, Bakke P, Gulsvik A. Feasible and simple exclusion criteria for pulmonary reference populations. *Thorax* [periódico online]. 2007 [citado 2018 Jul 30] ;62(9):792-798. Disponible em: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/62/9/792.full.pdf>
 35. Liou TG, Kanner RE. Spirometry. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009;37(3):137-152.
 36. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official american thoracic society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* [periódico online]. 2017 [citado 2018 Jul 30];196(11):1463-1472. Disponible em: <https://www.thoracic.org/statements/resources/pft/standardized-pulmonary-function-report.pdf>.
 37. Dockery DW, Speizer FE, Ferris BG, Ware JH, Louis TA, Spiro A. Cumulative and Reversible Effects of Lifetime Smoking on Simple Tests of Lung Function in Adults. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(2):286-292.
 38. Irvin C, Ph D, Macintyre NR. Standardization of Spirometry-1987 Update. *Am Thorac Soc Rev Resp*. 1987;136(7):1285-1298.
 39. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;152:1107-1136. doi:10.1164/ajrccm/137.2.493c.
 40. Contributors W. European Coal and Steel Community. In: *Wikipedia, The Free Encyclopedia*. Wikipedia, The free Encyclopedia [periódico online]. 2018 [citado 2018 Jul 30]. Disponible em:https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=European_Coal_and_Steel_Community&oldid=851739946.
 41. Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health

- Survey. *Eur Respir J* [periódico online]. 1998 [citado 2018 Jul 30];11(6):1354-1362. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/11/6/1354.full.pdf>.
42. Steinvil A, Fireman E, Wolach O, et al. The effect of ethnic origin on pulmonary prediction equations in a Jewish immigrant population. *Respir Med* [periódico online]. 2008 [citado 2018 Jul 30];102(6):919-926. Disponível em: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(08\)00014-0/pdf](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(08)00014-0/pdf).
43. Whittaker AL, Sutton AJ, Beardsmore CS. Are ethnic differences in lung function explained by chest size? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [periódico online]. 2005 [citado 2018 Jul 30];90(5):423-428. Disponível em: <https://fn.bmj.com/content/fetalneonatal/90/5/F423.full.pdf>
44. Harik-Khan RI, Fleg JL, Muller DC WR. The effect of anthropometric and socioeconomic factors on the racial difference in Lung function. *Am Rev Respir Dis* [periódico online]. 2001 [citado 2018 Jul 30];164:1647-1654. Disponível em: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.164.9.2106075?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed#readcube-epdf. doi:10.1164/ajrccm.164.9.2106075.
45. Kumar R, Seibold MA, Aldrich MC, et al. Genetic Ancestry in Lung-Function Predictions. *N Engl J Med* [periódico online]. 2010 [citado 2018 Jul 30];363(4):321-330. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0907897>
46. Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. *Respir Med* [periódico online]. 1998 [citado 2018 Jul 30];92(3):401-407. Disponível em: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(98\)90282-7/pdf](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(98)90282-7/pdf). doi:[https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(98\)90282-7](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90282-7).
47. Quanjer PH, Brazzale DJ, Boros PW, Pretto JJ. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for

- spirometry. *Eur Respir J* [periódico online]. 2013 [citado 2018 Jul 30];42(4):1046-1054. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/42/4/1046.full.pdf>
48. Roberts CM, MacRae KD, Winning AJ, Adams L, Seed WA. Reference values and prediction equations for normal lung function in a non-smoking white urban population. *Thorax* [periódico online]. 1991 [citado 2018 Jul 30];46(9):643-650. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC463354/pdf/thorax00357-0031.pdf>.
49. Fortin M-F, Côté J, Filion F. *Fondements et Étapes Du Processus de Recherche*. (Lusodidacta, ed.); 2009.
50. Biau DJ, Kernéis S, Porcher R. Statistics in brief: The importance of sample size in the planning and interpretation of medical research. *Clin Orthop Relat Res* [periódico online]. 2008 [citado 2018 Jul 30];466(9):2282-2288. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2493004/pdf/11999_2008_Article_346.pdf.

Capítulo 2 - Valores espirométricos de uma população portuguesa adulta, para selecionar a equação de referência mais apropriada

Sandra Carvalho^{1,2}; Paula Rosa¹; Anália Clérigo²; Carina Silva^{2,3}

¹ Hospital Vila Franca de Xira

² Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa – Instituto Politécnico de Lisboa

³ Centro de Estatística e Aplicações, Universidade de Lisboa

Resumo

Vários estudos têm mostrado que as equações da ECSC, as mais amplamente utilizadas em Portugal, estão desajustadas à população europeia aumentando o risco de má interpretação dos valores espirométricos encontrados na prática clínica. As sociedades americana e europeia recomendam que os laboratórios selecionem as equações de referência mais apropriadas para a sua população.

Para avaliar qual de três equações de referência, duas globais e uma local (ECSC, GLI2012, Gouveia et al.) é mais apropriada à população saudável e não fumadora de Vila Franca de Xira, obtiveram-se os valores de FVC e FEV1 em 64 voluntários (44 mulheres) adultos saudáveis e não fumadores, residentes em Vila Franca de Xira, cuja média observada se comparou com a média prevista por cada uma destas equações.

A média dos valores calculados pela ECSC foi a mais próxima da média do FVC (4.55L) e do FEV1 (3.07L) obtidos nos homens, +0.124 e +0.082, respetivamente. Nas mulheres, a média dos valores previstos pelo GLI2012 foram os que diferiram menos da FVC (3.29L) e do FEV1 (2,76L), -0.101 e -0.006, respetivamente. Nesta comparação, apenas nas mulheres foi encontrado desvio significativo, e em relação às equações ECSC e Gouveia et al. A adequabilidade das equações diferiu entre géneros. Não havendo diferença estatisticamente significativa para o GLI2012 nos homens, esta será provavelmente a equação de referência mais adequada para a população de Vila Franca de Xira. A obtenção de valores espirométricos numa população

local saudável, é fundamental para a escolha mais correta da equação de referência a utilizar.

Palavras-chave: espirometria; equações de referência; valores de referência; valores previstos; ECSC; GLI2012.

Abreviaturas

ATS/ERS, American Toracic Society/European Respiratory Society; ECSC, European Community for Steel and Coal; FEV1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; GLI2012, global lung function ininitiative; IMC, índice massa corporal; SPSS, Statistical Package for the Social Sciences; VFX, Vila Franca de Xira.

Introdução

A espirometria é um exame amplamente utilizado no diagnóstico e seguimento de patologias respiratórias.^{1,2} A avaliação da espirometria é realizada pela comparação entre os valores observados e os valores previstos por equações de referência. O uso de equações de referência não apropriadas na interpretação da espirometria aumenta o risco de falsos-negativos ou falsos-positivos e, por isso, a sua escolha é determinante. A última orientação publicada em 2005 pelas sociedades americana e europeia (*American Toracic Society/European Respiratory Society -ATS/ERS*) não recomenda nenhum conjunto de equações para a Europa. Contudo a ATS³ em 2017 sugeriu que se utilizasse na Europa as publicadas pela organização *Global Lung Function Inniative* em 2012 (GLI2012).⁴ No entanto, poucos estudos⁵ têm verificado o ajuste do GLI⁴ à população europeia. As equações de referência mais utilizadas em Portugal são as propostas pela antiga Comissão Europeia do Carvão e do Aço (*European Community for Steel and Coal - ECSC*), estimadas a partir de valores provenientes de diferentes estudos realizados entre 1954 e 1980.⁶ Estudos europeus têm mostrado que o uso das equações da ECSC⁶ subvalorizaram ou sobrevalorizaram, nalguns casos significativamente, os valores espirométricos no intervalo de idades analisado.^{5,7,8,9,10,11,12} Todavia,

nenhum dos estudos referidos anteriormente foi realizado para a população portuguesa. Existem dois conjuntos de equações estimados para Portugal, que por razões desconhecidas não são utilizadas pelos laboratórios, um desenvolvido por Rendas et al.¹³ para mulheres idosas e outro para homens e mulheres com idades compreendidas entre 18 aos 70 anos, da autoria de Gouveia et al.¹⁴

A carência de estudos sobre a adequabilidade das equações de referência para a população portuguesa, justifica a realização de estudos locais permitindo uma correta interpretação dos valores espirométricos no estudo da patologia respiratória. O objetivo deste estudo foi avaliar qual das equações de referência, 2 globais e 1 local (ECSC,⁶ GLI2012,¹⁵ Gouveia et al.¹⁴) era mais apropriada à população saudável e não fumadora de Vila Franca de Xira (VFX).

Métodos

Desenho e população de estudo

Estudo observacional, transversal de uma amostra de conveniência, que decorreu entre 14 de maio e 4 de agosto de 2016, no hospital de VFX. Foram convidados a participar no estudo, todos os acompanhantes dos doentes da consulta de sábado de Oftalmologia e os profissionais de saúde do Hospital, saudáveis, não fumadores, residentes em VFX e que tivessem idade igual ou superior a 25 anos. Os indivíduos que aceitaram participar no estudo responderam a um formulário e os que cumpriam critérios de inclusão realizaram espirometria. Dos 80 participantes, apenas 64 foram elegíveis (formulário completo e espirometria aceitável). Através do formulário tivemos acesso aos hábitos tabágicos, história de patologia e sintomatologia respiratória, atividade profissional, atividade física e atividade musical dos participantes. Foram excluídos os participantes que apresentassem pelo menos um dos seguintes critérios: não-caucasianos, fumador ou ex-fumador; patologia respiratória atual ou prévia, sintomas respiratórios habituais (tosse, expetoração, pieira, dispneia), exposição com risco respiratório superior a cinco anos, praticantes de desporto alta competição e instrumentista de sopro. Todos

os dados foram recolhidos pelo investigador com formação e treino em espirometria.

Todos os participantes assinaram o consentimento informado e o protocolo do estudo foi aprovado pela comissão de ética do hospital.

Dados antropométricos e espirometria

Os procedimentos foram todos realizados de acordo com as orientações das sociedades, americana e europeia ATS/ERS.^{16,17} A altura e o peso foram medidos em posição ortostática, sem sapatos, no centro da plataforma da balança com o corpo o mais alongado possível e a cabeça posicionada de acordo com o plano de *Frankfort* horizontal e foram arredondados ao centímetro (cm) e ao 0,1 Kilo (Kg), respetivamente. Foi utilizado um espirómetro eletrónico portátil (*Microlab, Microlab MK8, Carefusion*), com sensor de fluxo de turbina e uma precisão para a medição de fluxo e volume de 3L/seg. conforme recomendado. A verificação da calibração foi realizada nos dias dos testes com uma seringa padrão de 3 L, usando 3 níveis diferentes de fluxo. As espirometrias foram realizadas em posição sentada, com pinça nasal e cumpriram os critérios de aceitabilidade e repetibilidade recomendadas pela AETS/ERS de 2005.¹⁶

Análise estatística

Os dados foram analisados com recurso ao *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 24 para *Windows 10*. Foi considerado um nível de significância de 5%. Os dados dos parâmetros espirométricos foram analisados separadamente para cada género. O ajustamento à distribuição normal dos valores observados foi testado pelo *Kolmogorov-Smirnov*. O teste T para amostras emparelhadas foi usado para comparar os valores observados do volume expiratório máximo no 1º segundo (Forced Expiratory Volume in One Second -FEV1) e da capacidade vital forçada (Forced Vital Capacity – FVC) nos homens e mulheres com os valores de referência correspondentes, os quais foram calculados através das equações de referência da ECSC,⁶ GLI2012¹⁵ e Gouveia *et al.*¹⁴

Resultados

Na tabela 1 apresentam-se as características da amostra e os valores obtidos. Foram incluídos mais indivíduos do género feminino. Homens e mulheres não apresentaram diferenças estatisticamente significativas na idade, peso, altura e índice massa corporal (IMC). Os homens apresentaram valores de FVC e FEV1 significativamente mais elevados, como esperado.

Tabela 4 – Dados antropométricos e espirométricos da amostra.

Variáveis	Homens (n=20)			Mulheres (n=44)		
	média	SD	mínimo-máximo	média	SD	mínimo-máximo
Idade (anos)	45	1.8	26-80	45	12.6	26-82
Altura (cm)	172	8	160-186	160	6.25	148-181
Peso (Kg)	76.9	12.6	59-100	67.3	13.0	44-99
IMC (Kg/m²)	25.8	3.12	20.4-30.1	26.5	5.39	18.7-39.8
FVC (L)	4.55	0.948	2.77- 6.23	3.29	0.567	2.19-4.68
FEV1 (L)	3.71	0.779	2.05-5.09	2.76	0.523	1.72-3.97

SD: desvio padrão; IMC: índice massa corporal; FVC: forced vital capacity; FEV1:forced expiratory volume in one second.

* significativos para valor-p < 0.05

Na tabela 2 apresenta-se os valores obtidos a partir da seguinte equação:

obs. - prev., onde obs, representa a média dos valores observados para cada parâmetro espirométrico e prev corresponde à média dos valores previstos pelas equações de referência.

A média dos valores calculados pela ECSC foi a mais próxima da média do FVC (4.55L) e do FEV1 (3.07L) nos homens, +0.124 e + 0.082, respetivamente. Nas mulheres, a média dos valores previstos pelo GLI2012 foram os que menos diferiram do FVC (3.29L) e FEV1 (2,76L), - 0.101 e -0.006, respetivamente.

Tabela 5 - Diferenças das médias entre o valor observado e o valor previsto pelas equações publicadas.

	Masculino (n=20)		Feminino (n=44)	
	Diferença médias	Valor-p	Diferença Médias	Valor-p
FVC (L)				
Gouveia <i>et al.</i> ¹⁴	-0.167	0.219	-0.114	0.033*
ECSC ⁶	0.124	0.351	-0.336	<0.001*
GLI2012 ¹⁵	-0.165	0.229	-0.101	0.055
FEV1 (L)				
Gouveia <i>et al.</i> ¹⁴	-0.155	0.143	-0.102	0.069
ECSC ⁶	0.082	0.405	0.182	0.002*
GLI2012 ¹⁵	-0.101	0.322	-0.006	0.554

* significativos para valor-p < 0.05

Apenas nas mulheres foram encontrados desvios significativos. A FVC e o FEV1 foi sobrestimada em 336 ml e 182 ml, respetivamente, pelas equações da ECSC⁶ e o FVC em 0.114 por Gouveia *et al.*¹⁴

A adequabilidade das equações diferiu entre géneros. Das três equações,^{6,15,14} os valores previstos pela ECSC⁶ foram as mais adequadas para homens, enquanto que as equações do GLI2012¹⁵ foram as mais adequadas para mulheres.

Discussão

Neste estudo verificou-se que os valores de FVC e FEV1 medidos em 64 voluntários adultos, caucasianos, saudáveis entre os 26 e 82 anos, residentes em VFX foram significativamente diferentes apenas nas mulheres em duas equações: ECSC⁶ e Gouveia *et al.*¹⁴ As equações da ECSC⁶ foram mais apropriadas para homens e as equações do GLI2012¹⁵ mais apropriadas para mulheres.

A adequabilidade das equações diferiu entre géneros, apesar de não haver diferença significativa entre a idade e o IMC dos homens e mulheres na amostra.

A razão desta diferença entre géneros, com significado estatístico em relação principalmente a ECSC,⁶ não é evidente noutros trabalhos consultados.^{5,7, 9,10,18}

Admitimos que possa ser explicada pelo tamanho ou características da amostra ou, eventualmente por razões culturais ou ambientais locais. Curiosamente os valores previstos pelas equações de Gouveia et al.¹⁴ publicadas em 2003 para a população portuguesa para um intervalo de idades compreendido entre 18 e 70 anos não foram as mais adequadas para nenhum parâmetro espirométricos, em ambos os géneros. Estes resultados não foram de encontro ao que seria esperado, dado que ambas as amostras são provenientes da mesma população (portuguesa), devendo, no entanto, ter-se em conta que a faixa etária incluída em Gouveia et al. é menor, desconhecendo-se se esta diferença tem significado estatístico. A exposição à poluição industrial presente durante muitos anos em VFX (fábricas de cimento, amianto, moagem, detergentes, adubos, vidro, entre outras) pode ter contribuído para a discrepância dos valores observados. Admitimos também que diferenças entre os equipamentos possam justificar as diferenças encontradas. Isso mesmo deve ser avaliado em futuros trabalhos.

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente o tamanho limitado da amostra e a inclusão de indivíduos saudáveis com base na história clínica e não confirmado por exames de diagnóstico. No entanto, os estudos nesta área têm usado a mesma metodologia para identificar indivíduos saudáveis.^{9,19}

Deve-se salientar que o presente estudo não foi realizado para propor nenhum conjunto de equações para a prática clínica, mas apenas para avaliar os desvios médios previstos pelos três conjuntos de equações de referência (tabela 2) visando encontrar a equação mais adequada para a sua população. Sendo a equação do GLI2012¹⁵ a mais ajustada para mulheres e não havendo diferença estatisticamente significativa para homens, esta será provavelmente a equação de referência mais adequada para a população de VFX. Parece-nos, pois, evidente que a escolha da equação de referência a utilizar em cada Laboratório de Função Respiratória para a determinação dos valores previstos, deve ser fundamentada numa amostra local de indivíduos saudáveis.

Agradecimentos

Este trabalho foi possível graças à participação voluntária dos acompanhantes dos doentes e dos profissionais de saúde. Para eles e também para os Assistentes Técnicos e Técnicos de Oftalmologia que tão generosamente colaboraram connosco, vai um sincero agradecimento.

Referências bibliográficas

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
3. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official american thoracic society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463-1472. doi:10.1164/rccm.201710-1981ST.
4. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312.
5. Kainu A, Timonen KL, Toikka J, et al. Reference values of spirometry for Finnish adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(5):346-358. doi:10.1111/cpf.12237.
6. Quanjer P, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993;6(16):5-40. http://erj.ersjournals.com/content/6/Suppl_16/5.abstract.
7. Karrasch S, Flexeder C, Behr J, et al. Spirometric reference values for advanced age from a South German population. *Respiration*.

- 2013;85(3):210-219. <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000338780>.
8. Koch B, Schaper C, Ewert R, et al. Lung function reference values in different German populations. *Respir Med.* 2011;105(3):352-362. doi:10.1016/j.rmed.2010.10.014.
 9. Kontakiotis T, Boutou AK, Ioannidis D, Papakosta D, Argyropoulou P. Spirometry values in a Greek population: is there an appropriate reference equation? *Respirology.* 2011;16(6):947-952. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02002.x.
 10. Smolej Narančić N, Pavlović M, Žuškin E, et al. New reference equations for forced spirometry in elderly persons. *Respir Med.* 2009;103(4):621-628. doi:10.1016/j.rmed.2008.10.013.
 11. Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. *Respir Med.* 1998;92(3):401-407. doi:[https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(98\)90282-7](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90282-7).
 12. Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J.* 1998;11(6):1354-1362.
 13. Rendas A, Botelho M, Gamboa T. Volumes e débitos expiratórios forçados em mulheres entre os 60 e os 80 anos - contribuição para o estudo dos parâmetros de referência portugueses. In: *Text Based on a Communication Presented at the II National Meeting of Respiratory Physiopathology - Coimbra, November 1990.* ; 1991:119-124.
 14. Gouveia A, Ferreira J, Cardoso A, Paiva de Carvalho J. Valores de referência. In: *Tratado de Pneumologia.* ; 2003:231-236.
 15. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95 year age range: The Global Lung Function 2012 Equations: Report of the Global Lung Function Initiative (GLI), ERS Task Force to establish improved Lung function reference values. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312.

16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805.
17. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-161. doi:10.1183/09031936.05.00034505.
18. Koch B, Schäper C, Ewert R, et al. Lung function reference values in different German populations. *Respir Med*. 2011;105(3):352-362. doi:10.1016/j.rmed.2010.10.014.
19. Kuster SP, Kuster D, Schindler C, et al. Reference equations for lung function screening of healthy never-smoking adults aged 18–80 years. *Eur Respir J*. 2008;31(4):860-868. <http://erj.ersjournals.com/content/31/4/860.abstract>.

Chapter 2 Spirometry values of an adult Portuguese population for the selection of the most appropriate reference equation

Sandra Carvalho^{1,2}; Paula Rosa¹; Anália Clérigo²; Carina Silva^{2,3}

¹ Vila Franca de Xira Hospital

² School of Health Technology of Lisbon, Polytechnic Institute of Lisbon

³ Statistics and Applications Centre, University of Lisbon

Abstract

Several studies have shown that the ECSC reference equations, which are the most widely used in Portugal, are mismatched to the European population, increasing the risk of misinterpretation of the spirometry values found in clinical practice. American and European societies recommend that laboratories select the most appropriate reference equations for their population.

To evaluate which of three reference equations – two global and one local (ECSC, GLI2012, Gouveia et al.) – is the most appropriate for the healthy, non-smoking population of Vila Franca de Xira (VFX), the mean FVC and FEV1 values were obtained for 64 adult volunteers (44 women), who were healthy non-smokers living in VFX, and compared with the means predicted by each of these equations.

The mean values calculated using the ECSC equations were the closest to the mean FVC (4.55 L) and FEV1 (3.07 L) values obtained for men, +0.124 and +0.082, respectively. In women, the mean values predicted by the GLI2012 equations differed the least from the mean FVC (3.29 L) and FEV1 (2.76 L) values, -0.101 and -0.006, respectively. In this comparison, a significant deviation was found only for women, regarding the equations of the ECSC and Gouveia et al. The suitability of the equations differed between genders. As there was no statistically significant difference for the GLI2012 equation in men, it is probably the most appropriate reference equation for the population of VFX.

Obtaining spirometry values in a healthy local population is fundamental to the correct choice of the reference equation to be used.

Keywords: spirometry; reference equations; reference values; predicted values; ECSC; GLI2012.

Abbreviations:

ATS, American Thoracic Society; BMI, body mass index; ECSC, European Coal and Steel Community; ERS, European Respiratory Society; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; GLI2012, Global Lung Function Initiative 2012; SPSS, Statistical Package for the Social Sciences; VFX, Vila Franca de Xira.

Introduction

Spirometry is an examination that is widely used in the diagnosis and follow-up of respiratory pathologies.^{1,2} The evaluation of spirometry is performed by comparing the observed values with the values predicted by reference equations. The use of non-appropriate reference equations in the interpretation of spirometry increases the risk of false-negative or false-positive results, and therefore, the choice is crucial. The final guidance published in 2005 by the American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS) did not recommend any set of equations for Europe. However, in 2017, the ATS³ suggested that the equations published by the Global Lung Function Initiative in 2012 (GLI2012) should be used in Europe,⁴ although few studies⁵ have verified the fit of the GLI⁴ to the European population. The reference equations most used in Portugal are those proposed by the former European Coal and Steel Community (ECSC), estimated using values from different studies conducted between 1954 and 1980.⁶ European studies have shown that the use of ECSC equations⁶ underestimated or overestimated, in some cases significantly, the spirometry values for the range of ages analysed.^{5,7,8,9,10,11,12} However, none of the studies mentioned above was performed with a Portuguese population. There are two sets of equations estimated for Portugal, which for unknown

reasons are not used by the laboratories: one developed by Rendas et al.¹³ for elderly women and another by Gouveia et al.¹⁴ for men and women age 18 to 70 years.

The lack of studies on the adequacy of reference equations for the Portuguese population justifies the accomplishment of local studies, allowing a correct interpretation of the spirometry values in the study of respiratory pathology. The objective of this study was evaluate which of the reference equations, two global and one local (ECSC,⁶ GLI2012,¹⁵ Gouveia et al.¹⁴), was the most appropriate to the healthy, non-smoking population of Vila Franca de Xira (VFX).

Methods

Design and study population

This was an observational, cross-sectional study of a convenience sample, which took place between May 14 and August 4, 2016, at the VFX hospital. All caregivers of ophthalmology patients seen on Saturdays and healthcare professionals in the hospital, who were healthy and did not smoke, living in VFX and 25 years of age or older were invited to participate in the study. Individuals who agreed to participate in the study responded to a form, and those who met the inclusion criteria performed spirometry. Of the 80 participants, only 64 were eligible (complete form and acceptable spirometry). Through the form, we had access to the smoking habits, history of respiratory pathology and symptoms, professional activity, physical activity and musical activity of the participants. Participants who met at least one of the following criteria were excluded: non-Caucasian, smoker or former smoker; current or previous respiratory pathology, habitual respiratory symptoms (cough, expectoration, wheezing, dyspnoea), exposure to respiratory risk agents over five years, highly competitive sports participant and wind instrument player. All data were collected by the investigator, who had training in spirometry.

All participants signed an informed consent form, and the study protocol was approved by the hospital ethics committee.

Anthropometric data and spirometry

All procedures were carried out in accordance with the ATS/ERS guidelines.^{16,17} The participants' height and weight were measured in an orthostatic position, without shoes, in the centre of the scale platform, with the body as elongated as much as possible and the head positioned according to the Frankfort horizontal plane, and were rounded up to the nearest centimetre (cm) and 0.1 kilogram (kg), respectively. A portable electronic spirometer (Microlab, Microlab MK8, Carefusion) with a turbine flow sensor and flowrate and volume measurement accuracy of 3 L/sec was used as recommended. A calibration check was performed on testing days with a standard 3 L syringe using three different flowrate levels. Spirometry was performed in a seated position with nasal tweezers and met the 2005 ATS/ERS criteria of acceptability and repeatability.¹⁶

Statistical analysis

Data were analysed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software version 24 for Windows 10. A significance level of 5% was considered. The spirometry parameter data were analysed separately for each gender. Adjustment to the normal distribution of the observed values was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Student's t-test for paired samples was used to compare the observed values of the forced expiratory volume in one second (FEV1) and forced vital capacity (FVC) in men and women with corresponding reference values, which were calculated using the ECSC,⁶ GLI2012¹⁵ and Gouveia *et al.*¹⁴ reference equations.

Results

Table 1 shows the characteristics of the sample and the values obtained. A higher proportion of females were included. Men and women did not present statistically significant differences in age, weight, height or body mass index (BMI). Males had significantly higher FVC and FEV1 values, as expected.

Table 4 - Anthropometric and spirometry data for the sample

Variables	Males (n=20)			Females (n=44)		
	Mean	SD	Minimum-maximum	Mean	SD	Minimum maximum
Age (years)	45	1.8	26-80	45	12.6	26-82
Height (cm)	172	8	160-186	160	6.25	148-181
Weight (kg)	76.9	12.6	59-100	67.3	13.0	44-99
BMI (kg/m²)	25.8	3.12	20.4-30.1	26.5	5.39	18.7-39.8
FVC (L) *	4.55	0.948	2.77-6.23	3.29	0.567	2.19-4.68
FEV1 (L) *	3.71	0.779	2.05-5.09	2.76	0.523	1.72-3.97

SD: standard deviation; BMI: body mass index; FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second.
* Significant for p-value <0.05

Table 2 presents the values obtained from the following equation: $obs - prev$, where obs represents the mean of the observed values for each spirometry parameter, and $prev$ corresponds to the mean of the values predicted by the reference equations.

Table 5 - Differences in the means between the observed value and the value predicted by the published equations

	Males (n=20)		Females (n=44)	
	Mean difference	P-value	Mean difference	P-value
FVC (L)				
Gouveia <i>et al.</i> ¹⁴	-0.167	0.219	-0.114	0.033*
ECSC ^b	0.124	0.351	-0.336	<0.001*
GLI2012 ¹⁵	-0.165	0.229	-0.101	0.055
FEV1 (L)				
Gouveia <i>et al.</i> ¹⁴	-0.155	0.143	-0.102	0.069
ECSC ^b	0.082	0.405	0.182	0.002*

GLI2012 ¹⁵	-0.101	0.322	-0.006	0.554
* Significant for p-value <0.05				

The mean values calculated using the ECSC equations were the closest to the mean FVC (4.55 L) and FEV1 (3.07 L) values in men, +0.124 and +0.082, respectively. In women, the mean values predicted by the GLI2012 equation differed the least from the mean FVC (3.29 L) and FEV1 (2.76 L) values, 0.101 and -0.006, respectively.

Significant differences were found only in women. The FVC and FEV1 were overestimated by 336 mL and 182 mL, respectively, using the ECSC⁶ equations, and the FVC was overestimated by 0.114 mL using the equations by Gouveia et al.¹⁴

The suitability of the equations differed between genders. Of the three equations,^{6,15,14} the values predicted by the ECSC⁶ equations were the most adequate for men, while the GLI2012¹⁵ equations were the most suitable for women.

Discussion

In this study, it was verified that the FVC and FEV1 values measured in 64 healthy Caucasian adult volunteers between 26 and 82 years of age and living in VFX were significantly different only in women for two equations: ECSC⁶ and Gouveia et al.¹⁴ The ECSC equations⁶ were the most appropriate for men, and the GLI2012 equations¹⁵ were the most appropriate for women.

The adequacy of the equations differed between genders, although there was no significant difference between the age or BMI of the men and women in the sample.

The reason for this difference between genders, with statistical significance in relation to the ECSC equations,⁶ is not evident in other works consulted.^{5,7,9,10,18} We admit that the result can be explained by the size or characteristics of the sample or, possibly, local cultural or environmental reasons. Interestingly, the values predicted by the equations of Gouveia et al.¹⁴ published in 2003 for the

Portuguese population with an age range between 18 and 70 years were not the most suitable for any spirometry parameters for either gender. These results are not what would be expected, given that both samples are from the same population (Portuguese); thus, one must consider that Gouveia et al. included a younger population and that it is unknown whether this difference has statistical significance. In VFX, exposure to industrial pollution for many years (cement factories, asbestos, mills, detergents, fertilizers and glass, among others) may have contributed to the discrepancy in observed values. We also admit that differences between the equipment used can justify the differences found, which should be evaluated in future studies.

This study presents some limitations, namely, a limited sample size and the inclusion of healthy individuals based on their clinical history and not confirmed by diagnostic tests. However, studies in this area have used the same methodology to identify healthy individuals.^{9,19}

It should be noted that the present study was not performed to propose any set of equations for clinical practice but only to evaluate the mean deviations predicted by the three sets of reference equations (Table 2) in order to find the most adequate equation for the population. The GLI2012 equation¹⁵ was the most suitable for women, and there was no statistically significant difference for men, which most likely makes it the most appropriate reference equation for the VFX population. It therefore seems obvious that the choice of the reference equation to be used in respiratory function laboratories for the determination of predicted spirometry values should be based on a local sample of healthy individuals.

Acknowledgements

This work was made possible thanks to the voluntary participation of patients' caregivers and health professionals. The authors are sincerely thankful for the contribution of the technical assistants and ophthalmology technicians who so generously collaborated with us.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
3. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official american thoracic society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463-1472. doi:10.1164/rccm.201710-1981ST.
4. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312.
5. Kainu A, Timonen KL, Toikka J, et al. Reference values of spirometry for Finnish adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(5):346-358. doi:10.1111/cpf.12237.
6. Quanjer P, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993;6(16):5-40. http://erj.ersjournals.com/content/6/Suppl_16/5.abstract.
7. Karrasch S, Flexeder C, Behr J, et al. Spirometric reference values for advanced age from a South German population. *Respiration*. 2013;85(3):210-219. <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000338780>.
8. Koch B, Schaper C, Ewert R, et al. Lung function reference values in different German populations. *Respir Med*. 2011;105(3):352-362. doi:10.1016/j.rmed.2010.10.014.
9. Kontakiotis T, Boutou AK, Ioannidis D, Papakosta D, Argyropoulou P.

- Spirometry values in a Greek population: is there an appropriate reference equation? *Respirology*. 2011;16(6):947-952. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02002.x.
10. Smolej Narančić N, Pavlović M, Žuškin E, et al. New reference equations for forced spirometry in elderly persons. *Respir Med*. 2009;103(4):621-628. doi:10.1016/j.rmed.2008.10.013.
 11. Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. *Respir Med*. 1998;92(3):401-407. doi:https://doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90282-7.
 12. Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1998;11(6):1354-1362.
 13. Rendas A, Botelho M, Gamboa T. Forced expiratory measurements in women aged 60 to 88 years - contribution to the study of Portuguese reference parameters in: *Text Based on a Communication Presented at the II National Meeting of Respiratory Physiopathology - Coimbra, November 1990.* ; 1991:119-124.
 14. Gouveia A, Ferreira J, Cardoso A, Paiva de Carvalho J. Valores de referência. In: *Tratado de Pneumologia.* ; 2003:231-236.
 15. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95 year age range: The Global Lung Function 2012 Equations: Report of the Global Lung Function Initiative (GLI), ERS Task Force to establish improved Lung function reference values. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-1343. doi:10.1183/09031936.00080312.
 16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805.
 17. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-161. doi:10.1183/09031936.05.00034505.

18. Koch B, Schäper C, Ewert R, et al. Lung function reference values in different German populations. *Respir Med.* 2011;105(3):352-362. doi:10.1016/j.rmed.2010.10.014.
19. Kuster SP, Kuster D, Schindler C, et al. Reference equations for lung function screening of healthy never-smoking adults aged 18–80 years. *Eur Respir J.* 2008;31(4):860-868. <http://erj.ersjournals.com/content/31/4/860.abstract>.

Capítulo 3 - Valores de referência espirométricos para uma população portuguesa adulta: estudo piloto

Sandra Carvalho^{1,2}; Paula Rosa¹; Anália Clérigo²; Carina Silva^{2,3}

¹ Hospital Vila Franca de Xira

² Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa – Instituto Politécnico de Lisboa

³ Centro de Estatística e Aplicações, Universidade de Lisboa

Resumo

Na espirometria a adequabilidade dos valores de referência é necessária para um correto diagnóstico e seguimento da patologia respiratória. Por essa razão, e de acordo com as recomendações internacionais, podem ser necessárias equações de referência derivadas localmente.

Pretende-se estimar equações de referência para o FEV1 e FVC a partir de uma amostra de indivíduos residentes em Vila Franca de Xira e comparar os valores estimados com os valores previstos pelas equações da *European Coal and Steel Community* (ECSC) e *Global Lung Function Initiative* (GLI).

Foram incluídos voluntários adultos, caucasianos, residentes no concelho de Vila Franca de Xira, não fumadores, sem patologia respiratória ou exposição profissional de risco, e excluídos atletas de alta competição e instrumentistas de sopro. Foram recolhidos os dados antropométricos e valores espirométricos de 64 indivíduos usados para derivar equações de referência para FVC e FEV1.

Os valores estimados foram significativamente diferentes dos valores previstos pelas equações da ECSC para a FVC e FEV1 nas mulheres e para a FVC nos homens; e foram também significativamente diferentes dos valores previstos pelo GLI para a FVC, em ambos os géneros.

Apesar da reduzida dimensão da amostra admitimos que as diferenças encontradas reforçam a necessidade de estimar equações de referência locais para apoiar a interpretação dos valores espirométricos obtidos na prática clínica. Este apoio pode traduzir-se na validação da equação de referência escolhida, no cálculo de um fator de correção a partir da equação de referência

local ou na utilização pontual para avaliação de valores espirométricos de difícil interpretação.

Palavras-chave: espirometria; valores de referência; equações de referência; ECSC; GLI

ABSTRACT

The adequacy of the reference values in spirometry is necessary for a correct diagnosis and follow-up of the respiratory pathology. For this reason, and in accordance with international recommendations, locally derived reference equations may be required. It is intended to estimate reference equations for FEV1 and FVC from a sample of individuals living in Vila Franca de Xira and to compare the values estimated by the European Coal and Steel Community (ECSC) and Global Lung Function Initiative equations (GLI). Adult volunteers, Caucasian, resident in the municipality of Vila Franca de Xira, non-smokers, without respiratory pathology or professional exposure of risk were included, and excluded high competition athletes and blow instrumentators. We collected the anthropometric data and spirometric values of 64 individuals used to derive reference equations for FVC and FEV1. The estimated values were significantly different from the values predicted by the ECSC equations for FVC and FEV1 in women and for FVC in men; and were also significantly different from those predicted by GLI for FVC in both genders. Despite the small sample size, we admit that the differences found reinforce the need to estimate local reference equations to support the interpretation of the spirometric values obtained in clinical practice. This support can be translated into the validation of the chosen reference equation, in the calculation of a correction factor from the local reference equation or in the punctual use for the evaluation of difficult to interpret spirometric values.

KEY-WORDS

Spirometry; reference values; reference equations; ECSC; GLI.

Introdução

A interpretação da espirometria pressupõe a comparação dos valores medidos com valores previstos baseados na idade, sexo, altura e etnia, calculados por equações de referência¹. Esta comparação pode influenciar decisões terapêuticas com significativo impacto para os doentes e para o sistema de saúde.² A ATS³ em 2017 sugeriu que se utilizasse na Europa as equações publicadas pela organização *Global Lung Function Initiative* (GLI)⁴ em 2012. No entanto, ainda poucos estudos⁵ têm verificado o ajuste do GLI⁴ à população europeia.⁵ Atualmente os valores “normais” mais utilizados para a população portuguesa são os propostos pela Comissão Europeia do Carvão e do Aço (*European Coal and Steel Community* -ECSC), estimadas a partir de valores observados provenientes de diferentes estudos realizados entre 1954 e 1980.⁶ Resultados ainda não publicados de Carvalho *et al.* mostram que as equações de referência da ECSC sobrevalorizaram significativamente os valores observados para a capacidade vital forçada (Forced Vital Capacity – FVC) e o volume expiratório máximo no 1º segundo (Forced Expiratory Volume in the first second - FEV1) nas mulheres de uma população local portuguesa (Vila Franca de Xira). No mesmo sentido, outros estudos europeus têm mostrado que o uso das equações da ECSC⁶ subvalorizaram ou sobrevalorizaram, em alguns casos significativamente, os valores espirométricos.^{5,7,8,9,10,11,12} O estudo de Carvalho *et al.* mostrou que a adequabilidade das equações difere entre géneros, sugerindo a realização de equações de referência locais.

Neste sentido pretende-se estimar equações de referência para o FEV1 e FVC a partir de uma amostra de indivíduos residentes em Vila Franca de Xira e comparar os valores estimados com os valores previstos pelas equações da ECSC e GLI.

Métodos

Desenho e população de estudo

Estudo observacional, transversal de uma amostra de conveniência, que decorreu entre 14 de maio e 4 de agosto de 2016, no hospital Vila Franca de

Xira. Foram convidados a participar todos os acompanhantes dos doentes da consulta de sábado de Oftalmologia e todos os profissionais de saúde do Hospital, que fossem saudáveis, não fumadores residentes em Vila Franca de Xira e tivessem idade igual ou superior a 25 anos. Os indivíduos que aceitaram participar no estudo responderam a um formulário e os que cumpriam critérios de inclusão realizaram espirometria. Dos 80 participantes, apenas 64 foram elegíveis (formulário completo e espirometria aceitável). O Formulário incluiu parâmetros demográficos, hábitos tabágicos, atividade profissional, atividade física, exposição ao pó e poeiras químicas, história de doença com efeitos na função respiratória. Foram excluídos os participantes que apresentassem pelo menos um dos seguintes critérios: não-caucasianos, fumador ou ex-fumador; patologia respiratória atual ou prévia, sintomas respiratórios habituais (tosse, expetoração, pieira, dispneia), exposição com risco respiratório superior a cinco anos,¹³ praticantes de desporto alta competição e instrumentista de sopro. Todos os dados foram recolhidos pelo investigador com formação e treino. Todos os participantes assinaram o consentimento informado e o protocolo do estudo foi aprovado pela comissão de ética do hospital.

Espirometria e dados antropométricos

Os procedimentos foram todos realizados de acordo com as orientações das sociedades, americana e europeia ATS/ERS.^{14,15} A altura e o peso foram medidos em posição ortostática, sem sapatos, no centro da plataforma da balança com o corpo o mais alongado possível e a cabeça posicionada de acordo com o plano de *Frankfort* horizontal e foram arredondados ao centímetro e ao 0,1 Kg, respetivamente. Foi utilizado um espirómetro eletrónico portátil (*Microlab, Microlab MK8, Carefusion*), com sensor de fluxo de turbina e uma precisão para a medição de fluxo e volume de 3L/seg conforme recomendado. A verificação da calibração foi realizada nos dias dos testes com uma seringa padrão de 3 L, usando 3 níveis diferentes de fluxo. As espirometrias foram realizadas em posição sentada, com pinça nasal e cumpriram os critérios de aceitabilidade e repetibilidade recomendadas.

Análise estatística

Equações de referência

Os dados foram analisados com recurso aos *softwares Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 24 para Windows 10 e *R* (versão 3.3.3). Foi considerado um nível de significância de 5%. Os dados de todos os parâmetros espirométricos foram analisados separadamente para cada género. Para estimar as equações de referência dos parâmetros espirométricos foram usados dois métodos estatísticos: (i) análise de regressão linear múltipla e (ii) modelos *Generalized Additive Models for Location Scale and Shape (GAMLSS)*.

(i) *Análise de Regressão Linear Múltipla (ARLM)*

Quanjer et al., 1993 (ECSC) propuseram equações de referência para os parâmetros espirométricos, obtidas através da regressão linear múltipla:

Onde y representa o parâmetro espirométrico, e a e b são os coeficientes de regressão.

Os parâmetros espirométricos avaliados neste estudo foram: FEV1 e FVC considerados variáveis dependentes no modelo e a altura em metros e a idade em anos as variáveis explicativas (ou independentes).

Para a verificação dos pressupostos da regressão linear múltipla, foram usados os seguintes métodos: o teste *Shapiro-Wilk* permitiu testar a normalidade das variáveis dependentes e dos resíduos; a correlação de *Pearson* para analisar a linearidade entre as variáveis dependentes e as variáveis explicativas; a inflação da variância (VIF) para verificar a existência de multicolinearidade entre as variáveis independentes; o teste *Durbin-Watson* para testar a autocorrelação entre os resíduos; e o teste *t* de *Student* para testar se os resíduos apresentam um valor médio igual a zero. Para avaliar a qualidade do ajustamento do modelo, foi obtido o coeficiente de determinação ajustado para cada equação.

(i) *Generalized Additive Models for Location Scale and Shape (GAMLSS)*

O GLI⁴ propõem os modelos GAMLSS para estimar as equações de referência dos parâmetros espirométricos. Os modelos GAMLSS propostos por *Rigby e Stasinopoulos*¹⁶, surgem numa tentativa de aumentar a flexibilidade das técnicas de regressão e de ultrapassar algumas limitações dos modelos lineares generalizados.¹⁶

Nos modelos GAMLSS o pressuposto associado à distribuição da variável dependente é que esta pertença à família exponencial, sendo este substituído por uma família de distribuições geral. Estes modelos permitem modelar o valor médio (μ), o coeficiente de variação (que neste estudo, para o efeito foi considerado o desvio padrão (σ), o coeficiente de assimetria (λ) e o coeficiente de curtose (τ). Vários modelos foram testados, onde o critério *Bayesiano* de *Schwarz* (SBC) foi usado para escolher o mais parcimonioso, onde a distribuição normal (NO) foi o modelo que obteve melhores resultados. Apenas foram estimadas equações para o valor médio (M) e para o desvio padrão (S), uma vez que a adição do coeficiente de assimetria e de curtose não acrescentou uma mais valia para este modelo. Como referido anteriormente, para cada parâmetro espirométrico estimaram-se equações para o valor médio (M) e desvio padrão (S) de acordo com as seguintes expressões:

$$(2)$$

$$(3)$$

onde a_0 , a_1 , a_2 , b_0 , e b_1 são os coeficientes de regressão estimados a partir da amostra e *MSpline* e *SSpline* são as funções suavizadoras que permitem a construção de um modelo flexível para a relação entre a idade e os diferentes parâmetros espirométricos, tendo neste estudo sido utilizadas para o efeito as funções *b-splines* penalizadas.

Comparação entre equações de referência

Para comparação das equações de referência estimadas neste estudo: Carvalho_ARLM com as equações da ECSC; Carvalho_GAMLSS com as equações GLI, foram obtidos diagramas em caixa, e foi utilizado o teste de Wilcoxon para verificar se existem diferenças significativas entre os valores previstos pelas duas equações. Para a análise da concordância entre os valores obtidos pela Carvalho_ARLM e pela ECSC, bem como pela Carvalho_GALMSS e pelo GLI foram construídos os gráficos de *Bland-Altman*.

Resultados

População de estudo

Na tabela 1 apresentam-se as características da amostra e os valores obtidos. Foram avaliados 64 indivíduos (20 homens e 44 mulheres) com idade média de 45 anos e desvio padrão de 18.8 nos homens e 12.6 nas mulheres. O IMC foi de 25.8 nos homens e 26.5 nas mulheres, diferença sem significado estatístico.

Equações de Referência

As equações de referência foram obtidas para FVC e FEV1, em ambos os gêneros e posteriormente comparadas com as equações previstas pela ECSC e GLI. Estimaram-se equações de referência usando dois métodos distintos: a análise de regressão linear múltipla (i) e modelos GAMLSS (ii).

(i) Análise de Regressão Linear Múltipla

A tabela 2 apresenta as equações de referência dos parâmetros espirométricos estimados para a população de Vila Franca de Xira usando a regressão linear múltipla proposta pela ECSC. Os valores apresentam-se separadamente para homens e mulheres acompanhados dos respectivos coeficientes de determinação.

Tabela 6 – Dados antropométricos e espirométricos da amostra.

Variáveis	Homens (n=20)			Mulheres (n=44)		
	média	SD	mínimo- máximo	média	SD	mínimo- máximo
Idade (anos)	45	18,8	26-80	45	12,6	26-82
Altura (cm)	172	8	160-186	160	6,25	148-181
Peso (Kg)	76,9	12,6	59-100	67,3	13,0	44-99
IMC (Kg/m²)	25,8	3,12	20,4-30,1	26,5	5,39	18,7-39,8
FVC (L)	4,55	0,948	2,77- 6,23	3,29	0,567	2,19-4,68
FEV1 (L)	3,71	0,779	2,05-5,09	2,76	0,523	1,72-3,97

SD: desvio padrão; IMC: índice massa corporal; FVC: forced vital capacity; FEV1:forced expiratory volume in one second.

* $p < 0.05$ por teste T

(i) *Análise de Regressão Linear Múltipla*

A tabela 2 apresenta as equações de referência dos parâmetros espirométricos estimados para a população de Vila Franca de Xira usando a regressão linear múltipla proposta pela ECSC. Os valores apresentam-se separadamente para homens e mulheres acompanhados dos respectivos coeficientes de determinação.

Tabela 7 - Equações de referência para a população de Vila Franca de Xira determinadas utilizando ARLM (Carvalho_ARLM)

Parâmetros	Homens	Mulheres
FVC (L)	5.81H-0.021A-4.51; $R^2 = 0.591$	4.91H-0.021A-3.62; $R^2 = 0.629$
FEV1 (L)	4.41H-0.022A-2.92; $R^2 = 0.694$	3.33H-0.021A-1.61; $R^2 = 0.511$

H: altura de pé em metros; A: idade em anos; R^2 : coeficiente de determinação ajustado.

(i) *GAMLSS - Generalized Additive Models for Location Scale and Shape*

A tabela 3 apresenta os coeficientes de regressão para a FVC e FEV1 para a população de Vila Franca de Xira usando o modelo GAMLSS proposto por

Rigby e Stasinopoulos¹⁶. Os valores apresentam-se separadamente para homens e mulheres.

Tabela 8: Coeficientes de regressão dos modelos (2) e (3). Para os contributos *spline* consultar as tabelas *lookup*

Parâmetros	Género	a ₀	a ₁	a ₂	b ₀	b ₁
FVC (L)	Homens	-8.376	2.143	-0.307	-6.909	1.172
	Mulheres	-8.761	2.181	-0.297	-3.160	0.229
FEV1 (L)	Homens	-7.097	1.874	-0.334	-5.162	0.729
	Mulheres	-7.067	1.860	-0.361	-0.623	-0.395

FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second.

Comparação entre equações de referência

A figura 1 mostra que os valores previstos pelas equações da ECSC⁶ foram significativamente diferentes dos estimados para a FVC e FEV1, nas mulheres e para a FVC nos homens. Os valores previstos pelas equações de referência do GLI⁴ também foram significativamente diferentes dos valores previstos estimados para a FVC em ambos os géneros.

A partir dos gráficos de Bland-Altman é possível interpretar a concordância entre os valores previstos pelas equações estimadas neste trabalho e pela ECSC⁶ e GLI⁴. No eixo dos Y está representada a diferença entre os valores obtidos pelas duas equações e no eixo dos X o valor médio dos valores estimado e previsto, para cada individuo. Na Figura 2 pode-se observar maior concordância entre as equações estimadas neste estudo e as do GLI⁴ para o parâmetro FVC, quer nos homens quer nas mulheres. Quanto ao parâmetro FEV1, podemos verificar que as equações estimadas neste trabalho e as do GLI⁴, revelam concordância apenas para o género feminino. Entre as equações estimadas neste trabalho e as da ECSC⁶, para ambos os parâmetros, verifica-se a não existência de concordância.

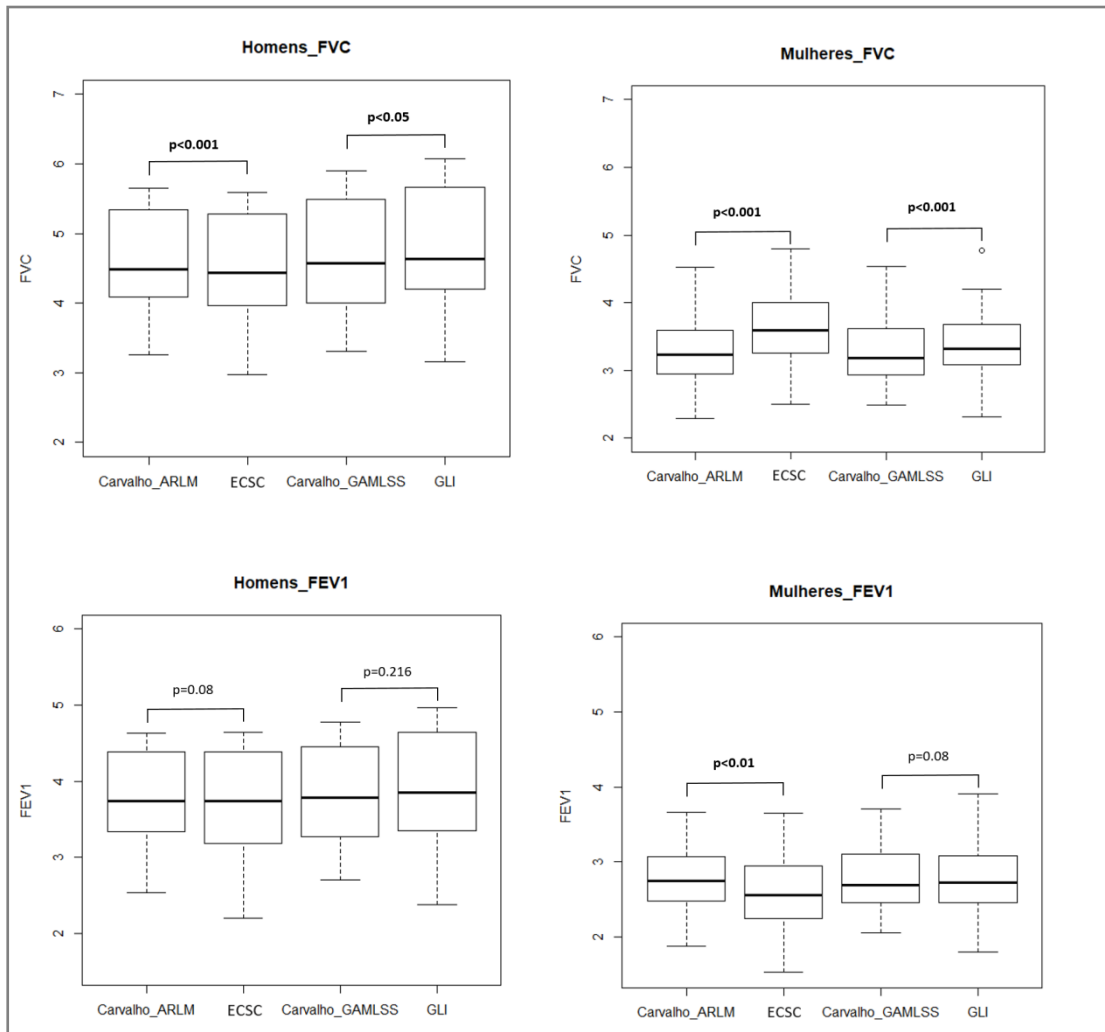


Figura 1 - Diagramas em caixa mostra para a FVC e FEV1 nos homens e mulheres a comparação entre Carvalho_ARLM vs ECSC; Carvalho_GAMLSS vs GLI e os respectivos valores- p obtidos pelo teste de *Wilcoxon*.

Em particular para o parâmetro FVC, há uma tendência para obter valores mais elevados a partir das equações estimadas neste trabalho para os homens, no entanto verifica-se o inverso para as mulheres. Quanto ao parâmetro FEV1, em ambos os géneros, o viés entre as duas equações vai diminuindo à medida que a média aumenta.

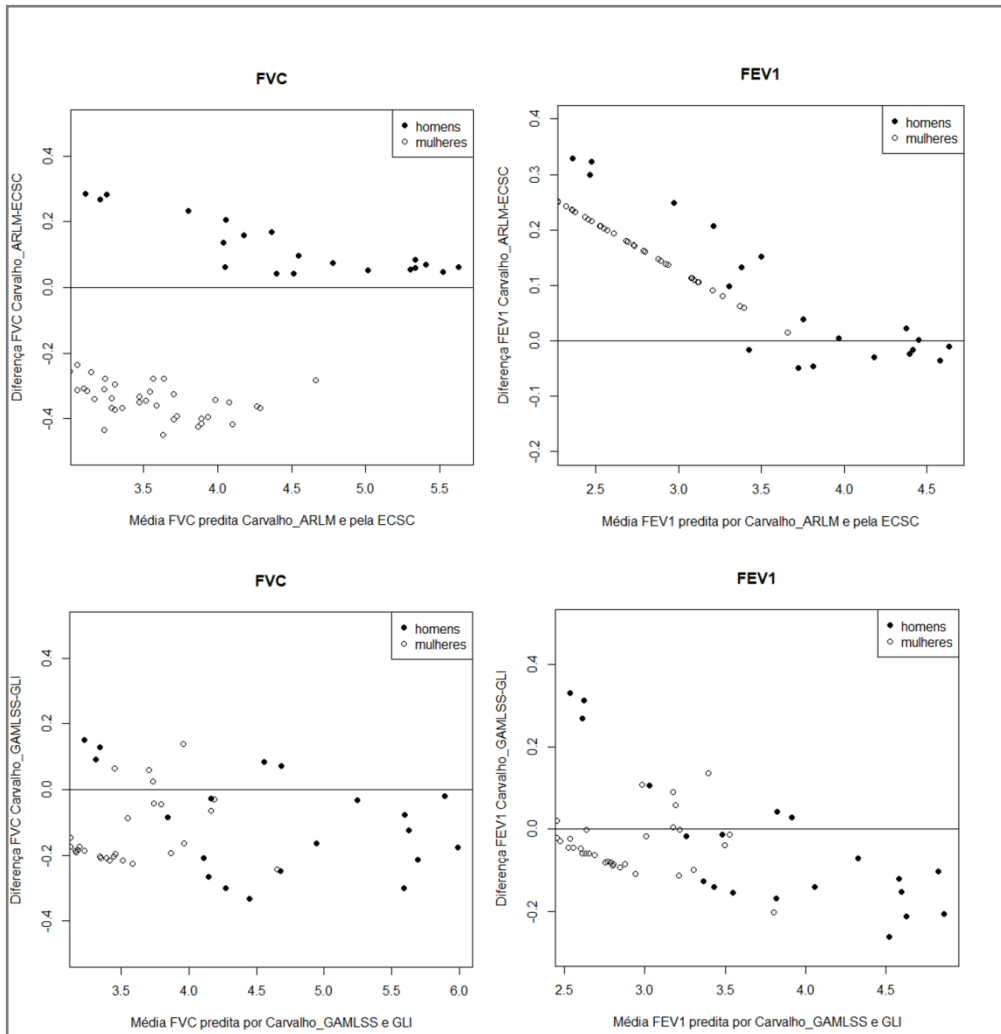


Figura 2 - Gráficos *Bland-Altman* para FVC e FEV1.

Discussão

Sabendo que as equações de referência são determinantes na correta interpretação dos valores espirométricos, a avaliação da adequabilidade das equações utilizadas na prática clínica para cada população é crucial. Neste estudo os valores de FVC e FEV1 medidos em 64 voluntários adultos, caucasianos, saudáveis, não fumadores entre os 26 e 82 anos, residentes em Vila Franca de Xira foram usados para estimar equações de referência locais para a FVC e FEV1, e posteriormente comparadas com as equações da ECSC⁶ e do GLI.⁴

Foram encontradas diferenças significativas entre os valores previstos da ECCS¹⁷ e do GLI⁴ e os valores de referência estimados localmente. Neste caso, o valor de FVC foi sobrevalorizado nas mulheres pela ECSC⁶ e pelo GLI⁴, enquanto nos homens foi subestimado pela ECSC⁶ e sobrevalorizado pelo GLI⁴. Em relação ao FEV1, encontraram-se diferenças significativas apenas nas mulheres, cujos resultados foram subvalorizados pela ECSC⁶, não havendo diferença no GLI⁴. A maior concordância foi do GLI, para o FVC em ambos os géneros e para a FEV1 nas mulheres, enquanto não foi encontrada concordância para a ECSC para ambos os géneros e para os 2 parâmetros avaliados.

Estas diferenças poderão ser justificadas pelo número reduzido da amostra. Poderemos também admitir que diferenças entre os equipamentos ou entre os critérios de qualidade utilizados, podem explicar os resultados encontrados, mas as variações dos valores em sentido contrário entre géneros não favorecem esta hipótese.

No entanto, outros autores^{5,18} também obtiveram resultados discordantes entre os valores obtidos pelo GLI⁴ e a ECSC⁶ e os valores estimados localmente. Podemos por isso admitir que existam de facto diferenças entre os valores da população em estudo, ou até da população portuguesa, e as equações de referência habitualmente utilizadas.

Conclusão

Este estudo piloto evidenciou diferenças entre a equação de referência calculada a partir duma amostra de indivíduos de Vila Franca de Xira e as equações de referência habituais (ECSC e GLI), desconhecendo-se a sua amplitude e impacto na prática clínica. Permitiu também testar os métodos aplicados na obtenção da equação de referência local e, deste modo, programar o aumento da amostra com o objetivo de encontrar a equação de referência mais indicada para esta população (local versus global). Apesar da reduzida dimensão da amostra atual, admitimos que as diferenças encontradas são significativas e reforçam a necessidade de estimar equações de referência

locais, para apoiar a interpretação dos valores espirométricos obtidos na prática clínica. Este apoio pode traduzir-se na validação da equação de referência escolhida, no cálculo de um fator de correção a partir da equação de referência local ou na utilização pontual para avaliação de valores espirométricos de difícil interpretação.

Referências bibliográficas

1. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* [periódico online]. 2005 [citado 2018 Jul 30];26(5):948-968. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/26/5/948.full.pdf+html>.
2. Kuster SP, Kuster D, Schindler C, et al. Reference equations for lung function screening of healthy never-smoking adults aged 18–80 years. *Eur Respir J* [periódico online]. 2008 [citado 2018 Jul 30];31(4):860-868. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/31/4/860.full.pdf>
3. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official american thoracic society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* [periódico online]. 2017 [citado 2018 Jul 30];196(11):1463-1472. Disponível em: <https://www.thoracic.org/statements/resources/pft/standardized-pulmonary-function-report.pdf>.
4. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* [periódico online]. 2012 [citado 2018 Jul 30];40(6):1324-1343. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/40/6/1324.full.pdf>
5. Kainu A, Timonen KL, Toikka J, et al. Reference values of spirometry for Finnish adults. *Clin Physiol Funct Imaging* [periódico online]. 2016 [citado 2018 Jul 30];36(5):346-358. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cpf.12237>

6. Quanjer P, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* [periódico online]. 1993 [citado 2018 Jul 30];6(16):5-40.
Disponível em: http://erj.ersjournals.com/content/erj/6/Suppl_16/5.full.pdf.
7. Karrasch S, Flexeder C, Behr J, et al. Spirometric reference values for advanced age from a South German population. *Respiration* [periódico online]. 2013 [citado 2018 Jul 30];85(3):210-219.
Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/338780>.
8. Koch B, Schaper C, Ewert R, et al. Lung function reference values in different German populations. *Respir Med* [periódico online]. 2011 [citado 2018 Jul 30];105(3):352-362.
Disponível em: [http://www.resmedjournal.com/article/S09546111\(10\)00462-2/pdf](http://www.resmedjournal.com/article/S09546111(10)00462-2/pdf).
9. Kontakiotis T, Boutou AK, Ioannidis D, Papakosta D, Argyropoulou P. Spirometry values in a Greek population: is there an appropriate reference equation? *Respirology*. 2011;16(6):947-952.
10. Smolej Narančić N, Pavlović M, Žuškin E, et al. New reference equations for forced spirometry in elderly persons. *Respir Med* [periódico online]. 2009 [citado 2018 Jul 30];103(4):621-628.
Disponível em: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(08\)00372-7/pdf](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(08)00372-7/pdf)
11. Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. *Respir Med* [periódico online]. 1998 [citado 2018 Jul 30];92(3):401-407.
Disponível em: [57](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-</div><div data-bbox=)

6111(98)90282-7/pdf. doi:[https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(98\)90282-7](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(98)90282-7).

12. Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* [periódico online]. 1998 [citado 2018 Jul 30];11(6):1354-1362.
Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/11/6/1354.full.pdf>.
13. Pistelli F, Bottai M, Carrozzi L, et al. Reference equations for spirometry from a general population sample in central Italy. *Respir Med* [periódico online]. 2007 [citado 2018 Jul 30]; 101(4):814-825. Disponível em: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(06\)00391-X/pdf](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(06)00391-X/pdf).
14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* [periódico online]. 2005 [citado 2018 Jul 30];26(2):319-338.
Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/26/2/319.full.pdf+html>.
15. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-161.
16. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape. *J R Stat Soc Ser C*. 2005;54(3):507-554.
17. Gibson GJ. Standardised lung function testing. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 1993;6(2):155-157.
18. Brändli O, Schindler C, Künzli N, Keller R, Perruchoud P. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax* [periódico online]. 1996 [citado 2018 Jul 30]; 51(3):277-283.
Disponível em: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/51/3/277.full.pdf>.

Conclusão geral

De acordo com os estudos europeus incluídos na revisão deste tema, as equações mais frequentemente utilizadas na Europa para sustentar a interpretação dos valores obtidos por espirometria, as da ECSC estão desajustadas. Os estudos publicados sustentam que os valores de referência provenientes das mesmas populações ou populações geograficamente próximas espelham melhor a normalidade dos valores espirométricos de cada população. Isso não foi, no entanto o que se verificou no nosso estudo em que as equações do GLI foram consideradas as mais adequadas. Admitimos que esses resultados se devam à exiguidade da nossa amostra, às prováveis limitações metodológicas do único estudo português e à escassez de estudos sobre equações locais para a população portuguesa. Ainda assim, e apesar de a amostra ser reduzida, as diferenças para as equações mais utilizadas são expressivas e isso reforça a necessidade de estimar localmente equações de referência que possam apoiar de forma mais acurada a interpretação dos valores espirométricos obtidos na prática clínica. Este apoio pode traduzir-se na validação da equação de referência escolhida, no cálculo de um fator de correção a partir da equação de referência local ou na utilização pontual para avaliação de valores espirométricos de difícil interpretação.

Reflexão final

Tendo em conta as características das equações mais utilizadas e das equações de referência disponíveis atualmente no mercado torna-se imperativo a realização deste tipo de estudos por forma a apoiar futuras decisões de utilização e, caso necessário, o financiamento para introdução de novas equações de referência.

Resultados preliminares deste trabalho foram apresentados no *ERS Congress* realizado entre 9 e 13 de setembro, em Milão Itália, em 2017.

Os dados obtidos neste estudo, nomeadamente os parâmetros espirométricos e os dados antropométricos, deste trabalho serão submetidos para a organização GLI. Esta iniciativa permite carregar as bases dados do GLI donde derivam as equações de referência atualmente utilizadas, com mais dados de indivíduos portugueses.

Pretende-se também no futuro estender este projeto de forma a incluir um maior número de indivíduos. Para isso foi submetido um novo Projeto de Investigação ao Conselho de Administração e à Comissão de Ética do Hospital.

Sugerimos as seguintes investigações para complementar o trabalho desenvolvido: validação de um questionário para seleção de uma população “saudável”; estudos comparativos entre equipamentos; replicação deste trabalho noutras regiões do país; envio dos dados da população saudável obtida para o *GLI*.

No que diz respeito aos gastos em saúde é um projeto que não acarreta gastos significativos, para além dos consumíveis e da disponibilidade dos profissionais de saúde.