

Artigo de Revisão de Literatura

Impacto da substituição das equações ECSC pelas GLI-2012 na interpretação da espirometria

Impact of substitution ECSC equations by GLI-2012 in spirometry interpretation

Daniela Cavaleiro ¹, Joana Dias ¹, Mariana Santos ^{1*}, Liliana Raposo ^{1,2}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, Área de Ensino de Cardiopneumologia, 1350-125, Lisboa, danielacavaleiro3610@esscvp.eu, joanadias3603@esscvp.eu, marianasantos3615@esscvp.eu, lraposo@esscvp.eu

² Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE, Hospital Pulido Valente, Serviço de Pneumologia, Unidade de Fisiopatologia Respiratória, 1769-001, Lisboa, lraposo@esscvp.eu

A espirometria é uma prova de função respiratória fundamental para o diagnóstico, avaliação e monitorização de alterações ventilatórias e para avaliação do declínio da função pulmonar. A sua interpretação consiste na comparação entre os valores obtidos durante a prova, e os valores previstos para cada sujeito, sendo que os últimos se obtêm através de equações de referência, que incluem os dados antropométricos e demográficos dos indivíduos. As *guidelines* da *American Thoracic Society / European Respiratory Society (ATS/ERS)* de 2005, recomendam a utilização das equações da Comunidade Europeia do Carvão e do Aço (ECSC), publicadas em 1983 e que atualmente não parecem estar enquadradas para todas as populações. Em 2012, na tentativa de determinar equações de referência para para a espirometria que abranjam todas as idades, raças e géneros, foram criadas as equações *Global Lung Function Initiative 2012 (GLI-2012)*.

O objetivo deste trabalho de revisão de literatura foi perceber se existem diferenças na interpretação da espirometria através da utilização das equações de referência GLI-2012 e ECSC, em adultos, crianças e em vários grupos étnicos.

Verificou-se, de uma forma global, que a utilização das equações GLI-2012 teve como consequência um aumento de alterações ventilatórias obstrutivas e restritivas comparativamente às ECSC, bem como uma alteração da gravidade das mesmas. Relativamente às crianças, na maioria dos trabalhos analisados, parece ser consensual a utilização das equações GLI-2012. Já no que respeita às etnias, os resultados são díspares, não tendo sido encontrado acordo de que sejam adequadas para todos os grupos étnicos.

Spirometry is a fundamental respiratory function test for the diagnosis, evaluation and monitoring of ventilator changes as well as to evaluate the decline of lung function. Its interpretation consists of a comparison between the values obtained during the test and the predicted values for each subject, the latter being obtained through reference equations, which include the anthropometric and demographic data of the individuals. The 2005 American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) guidelines recommend using the European Coal and Steel Community (ECSC) equations published in 1983. However, currently they do not seem to fit all populations. In 2012, in order to determine reference equations for spirometry covering all ages, races and gender, the Global Lung Function Initiative 2012 (GLI-2012) equations were created.

The objective of this review was to understand if there are differences in the interpretation of spirometry using GLI-2012 and ECSC reference equations in adults, children and in various ethnic groups.

Overall, it was found that the use of GLI-2012 equations resulted in an increase in obstructive and restrictive ventilator changes when compared to ECSC, as well in a change of their severity. Concerning children, in most of the works analyzed, the use of GLI-2012 equations seems to be consensual. Regarding ethnic groups, the results are discordant and there is no agreement concerning the suitability for all ethnic groups.

PALAVRAS-CHAVE: Função respiratória; espirometria; equações de referência; ECSC; GLI-2012.

KEY WORDS: Respiratory function; spirometry; reference equations; ECSC; GLI-2012.

Submetido em 13 julho 2016; Aceite em 01 fevereiro 2018; Publicado em 31 março 2018.

* **Correspondência:** Mariana Santos.

Morada: 1350-125, Lisboa, Av. Ceuta, Edifício Urbiceuta, Piso 6. **Email:** marianasantos3615@esscvp.eu

INTRODUÇÃO

A espirometria é um dos exames mais utilizados na avaliação da função pulmonar e fornece informações clinicamente úteis sobre as propriedades mecânicas do pulmão¹. É usada para avaliar e monitorizar alterações ventilatórias, detetar precocemente possíveis doenças pulmonares, monitorizar o crescimento normal do pulmão e avaliar o declínio da função pulmonar².

A interpretação dos valores obtidos pela espirometria baseia-se na comparação dos valores medidos num determinado indivíduo, relativamente aos valores previstos para o mesmo, sendo os últimos estabelecidos por equações de referência, originadas pelas seguintes variáveis antropométricas e

demográficas, tais como a idade, o género, a altura, o peso e a raça/etnia.

Nas últimas *guidelines* propostas pela American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS)³ em 2005, é recomendada a utilização de equações que têm como base um estudo realizado entre os membros da Comunidade Europeia do Carvão e do Aço (ECSC) entre as décadas de 50 e 80 do século XX e publicado em 1983 por Pellegrino et al⁴.

Essas equações foram determinadas utilizando uma população composta por um grupo indeterminado de indivíduos caucasianos do género masculino, de uma faixa etária compreendida entre os 18 e os 70 anos e incluiu trabalhadores mineiros (expostos a gases e poluentes) e ainda fumadores. Os valores de

referência para o género feminino e restantes faixas etárias que não as anteriores, foram excluídos na elaboração destas equações, tendo sido extrapolados a partir da população base.

Durante algumas décadas, as equações de referência ECSC foram utilizadas na maioria dos países europeus, sendo que em muitos deles ainda hoje são utilizadas. Outros países adequaram diferentes equações à sua população, uma necessidade que surgiu devido à diversidade de características das populações dos países europeus, à inexistência de equações para crianças e idosos e ao facto das equações ECSC não contemplarem o género feminino.

Em 2010, Quanjer et al.⁵, elaboraram um estudo com o intuito de determinar valores de referência que uniformizassem as equações espirométricas para todas as idades, raças e géneros, tendo surgido dois anos mais tarde, as equações da *Global Lung Function Initiative 2012* (GLI-2012)². Estas foram determinadas com recurso a dados de 97,759 indivíduos não fumadores (55,3% mulheres), com idades compreendidas entre os 3 e os 95 anos, em 72 centros de 33 países, e permitiram a criação de equações de referência globais e multi-étnicas. Foram originadas para uma série de grupos incluindo indivíduos caucasianos, afro-americanos e do Norte e Sudeste Asiático. No entanto, uma vez que muitos indivíduos não estavam representados por estes grupos, ou eram de origem étnica mista, foi derivada uma equação para facilitar a sua interpretação, o "Other Gli"⁵.

Diversos autores têm comparado as equações ECSC e GLI-2012 na tentativa de perceber as vantagens e desvantagens de cada uma e se é ou não possível aplicar as equações GLI-2012 às diferentes populações mundiais. Exemplo disto é o estudo de Peradzynska et al.⁶, que comparou e interpretou a espirometria comparando as equações de referência GLI-2012 com as equações vigentes no país na altura do estudo (Polaco-1998), derivadas das equações ECSC para a população polaca. Foram observados os resultados espirométricos de 315 crianças caucasianas, entre os 4 e os 18 anos, tendo-se identificado um maior número de alterações ventilatórias do tipo obstrutivo

e restritivo utilizando as equações GLI-2012, do que através dos valores de referência Polaco-1998. Estas diferenças podem dever-se ao facto das equações GLI-2012 incluírem um maior número de variáveis (idade, altura, género e raça) do que as equações Polaco-1998 que incluem apenas as variáveis: altura e género.

Hall et al.⁷ recolheram dados de espirometrias de mais de 2,000 indivíduos caucasianos com idades compreendidas entre os 4 e os 80 anos, em 14 centros na Austrália, de forma a comparar as equações GLI-2012 com as equações de referência utilizadas neste país. Neste estudo foram utilizados os Z-score que representam o quanto o valor medido está longe do valor médio previsto (desvio-padrão). Os Z-score foram 0,23 para o volume expiratório máximo no 1º segundo (FEV₁), 0,23 para a capacidade vital forçada (FVC) e 0,03 para relação FEV₁/FVC. A diferença média de Z-scores foi inferior a 0,25 em todos os resultados, equivalendo a diferenças inferiores a 90 mL entre as espirometrias realizadas, o que significa um pequeno distanciamento entre o valor previsto e o valor medido. Estes resultados, segundo os investigadores, apoiam o uso das equações GLI-2012 para interpretação da espirometria em australianos caucasianos.

Num estudo semelhante, Brazzale et al.⁹ afirmam que as equações GLI-2012 não incluem as populações aborígenes australianas, as ilhas do estreito de Torres, os Maori e as ilhas do Pacífico e por esse motivo a avaliação da função respiratória através da espirometria continua a ser um desafio significativo para a comunidade Australiana. Concluíram que para esses grupos específicos, até que equações específicas sejam originadas para estas populações, é aconselhável usar as Other-GLI-2012.

Conforme evidenciado pelos artigos acima mencionados, as opiniões sobre o uso das equações GLI-2012 nas diferentes populações não são consensuais para a sua utilização a nível global. Assim, pretende-se com o presente artigo de revisão da literatura perceber se existem diferenças na identificação do padrão ventilatório entre a utilização das equações de referência GLI-2012 e as ECSC ou das

utilizadas nos diversos países e ainda identificar possíveis consequências de optar pelas novas equações GLI-2012 nos extremos das faixas etárias.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na PubMed, MEDLINE e Google Acadêmico, usando as seguintes palavras-chave: função respiratória, espirometria, equações de referência ECSC, GLI-2012, crianças, idosos, alterações ventilatórias, patologias respiratórias e seus equivalentes em inglês. Foram considerados artigos originais de investigação, artigos de revisão da literatura e ainda documentos noutro formato que contivessem informações pertinentes e relevantes para a temática em estudo. Não foi estabelecido nenhum limite temporal em termos de datas de publicação para a inclusão dos artigos, optando-se por utilizar todos os artigos disponíveis de forma livre na internet e que contivessem um conteúdo considerado relevante. Foram reunidos 57 artigos, dos quais foram excluídos 36 por não estarem diretamente relacionados com o tema, por serem repetidos ou por não se encontrarem disponíveis na sua totalidade, restando 21 estudos utilizados na realização deste trabalho.

COMPARAÇÃO ENTRE EQUAÇÕES DE REFERÊNCIA: ECSC *versus* GLI-2012

No sentido de avaliar se as equações GLI-2012 poderiam ser utilizadas nas populações de vários países, os seguintes autores realizaram investigações nesse âmbito. Langnammer et al.¹⁰ executaram um estudo na Noruega, numa população saudável e não fumadora, composta por 2,438 adultos (57,4% do sexo feminino) entre os 20 e 90 anos, e 8,725 adolescentes (47,7% do sexo feminino) entre os 12 e 19 anos de idade. Como resultado foi evidenciado que as equações ECSC subestimaram significativamente o FEV₁, FVC e a relação entre ambas as variáveis, originando um maior número de alterações ventilatórias obstrutivas quando comparado com a utilização do GLI-2012, com especial relevo na população feminina.

Com o mesmo objetivo e resultados sobreponíveis, Backman et al.¹¹, num estudo realizado na Suécia, evidenciaram que o GLI-2012 pode originar uma maior prevalência de obstrução das vias aéreas especialmente entre as mulheres. Apesar do número de alterações ventilatórias obstrutivas, nomeadamente no género feminino ser superior nas equações GLI-2012, ambas as investigações concluíram que as equações de referência ECSC já não estão adequadas para população nos seus países, e que é preferível a utilização das equações GLI-2012.

Santos et al.¹² avaliaram os resultados espirométricos de 103 doentes, 54,4% do sexo masculino com uma média de idades de 60 anos. Os valores espirométricos previstos de FVC e relação FEV₁/FVC, obtidos pelas equações GLI-2012, foram superiores aos obtidos usando as ECSC, resultando um maior número de modificações no tipo de alterações ventilatórias (ex: obstruções para restrições e vice-versa, normais para restrições ou obstruções), e da gravidade das mesmas (em 50 indivíduos). Apenas 22 indivíduos obtiveram o mesmo resultado espirométrico usando ambas as equações. Os autores concluíram que os valores obtidos pelas equações GLI-2012 diferem significativamente dos valores obtidos pelas ECSC, aumentando a gravidade das alterações obstrutivas e o número de resultados espirométricos com alterações do tipo restritivo.

De acordo com os resultados anteriores, também Chhabra¹ verificou que os valores encontrados pelas equações GLI-2012 diferem significativamente dos valores obtidos pela ECSC, aumentando o número de alterações obstrutivas e restritivas.

Na mesma linha, Brazzale et al.¹³ documentaram os efeitos interpretativos da mudança das equações de referência ECSC para as equações GLI-2012, na interpretação dos resultados da espirometria. Verificaram que esta alteração produziu um aumento de 8% na identificação de alteração ventilatória obstrutiva quando comparada às equações ECSC e que a alteração das equações de referência ECSC para as equações GLI-2012 originou um aumento de 45% na classificação de alterações ventilatórias restritivas. Já uma investigação levada a cabo por Carriço et al.³,

demonstrou que o uso das equações GLI-2012 em detrimento das equações ECSC, em doentes com mais de 60 anos de idade, resultou num menor número de alterações ventilatórias do tipo obstrutivo, bem como valores de FVC e FEV₁ que excederam a percentagem prevista, resultados que diferem dos anteriores. Por outro lado, os autores concluíram que a prevalência de alterações ventilatórias do tipo restritivo aumentou.

Também uma investigação realizada por Sluga et al.¹⁴ em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) numa população holandesa, concluiu que, ao substituir as equações de referência ECSC pelas GLI-2012, houve uma reclassificação na gravidade das alterações ventilatórias na maioria dos sujeitos: 6,7% dos sujeitos foram reclassificados de obstrução muito grave para grave (estádio 4 para estágio 3), 8,5% de obstrução grave para moderada (estágio 3 para estágio 2) e 5,1% de obstrução moderada para ligeira (estádio 2 para estágio 1). O estudo demonstrou que o uso continuado de equações de referência ECSC conduz a uma maior incidência de achados espirométricos de obstrução do débito aéreo e de um "aumento excessivo" da gravidade da alteração ventilatória.

Apesar de este estudo ter sido realizado em indivíduos com patologia, ao contrário dos anteriores, os resultados são sobreponíveis, com a agravante da disparidade verificada na gravidade da alteração ventilatória observada, o que pode originar graves erros na interpretação dos resultados espirométricos, com consequências nefastas para os doentes.

Estas investigações evidenciaram que as alterações ventilatórias diferem consoante a equação utilizada, muito especialmente no aumento da percentagem de indivíduos que mostram alterações ventilatórias do tipo restritivo, e das alterações da gravidade das mesmas, pelo que parece que a escolha das equações ECSC ou GLI-2012 na realização da espirometria deve de ser ponderada e auxiliada pela história clínica dos indivíduos e por outros exames complementares de diagnóstico, posição que não foi indicada pela maioria dos autores referenciados.

CONSEQUÊNCIAS DA IMPLEMENTAÇÃO DO GLI-2012 EM CRIANÇAS E IDOSOS

O índice de envelhecimento populacional tem vindo a aumentar mundialmente e a proporção de indivíduos com idade superior a 80 anos é cada vez maior. Por outro lado, associado à diminuição da mortalidade infantil, e às inovações tecnológicas no que diz respeito à realização de estudos funcionais respiratórios em crianças em idade pré-escolar e escolar, motivaram a determinação de novas equações de referência para os extremos das faixas etárias, tendo sido elaboradas as GLI-2012 para um largo espectro de idades (3-95 anos).

Contrariando a ideia de que o GLI-2012 é uma equação global e que se adequa a todas as faixas etárias, Miller et al.¹⁵ evidenciaram que a população idosa usada para a obtenção destas equações não é representativa da população em geral pertencente à faixa etária dos indivíduos mais idosos. Os autores descrevem que a população idosa utilizada no GLI-2012 é "atípica" devido às restrições impostas na seleção dos indivíduos a incluir no estudo (apesar da sua idade avançada, todos os indivíduos incluídos no GLI-2012 deviam ser saudáveis, não fumadores e livres de qualquer patologia que pudesse influenciar a função pulmonar). Segundo os autores, os valores de referência atualmente adotados pelo GLI-2012 sobrevalorizam o valor do FEV₁ quando a população idosa não é composta por indivíduos saudáveis e não fumadores, características predominantes na realidade diária da população a estudar nos laboratórios de função pulmonar.

Segundo Quanjer et al.¹⁶ existe um fator de positivismo para a utilização do GLI-2012 em indivíduos idosos. As equações ECSC, ao contrário das GLI-2012, não têm em conta que a relação FEV₁/FVC diminui com o aumento da idade e com o decréscimo da altura (que por motivos fisiológicos é maior em indivíduos idosos). Este facto leva muitas vezes a interpretações erróneas dos valores apresentados, evidenciando existência de alterações ventilatórias que não correspondem à realidade e mantêm a posição de que as equações GLI-2012 são as mais apropriadas para utilização na população idosa.

prevalência de alteração ventilatória restritiva aumenta em idosos e a sua deteção pode ser por vezes um desafio, devido a uma maior dificuldade em medir o volume pulmonar nestes pacientes. Na tentativa de comprovar este conceito, Tronchon et al.¹⁷ recolheram retrospectivamente dados espirométricos de 285 pacientes com mais de 85 anos de idade, com ambas as equações (GLI-2012 e ECSC) e concluíram que, apesar de ambos os conjuntos de equações preverem de forma semelhante uma restrição pulmonar em indivíduos mais idosos, a FVC medida abaixo do limite inferior da normalidade (LLN) é o parâmetro mais sensível para detetar um padrão restritivo.

No extremo oposto das idades, cada vez mais se realizam estudos funcionais respiratórios em crianças em idade escolar e pré-escolar, o que levou à necessidade de ajustar as equações de referência nesta faixa etária. Uma vez que as equações GLI-2012 contemplam esta população, alguns autores, à semelhança dos estudos anteriores, investigaram se aquelas equações são mais apropriadas que as da ECSC, no que respeita à interpretação da espirometria.

Lum et al.¹⁸ compararam dois grupos de alunos de etnia sul-asiática, um grupo residente na Índia e outro em Inglaterra, num total de 8124 crianças, com idades compreendidas entre os 5 e os 12 anos. O principal objetivo do estudo foi avaliar até que ponto os atuais ajustes das equações GLI-2012 aos diferentes grupos étnicos podem ser incluídos nas crianças do sul da Ásia. Os resultados demonstraram discrepâncias marcadas no Z-score dos valores em FEV₁ e FVC nos dois centros. Os resultados deste estudo mostraram que não só nenhuma das equações GLI existentes se encaixa nos grupos de crianças estudadas, como impediu a derivação de um ajuste ao GLI sul-asiático¹⁸.

Noutro continente, na África subsaariana, há uma grande prevalência de doença pulmonar e o efeito da desnutrição na função pulmonar em crianças está mal definido. Segundo Arigliani et al.¹⁹ não existem equações de referência válidas para a espirometria que avaliem a função pulmonar das crianças africanas

pelo que realizaram um estudo com o intuito de investigar se os valores de espirometria GLI-2012 são adequados para crianças naquela região e de avaliar o impacto da desnutrição na função pulmonar. A antropometria e espirometria foram obtidas em crianças dos 6 aos 12 anos de idade de escolas primárias urbanas e semi-urbanas em três países africanos (Angola, República Democrática do Congo e Madagáscar). Depois de ajustar o género, idade e altura utilizando as equações "GLI-2012 black", verificaram que os Z-scores para o FEV₁, para a FVC e para a relação FEV₁/FVC foram inferiores nas crianças com baixo peso, relativamente às que tinham o peso dentro da normalidade, mostrando que existem efeitos da deterioração do estado nutricional na função pulmonar. Estes resultados podem advir do facto da variável "peso" não ser incluída nas equações GLI-2012, relativamente às outras equações de referência que a utilizam, nomeadamente as ECSC.

O facto de cada vez mais existirem populações multi-étnicas de crianças no mesmo país, fez com que Bonner et al.²⁰ investigassem as diferenças étnicas existentes na função pulmonar numa população de 1088 crianças saudáveis. As crianças foram classificadas em quatro grupos étnicos principais: caucasiano, negro, sul asiático e misturas étnicas, procedendo-se de seguida à obtenção de dados espirométricos aplicando as equações de referência GLI-2012. Os resultados foram expressos em percentagem do previsto para indivíduos caucasianos, ajustados para idade, género e altura e, em seguida, com base nas equações étnicas específicas do GLI-2012. Em comparação com as crianças caucasianas, o FEV₁ e a FVC foram inferiores em média 12% em crianças negras e asiáticas e em 5% em outras crianças de etnias mistas. O FEV₁ e a FVC foram reduzidos proporcionalmente, de modo que a relação FEV₁/FVC não foi afetada. Quando os dados foram expressos de acordo com as equações étnicas específicas do GLI-2012, os Z-scores médios FEV₁ e FVC aproximaram-se de 0, indicando que as equações GLI-2012 compensam adequadamente as diferenças étnicas.

Pelo contrário, Hüls et al.²¹, num estudo realizado na Alemanha, verificaram que os adolescentes do sexo

masculino são mais propensos a terem alterações da função respiratória quando se utilizam as equações GLI-2012, do que as crianças ou as mulheres alemãs. Os autores concluíram que a sobrestimação do volume pulmonar em adolescentes alemães pode levar a um diagnóstico errado de doenças pulmonares. Posto isto, recomendam cautela na utilização das equações GLI-2012 em adolescentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adoção de diferentes equações de referência conduz a discrepantes interpretações dos resultados espirométricos. No sentido de colmatar as diferenças na interpretação desses resultados entre as equações utilizadas em vários países a nível mundial, em 2012 foram elaboradas as equações GLI-2012, que calculam os valores de referência para a espirometria para populações mais abrangentes, quer pela ampla faixa etária que abrange, quer pela multiplicidade dos grupos étnicos abarcados pelas mesmas.

As equações GLI-2012 mostraram um aumento no número de alterações ventilatórias, quer do tipo obstrutivo, quer do tipo restritivo, comparativamente às ECSC, bem como modificações na gravidade das mesmas. Relativamente aos extremos das faixas etárias, devido à escassez de artigos relacionados com o uso das referências GLI-2012 em pessoas idosas não é fácil tecer considerações acerca das mesmas, já quanto às crianças, apesar de já existirem múltiplos estudos, os resultados são muito diversificados nas suas conclusões, mas na maioria dos trabalhos essas equações parecem ser indicadas para o estudo da função respiratória em crianças.

REFERÊNCIAS

1. Chhabra. Interpretation of spirometry: Selection of predicted values and defining abnormality. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*. [periódico online]. 2015 [citado 2018 02 23]; 57: 91-105. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26591969>

2. Quanjer, Stanojevic, Cole et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: The global lung function

2012 equations. *The European respiratory journal*. [periódico online]. 2012 [citado 2018 02 23]; 40: 1324–1343. Disponível em: <http://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative/spirometry-tools.aspx>

3. Carriço, Clemente, Raposo. Comparação entre equações de referência: Repercussões na interpretação da espirometria. *Salutis Scientia* [periódico online]. 2014 [citado 2018 02 23]; 6: 23-31. Disponível em: <http://www.salutisscientia.esscvp.eu/Site/download.aspx?artigoId=31246>

4. Pellegrino, Viegi, Brusasco, et al.. Interpretative strategies for lung function tests. *The European respiratory journal* [periódico online]. 2005 [citado 2018 02 23]; 26: 948–968. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/26/5/948.long>

5. Cooper, Stocks, Hall, et al. Global Lung Function Initiative. *The European respiratory journal* [periódico online]. 2017 [citado 2018 02 23]; 13: 56–64. Disponível em: https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjiG13s-nXAhUEcRQKHx_mBLQQFggsMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ers-education.org%2Fguidelines%2Fglobal-lung-function-initiative.aspx&usg=AOvVaw2ZySrOtimI_aSnWoC7Kz3I

6. Peradzynska, Krenke, Szylling, Krenk, Kulus. The Influence of the Reference Values on the Interpretation of Lung Function in Children: Comparison of Global Lung Initiative 2012 and Polish 1998 Reference Values. *Advances in experimental medicine and biology*. [periódico online]. 2014 [citado 2018 02 23]; 858: 31-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25468008>

7. Hall, Thompson, Stanojevic, et al.. The Global Lung Initiative 2012: Reference values reflect contemporary Australasian spirometry. *Respirology* [periódico online]. 2012 [citado 2018 02 23]; 17: 1150-1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22849658>

8. Brazzale, Hall, Swanney. Reference values for spirometry and their use in test interpretation: A Position Statement from the Australian and New Zealand Society of Respiratory Science. *Respirology* [periódico online]. 2016 [citado 2018 02 23]; 21: 1201-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27457870>

9. Langhammer, Johannessen, Holmen, et al. Global Lung Function Initiative 2012 reference equations for spirometry in the Norwegian population. *The European respiratory journal*. [periódico online]. 2016 [citado 2018 02 23]; 48: 1535–1537. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/48/6/1602.long>

10. Backman, Lindberg, Sovijärvi, Larsson, Lundbäck, Rönmark. Evaluation of the global lung function initiative 2012 reference values for spirometry in a Swedish population sample. *BMC Pulmonary Medicine* [periódico online]. 2015 [citado 2018 02 23];

- 15: 26. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25887050>
11. Santos, Viana, Eusébio, Drummond. Comparação entre os valores funcionais respiratórios de acordo com normas ATS/ERS ou Global Lung Function Initiative. Revista Portuguesa de Pneumologia. [periódico online]. 2016 [citado 2018 02 23]; 22: 1-4. Disponível em: <http://www.elsevier.pt/en/revistas/revista-portuguesa-pneumologia-320/pdf/X2173511516492483/S300/>
12. Brazzale, Hall, Pretto. Effects of Adopting the New Global Lung Function Initiative 2012 Reference Equations on the Interpretation of Spirometry. Respiration. [periódico online]. 2013 [citado 2018 02 23]; 86: 183-189. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949369>
13. Sluga, Smeele, Lucas, e tal. Impact of switching to new spirometric reference equations on severity staging of airflow obstruction in COPD: A cross sectional observational study in primary care. Primary Care Respiratory Journal. [periódico online]. 2014 [citado 2018 02 23]; 23: 85-91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24570083>
14. Miller, Thinggaard, Christensen, Pedersen, Sigsgaard. Application of GLI in longitudinal studies and in the elderly population. American journal of respiratory and critical care medicine. [periódico online]. 2013 [citado 2018 02 23]; 43: 1338-46. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24488567>
15. Quanjer, Brazzale, Boros, Pretto. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. The European respiratory journal. [periódico online]. 2013 [citado 2018 02 23]; 42: 1046-1054. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/42/4/1046>
16. Tronchon, Frappé, Ballereau, Barthélémy, Costes. Prediction of pulmonary restriction from forced vital capacity in elderly is similar using GLI and ERS equations. Lung [periódico online]. 2014 [citado 2018 02 23]; 192: 775-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064631>
17. Lum, Bountziouka, Quanjer, Sonnappa, Wade, Beardsmore, e t al.. Challenges in Collating Spirometry Reference Data for South-Asian Children: An Observational Study. PloSOne [periódico online]. 2016 [citado 2018 02 23]; 11: e0154336. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119342>
18. Arigliani, Canciani, Mottini, e t al.. Evaluation of the Global Lung Initiative 2012 reference values for spirometry in African children. American journal of respiratory and critical care medicine. [Periódico online]. 2016 [citado 2018 02 23]; 195: 229-236. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27564235>
19. Bonner, Lum, Stocks, Kirkby, Wade, Sonnappa. Applicability of the global lung function spirometry equations in contemporary multiethnic children. American journal of respiratory and critical care medicine. [periódico online]. 2013 [citado 2018 02 23]; 188: 515-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23947526>
20. Hüls, Krämer, Gappa, et al.. Age Dependency of GLI Reference Values Compared with Paediatric Lung Function Data in Two German Studies. PloS ONE [periódico online]. 2016 [citado 2018 02 23]; 11: e0159678. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0159678>