

Artigo de Revisão de Literatura

Valores de referência espirométricos mais adequados a populações de origem europeia

Most appropriate spirometric reference values for populations of European origin

Sandra Carvalho^{1*}, Paulo Rosa¹, Anália Clérigo²

¹ Hospital de Vila Franca de Xira, 2600-009, Vila Franca de Xira, sandra.carvalho485@gmail.com, Paulaldomiro@gmail.com,

² Instituto Politécnico de Lisboa, Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa, 1990-096, Lisboa, analia.clerigo@estesl.ipl.pt

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. A American Toracic Society e a European Respiratory Society (ATS/ERS) recomendam que os laboratórios selecionem os valores de referência mais adequados às suas populações e, quando indicado, desenvolvam equações de referência próprias. A presente revisão teve como objetivo perceber quais as equações de referência mais apropriadas às populações de origem europeia.

Metodologia: Realizou-se uma pesquisa na Natural Library of Medicine PubMed – Medline. Os filtros aplicados foram língua inglesa e espécie humana. Foram incluídos artigos originais encontrados entre janeiro de 2007 e dezembro de 2017. Foram definidos como critérios de inclusão: obtenção de valores de referência para os parâmetros espirométricos tais como *forced vital capacity* (FVC) e *forced expiratory volume in one second* (FEV₁) numa população adulta, saudável de origem europeia; e que os resultados dos estudos apresentassem a média das diferenças entre os valores medidos e os valores de referência (resíduos), em forma numérica. Na pesquisa foram encontrados 146 artigos, sendo que apenas cinco cumpriam os critérios de inclusão definidos nesta revisão.

Resultados: Os valores de referência provenientes de estudos locais (mesma população ou populações geograficamente próximas) foram os mais próximos dos valores medidos. Por outro lado, os valores de referência da European Coal and Steel Community (ECSC) foram os mais distantes dos valores medidos para a FVC e FEV₁, na maioria dos estudos.

Conclusões: Nesta revisão, os valores de referência mais adequados foram os obtidos em populações locais ou

geograficamente próximas e os da ECSC os mais distantes. Para seleção dos valores de referência deve-se idealmente ter em conta os desvios que apresentam em relação à população em estudo.

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. The American Thoracic Society and the European Respiratory Society (ATS/ERS) recommend that laboratories select the most appropriate reference values for their populations and, when indicated, develop their own reference equations. The purpose of this review was to understand which equations of reference are most appropriate for populations of European origin.*

Methodology: *A research was done at the Natural Library of Medicine PubMed - Medline. The applied filters were English language and human species. Original articles were found between January 2007 and December 2017. Inclusion criteria were defined as: reference values for spirometric parameters such as forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV1) in a healthy adult population of European origin; and that the results of the studies presented the mean differences between the measured values and the reference values (residues), in numerical form. A total of 146 articles were found, out of which only five met the inclusion criteria defined in this review.*

Results: *Reference values from local studies (the same population or geographically close populations) were the closest to the measured values. On the other hand, the European Coal and Steel Community (ECSC) reference values were the furthest from the values measured for FVC and FEV1 in most studies.*

Conclusions: *In this review, the most adequate reference values were those obtained in local or geographically close populations and those of the ECSC were the most distant. In order to select the reference values, one should ideally take into account the deviations they present in relation to the study population.*

PALAVRAS-CHAVE: *Espirometria; valores de referência; equações de referência; ECSC; função respiratória.*

KEY WORDS: *Spirometry; reference values; reference equations; ECSC; lung function.*

Submetido em 08 outubro 2018; Aceite em 20 dezembro 2018; Publicado em 28 maio 2019.

* **Correspondência:** Sandra Carvalho.

Morada: Hospital de Vila Franca de Xira, 2600-009, Vila Franca de Xira. **Email:** sandra.carvalho485@gmail.com

INTRODUÇÃO

A espirometria é o exame mais comumente utilizado no diagnóstico, avaliação e seguimento de patologias respiratórias¹. A sua interpretação é baseada na comparação entre os valores medidos e os valores de referência para o mesmo indivíduo. O resultado poderá indicar a presença ou ausência de alterações da função respiratória².

Os valores de referência espirométricos são calculados através de equações que têm em conta fatores com influência na função respiratória, tais como a altura, idade, género e raça/etnia². Além destes fatores individuais, os fatores socioeconómicos, comportamentais e ambientais também devem ser considerados³. Devido às implicações na prática clínica, as equações de referência escolhidas deverão representar

adequadamente a população em estudo, tendo em conta as características descritas atrás⁴⁻⁵. A equação de referência que fornecer um somatório de resíduos (para cada indivíduo, um resíduo corresponde à diferença entre o valor medido e o valor de referência) mais próximo de zero é considerada a mais apropriada². O mesmo tipo de equipamento e procedimento, bem como o uso de equações derivadas por modelos estatísticos válidos e biologicamente significativos, deverão ser utilizados². 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, em diferentes populações e com indivíduos fumadores^{7,8}. Estas equações foram e continuam a ser usadas nos laboratórios de estudo da função respiratória, no entanto, e muito provavelmente, já não são representativas da nossa população, condicionando os resultados de exame, tais como a espirometria, e por vezes o subdiagnóstico de patologias respiratórias⁹.

Desde então, têm sido realizados múltiplos estudos, com o objetivo de criar equações de referência^{7,10,11}, umas ajustadas a populações específicas (estudos locais), outras para várias populações de vários países (equações gerais) ajustadas a populações de uma ou várias etnias^{12,13}. A pergunta que se impõe é: qual das duas opções representará melhor os valores de referência espirométricos da população atual? Têm sido feitas recomendações para comparar as equações de referência publicadas com os valores medidos 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. As equações de referência construídas a partir de indivíduos saudáveis têm uma maior sensibilidade para a deteção de patologias respiratórias¹⁴. Admitem-se habitualmente como critérios de inclusão para seleção de indivíduos saudáveis, a ausência de: (i) 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; (ii) alterações no exame objetivo; (iii) achados radiográficos torácicos anormais.

Foi realizada uma revisão de literatura que teve como objetivo perceber quais as equações de referência mais apropriadas às populações de origem europeia.

METODOLOGIA

Realizou-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 que os resultados dos estudos apresentassem a média das diferenças entre os valores medidos e os valores de referência (resíduos), em forma numérica. Na pesquisa foram encontrados 146 artigos, sendo que apenas cinco cumpriam os critérios de inclusão definidos nesta revisão¹⁵⁻¹⁹.

RESULTADOS

Descrição dos estudos incluídos

A metodologia usada em cada um dos estudos revistos apresenta-se na Tabela 1. O estudo de Smolej-Narančić *et al.*¹⁷ incluiu apenas indivíduos idosos (65-86 anos). Quanto ao género, observámos que o número de mulheres foi superior ao dos homens em todas as amostras. Relativamente à seleção dos indivíduos, os critérios de exclusão foram heterogéneos entre os vários estudos. Por exemplo na avaliação da sintomatologia no estudo de Kainu *et al.*¹⁸ foi interessante verificar a definição de diferentes

períodos de presença de sintomas respiratórios para as amostras obtidas retrospectivamente e prospectivamente, nomeadamente seis e 12 meses. A presença de patologia respiratória obstrutiva foi critério de exclusão para todos os estudos, exceto no de Kainu et al.¹⁸; e as doenças do interstício pulmonar foram excluídas apenas em dois estudos^{16,17}. Dois estudos^{16,18} incluíram ex-fumadores, com carga tabágica inferior a cinco unidades maço ano (UMA) e 10 UMA, respetivamente. Kainu et al.¹⁸, 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 10 anos e com carga tabágica inferior a 10 UMA. Dos estudos incluídos apenas dois deles^{16,18} avaliaram a exposição profissional. Um estudo¹⁶ usou o questionário validado pelo *Committee on Environmental and Occupational Health of the Medical Research Council*²⁰ para avaliar os sintomas e patologias respiratórias, e outro¹⁸ usou o questionário *Finish*²¹ 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 fizeram referência ao questionário utilizado. Nenhum estudo analisou os achados radiográficos. Na avaliação do exame objetivo as deformações torácicas foram avaliadas apenas por dois autores^{17,18}.

Média das diferenças entre os valores medidos e os valores de referência

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

Kainu et al.¹⁹ compararam os valores espirométricos medidos com valores de referência provenientes da mesma população¹¹, compararam também com valores de referência de outros países europeus^{8,22-25}, e ainda com outras duas entidades, a ECSC¹² e o Global Lung Initiative (GLI)¹³. Quando comparados os valores medidos com os valores de referência anteriormente descritos, observou-se que os valores previstos pelas equações de Brandli et al.²² foram os mais próximos para a FVC, subestimando em 0,032L

nos homens e 0,002L nas mulheres, sendo as de Langhammer et al.²⁴ as mais próximas para o FEV₁ em homens e mulheres, sobrestimando em 0,008L e 0,004L, respetivamente.

Karrash et al.¹⁹ compararam os valores espirométricos medidos com valores de referência provenientes de países europeus^{8,12,15,17,26} e com os da ECSC¹². Quando comparados os valores medidos com os valores de referência anteriormente descritos, observou-se que os valores previstos pelas equações de Koch et al.¹⁵ foram os mais próximos com a maioria dos valores medidos, subestimando o FEV₁ em 0,025L nos homens e 0,028 L nas mulheres, e a FVC em 0,079L nos homens, exceto nas mulheres que foi observado no estudo de Kuster et al.²⁶ com o valor de 0,116L.

Koch et al.¹⁵ compararam os seus valores com valores de referência provenientes de países europeus^{8,22,24,26} e compararam também com os valores de referência da ECSC¹² e da National Health and Nutrition Examination Survey (NAHNES)²⁷. Quando comparados os valores medidos com os valores de referência anteriormente descritos, observou-se que os valores previstos pelas equações de Falaschetti et al.⁸ foram os mais próximos dos valores da FVC medidos em homens e mulheres, sobrestimando em 0,009L e subestimando em 0,002L os valores medidos, respetivamente, sendo os valores de referência de Brandli et al.²² os mais próximos dos valores FEV₁ medidos nos homens e mulheres, subestimando os valores medidos em 0,009L e 0,010L, respetivamente.

Kontakiotis et al.¹⁶ compararam os valores medidos com três conjuntos de equações^{12,26,27}. Quando comparados os valores medidos com os valores de referência anteriormente descritos, observou-se que os valores previstos pelas equações da ECSC¹² foram os mais próximos dos valores de FVC e FEV₁ nos homens, sobrestimando e subestimando os valores medidos em 0,045L e 0,10L respetivamente, e as equações de Kuster et al.²⁶ as mais próximas dos valores FVC e FEV₁ medidos em mulheres, sobrestimando e subestimando os valores em 0,074L e 0,030L, respetivamente.

Smolej-Narančić et al.¹⁷ compararam os valores medidos com valores de referência desenvolvidos a partir da sua população^{28,29} e de outras populações de origem europeia^{10,12,30-33}. Quando comparados os valores medidos com os valores de referência anteriormente descritos, observou-se que os valores previstos pelas equações Turcic et al.²⁹ foram os mais próximos da FVC em homens, sobrestimando os valores medidos apenas em 0,004L, sendo os valores de referência de Smolej-Narančić et al.²⁸ os mais adequadas para o FEV₁ em mulheres, sobrestimando os valores medidos em 0,042L. Os valores de referência de Baltopoulos et al.¹⁰ foram os mais próximos para o FEV₁ em homens, subestimando os valores medidos em 0,001L, enquanto que os valores de referência da ECSC¹² foram os mais próximos da FVC em mulheres, sobrestimando em 0,057L. Os valores de referência mais distantes dos valores medidos foram os de Pistelli et al.³³, sobrestimando a FVC em 1L em homens e 0,762L em mulheres e o FEV₁ em 0,364L em mulheres.

Dos estudos incluídos, três deles^{15,18,19} mostraram que os valores de referência de ECSC¹², quando comparados com os seus, foram os mais distantes, subestimando a FVC e FEV₁, sendo a maior subvalorização observada em Kainu et al.¹⁸ para o FEV₁ de 0,320L nas mulheres e para a FVC em 0,527L nos homens.

DISCUSSÃO

Esta revisão incluiu cinco estudos transversais provenientes de países europeus do norte, centro e sul da Europa¹⁵⁻¹⁹. 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-referência) mais próximo de zero foram consideradas as mais apropriadas. A seleção de equações de referência deverá ter em conta as características da população³⁴.

Está representada uma ampla faixa etária, embora dois estudos incluam apenas indivíduos idosos^{17,19}. Smolej-Narančić et al.¹⁷ justificam 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^{27,29,31-33}. Estes dados são pertinentes face ao aumento da população idosa na Europa³⁵.

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 aparentam estar associados à obstrução da via aérea^{36,37}, 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 a 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^{15,22,24,26}. Relativamente aos hábitos tabágicos, foi recentemente recomendada a inclusão de indivíduos nunca fumadores na seleção de uma população saudável³⁸. De facto, alguns estudos clínicos e epidemiológicos mostraram diminuição da função respiratória em fumadores ou ex-fumadores, o que pode justificar esta recomendação^{36,39}, embora não seja conhecido o real impacto do tabagismo em indivíduos que tenham deixado de fumar precocemente. Kainu et al.¹⁸, 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 do efeito nos que nunca fumaram. Todavia, estudos futuros poderão ter necessidade de incluir fumadores, particularmente em alguns 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 fumadores³⁶. Além dos sintomas e patologias respiratórias, a exposição

ambiental também deve ser considerada³⁸. Apenas em dois dos estudos foi avaliada a exposição profissional e nenhum destes analisou os achados radiográficos^{16,18}. Face aos diferentes critérios utilizados, considera-se necessária a 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 2005¹ os procedimentos e equipamentos utilizados deverão ser os mesmos⁶. 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, 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^{1,12,40,41}.

Os conjuntos de equações selecionados para comparação pelos estudos^{15,17,18} foram na sua maioria de origem europeia⁸⁻³² exceto NAHNES²⁷ e GLI.¹³ Os estudos NAHNES²⁷ e GLI¹³ incluíram outras etnias para além da caucasiana. O estudo NAHNES²⁷ inclui dois grandes grupos étnicos (afro-americanos e México-americanos) e o GLI¹³ incluiu indivíduos de múltiplas etnias (caucasiana, norte e sul do este asiático, afro-americana, mistas/outras). Nesta revisão, apenas um estudo¹⁸ selecionou os valores de referência GLI¹³. 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 os seleccionassem.

Relativamente aos valores de FVC e FEV₁ medidos, estes foram maiores nas amostras mais recentes e nas provenientes de populações do Norte e centro da Europa. As equações da ECSC¹² foram as mais distantes e apresentaram maior discrepância na

maioria dos estudos^{15,18,19}, com maior destaque no estudo Kainu et al.¹⁸ 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.¹² A ECSC¹² 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 medidos poderão ter-se modificado, podendo os valores obtidos pela ECSC¹² 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 elevados¹⁸. As discrepâncias observadas pelas equações da ECSC¹² nos estudos incluídos nos últimos 10 anos são de uma maneira geral maiores do que estudos anteriores^{24,42}, o que poderá indicar um aumento da altura média da população e conseqüentemente um aumento dos volumes pulmonares nos últimos anos¹⁵. A etnia tem sido reconhecida como uma determinante significativa e poderá ser um fator que explique estes resultados^{16,18}. Mesmo em populações do mesmo grupo étnico, diferenças na origem parecem afetar de forma independente a função respiratória⁴³. Colocam-se várias hipóteses para este resultado, incluindo diferenças na proporção de comprimento da perna em relação à altura e diferenças no tamanho do tórax⁴⁴, mas nenhuma destas hipóteses foi validada. De acordo com outros autores, a etnia é difícil de avaliar pela influência de fatores sociais e culturais, socioeconómico, nutrição, educação e genética, que são difíceis de quantificar e medir⁴⁵⁻⁴⁶ e, por isso, a influência da etnia na função respiratória é ainda desconhecida¹⁸. No entanto, os resultados dos estudos mostram que a etnia pode ter um papel determinante, dado que os valores referência por equações de referência provenientes das mesmas populações^{17,19}, ou de populações geograficamente próximas^{15,16,18}, foram os mais apropriados, à exceção do estudo de Kainu et al.¹⁸. As razões apontadas por

estes investigadores para o afastamento dos valores referência pelas equações estimadas por Vilajen et al.¹¹ em relação aos valores medidos 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^{7,12,47}, assim como a inclusão de exposição tabágica e profissional (exposição a gases e poluentes)^{14,36,48}. 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 estudos¹⁵⁻¹⁹ incluídos, apenas dois deles^{16,18} não cumprem com os critérios da ATS/ERS² que validam a recolha dos dados espirométricos para o desenvolvimento de valores de referência. Nesta revisão houve três estudos^{8,9,18} 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 referência (observado-referência), o que restringiu a análise a apenas cinco estudos¹⁵⁻¹⁹.

CONCLUSÃO

Nesta revisão os valores de referência mais adequados foram os obtidos em populações locais ou geograficamente próximas e os da ECSC os mais distantes. Para seleção dos valores de referência deve-se idealmente ter em conta os desvios que apresentam em relação à população em estudo.

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

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26:319-338.
2. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26:948-968.
3. Rochat MK, Laubender RP, Kuster D, et al. Spirometry reference equations for central European populations from school age to old age. *PLoS One.* 2013; 8:e52619.
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.* 2014; 13:319-327.
5. Pistelli F, Bottai M, Carrozzi L, et al. Reference equations for spirometry from a general population sample in central Italy. *Respir Med.* 2007; 101:814-825.
6. Quanjer PH. Standardized lung function testing. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Coal and Steel. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1983; 19:1-95.
7. 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.* 1996; 51:277-283.
8. Falaschetti E, Laiho J, Primates P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J.* 2004; 23:456-463.
9. Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J, the Barcelona Collaborative Group on Reference Values for Pulmonary Function Testing and the Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. *Respir Med.* 1998; 92:401-407.
10. Baltopoulos G, Fildisis G, Karatzas S, Georgiakodis F,

- Myriantsefs P. Reference values and prediction equations for FVC and FEV1 in the Greek elderly. *Lung*. 2000; 178:201-212.
11. Viljanen AA, Halttunen PK, Kreuz KE, Viljanen BC. Spirometric studies in non-smoking, healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1982; 159:5-20.
 12. Quanjer H, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993; 6:5-40.
 13. 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; 40:1324-1343.
 14. 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*. 1991; 46:643-650.
 15. Koch B, Schaper C, Ewert R, et al. Lung function reference values in different German populations. *Respir Med*. 2011; 105:352-362.
 16. Kontakiotis T, Boutou AK, Ioannidis D, Papakosta D, Argyropoulou P. Spirometry values in a Greek population: is there an appropriate reference equation? *Respirology*. 2011; 16:947-952.
 17. Smolej Narančić N, Pavlović M, Žuškin E, et al. New reference equations for forced spirometry in elderly persons. *Respir Med*. 2009; 103:621-628.
 18. Kainu A, Timonen KL, Toikka J, et al. Reference values of spirometry for Finnish adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016; 36:346-358.
 19. Karrasch S, Flexeder C, Behr J, et al. Spirometric reference values for advanced age from a South German population. *Respiration*. 2013; 85:210-219.
 20. Medical Research Council. Questionnaire on respiratory symptoms. 1986. [citado 2018 10 8]. Disponível em: <https://mrc.ukri.org/documents/pdf/questionnaire-on-respiratory-symptoms-1986/>
 21. Kotaniemi J. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms among adults: prevalence and risk factors - The FinEsS Study in Northern Finland. Helsinki: University of Helsinki - Faculty of Medicine; 2006.
 22. 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*. 1996; 51:277-283.
 23. Hedenström H, Malmberg P, Fridriksson HV. Reference values for lung function tests in men: Regression equations with smoking variables. *Ups J Med Sci*. 1986; 91:299-310.
 24. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag Study. *Eur Respir J*. 2001; 18:770-779.
 25. Løkke A, Marott JL, Mortensen J, Nordestgaard BG, Dahl M, Lange P. New Danish reference values for spirometry. *Clin Respir J*. 2012; 7:153-167.
 26. 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; 31:860-868.
 27. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:179-187.
 28. Smolej-Narančić N, Pavlović M, Rudan P. Ventilatory parameters in healthy nonsmoking adults of Adriatic islands (Yugoslavia). *Eur Respir J*. 1991; 4:955-964.
 29. Turčić N, Zuskin E, Mustajbegović J, et al. Reference values of ventilatory capacity in persons in the third stage of life. *Acta Med Croatica*. 2004; 58:359-365.
 30. Enright PL, Adams AB, Boyle PJ, Sherrill DL. Spirometry and maximal respiratory pressure references from healthy Minnesota 65- to 85-year-old women and men. *Chest*. 1995; 108:663-669.
 31. 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*. 2004; 24:397-405.
 32. 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*. 2002; 20:1117-1122.
 33. 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; 70:484-489.
 34. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144:1202-1218.
 35. Eurostat. The EU in the world 2015 edition. 2015 [citado 2018 10 8]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3217494/6975194/KS-EX-15-001-EN-N.pdf>
 36. Johannessen A, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Feasible and simple exclusion criteria for pulmonary reference populations. *Thorax*. 2007;

- 62:792-798.
37. Liou TG, Kanner RE. Spirometry. Clin Rev Allergy Immunol. 2009; 37:137-152.
 38. 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; 196:1463-1472.
 39. Dockery DW, Speizer FE, Ferris BG Jr, Ware JH, Louis TA, Spiro A 3rd. Cumulative and reversible effects of lifetime smoking on simple tests of lung function in adults. Am Rev Respir Dis. 1988; 137:286-292.
 40. American Thoracic Society. Standardization of spirometry - 1987 update. Am Rev Respir Dis. 1987; 136:1285-1298.
 41. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152:1107-1136.
 42. 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; 11:1354-1362.
 43. Steinvil A, Fireman E, Wolach O, et al. The effect of ethnic origin on pulmonary prediction equations in a Jewish immigrant population. Respir Med. 2008; 102:919-926.
 44. Whittaker AL, Sutton AJ, Beardsmore CS. Are ethnic differences in lung function explained by chest size? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90:423-428.
 45. Harik-Khan RI, Fleg JL, Muller DC, Wise RA. The effect of anthropometric and socioeconomic factors on the racial difference in lung function. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:1647-1654.
 46. Kumar R, Seibold MA, Aldrich MC, et al. Genetic ancestry in lung-function predictions. N Engl J Med. 2010; 363:321-330.
 47. Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. Respir Med. 1998; 92:401-407.
 48. 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. 2013; 42:1046-1054.
 49. Fortin MF. Fundamentos e etapas do processo e investigação. Lisboa: Lusodidacta; 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. 2008; 466:2282-2288.

Tabela 1 – Descrição da metodologia dos estudos incluídos.

Autores, ano, tipo de estudo	N Período(s) de recolha, Local(s), País	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Instrumento de recolha de dados	Recursos humanos	Equipamento utilizado	Crítério(s) de qualidade espirométrica	N (♂,♀)
Kainu et al., 2016, estudo prospetivo e retrospectivo	1128, 2005-2006, 2001-2003, 1996-1999, KUO, TPR, HEL e KEM; Finlândia	Nativos, saudáveis, não fumadores, Idade ≥18 e ≤ 80 anos	Patologia respiratória crónica ou aguda, patologia cardíaca, patologia neurológica, exposição a partículas nocivas (vapores, gases, poeiras, fumos), obesidade mórbida, antecedentes de cirurgia torácica, radioterapia, deformações torácicas, doença sistémica que afete a função pulmonar, medicação pulmonar, medicação cardíaca, cirurgia abdominal há 6 meses, gravidez > 20 semanas de gestação, mulheres com filhos < 3 meses.	Anúncio via jornal, entrevista, questionário § (HEL, KEM), espirometria	Não refere	Espirómetro, sensor de fluxo fio aquecido, Vmáx 22D ¥	ATS 1994 ATS/ERS 2005	1000 (387,613)
Karrasch et al., 2013, estudo retrospectivo	2256, 2006-2008, 2009, AUG, Alemanha	Saudáveis, nunca fumadores, Idade ≥ 42 anos.	Patologia respiratória, outras patologias (cardíaca, gastrointestinal, renal, neurológica, oculares), diabetes e neoplasia.	Questionário, espirometria	Profissionais com experiência e treino	Pneumotacógrafo (Masterscope PC; CareFusion, Höchberg, Germany)	ATS/ERS 2005	592 (212, 380)
Koch et al., 2011, estudo retrospectivo	10684; 2003-2006, 1997-1998, 1991-1992, POM, AUG, ERF, Alemanha	Saudáveis, não fumadores idade ≥ 20 e ≤ 85 anos.	Patologia respiratória, patologia cardíaca, tosse, medicação pulmonar e/ou cardíaca; fumadores > 2 UMA.	Entrevista; questionário e espirometria	Profissionais com experiência, treino e certificação	Pneumotacógrafo (Jaeger, Hoechberg, Germany)	ATS 1987 ERS 1993	1302 (516; 786)
Kontakiotis et al., 2011, estudo prospetivo	1080, 2007-2008, Macedónia, Grécia	Saudáveis, não fumadores, idade 18-80 anos	Patologias respiratória ou cardíaca atual ou prévia; presença de sintomas respiratórios durante pelo menos 6 meses (tosse, expectoração, pieira e dispneia em repouso ou durante exercício mínimo); história de outras patologias torácicas (cirurgia ou tumor pulmonar, cifoscoliose, desordens neuromusculares); obesidade mórbida.	Anúncio (frequentadores espaços públicos-praças centrais, paragens de autocarros, municípios, clínicas públicas e pequenos hospitais); questionário*; espirometria	Estudantes Médicos e Técnicos com 6 meses de experiência em realização de espirometrias	Espirómetro, sensor de turbina Spirobank II (MIR Medical International Research Inc., Waukesha, WI, USA)	ATS/ERS 2005	1080 (432;648)
Smolej-Narančić et al., 2009, estudo prospetivo	5247, 1996-1990 e 1995-1997, Adriatic, Croácia	Saudáveis, não fumadores, Idade ≥ 65 e ≤ 86 anos.	Malformações torácicas ou intervenções cirúrgicas; patologias respiratórias; sintomas respiratórios nos últimos 12 meses ou hipertensão arterial.	Medical Research Council –Questionário; espirometria	2 membros da equipa (médicos, especialistas)	Pneumotacógrafos Jaeger's Pneumoscreen (Wurtzburg, Germany)	ATS 1994	261 (107;154)

AUG=Augsburg, Alemanha; ERF=Erfurt; HEL=Helsinki; KEM=Kemi, Finlândia; KUO=Kuopio; POM=Pomerania, nordeste Alemanha; RUH=Ruhr, Alemanha; SM=Southern Muensterland; TPR=Tampere, área industrializada. * Committee on Environmental and Occupational Health of the Medical Research Council validado para a população grega; § FinEsS-questionnaire – utilizado pelo protocolo para estudo FinEsS.; ¥ Sensor Medics Corporation, Yorba Linda, California, USA.

Tabela 2 – Apresentação da diferença média entre os valores medidos 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/eqações de referência															
		Brandli et al. ²²		Hedenstrom et al. ²³		Viljanen et al. ¹¹		Langhammer et al. ²⁴		GLI ¹³		Falaschetti et al. ⁸		ECSC ¹²		Lokke et al. ²⁵	
		Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
Kainu et al. 2016 ¹⁸	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	0,077	0,162	0,115	0,320	0,244	0,166	0,094
Karrasch et al. 2013 ¹⁹	FVC (L)	0,079	0,124	0,091	0,129	0,106	0,116	0,136	0,212	0,183	0,207						
	FEV1 (L)	0,025	0,028	0,112	0,117	0,102	0,106	0,137	0,160	0,180	0,182						
Koch et al. 2011 ¹⁵	FVC (L)	- 0,009	0,002	0,021	0,011	- 0,022	- 0,035	- 0,024	- 0,039	- 0,056	- 0,065	0,060	0,106				
	FEV1 (L)	0,034	0,037	0,049	0,044	- 0,263	- 0,011	0,033	0,017	0,009	0,010	0,083	0,095				
Kontakiotis et al. 2011 ¹⁶	FVC (L)	- 0,045	0,108	- 0,059	- 0,074	- 0,379	- 0,242										
	FEV1(L)	0,104	0,085	0,316	0,030	0,104	- 0,067										
Smolej-Narančić et al. 2009 ¹⁷	FVC (L)	- 0,004	- 0,173	- 0,183	- 0,115	- 0,196	- 0,104	- 0,375	- 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	- 0,156	- 0,049	- 0,158	- 0,214	- 0,311	- 0,229	- 0,368	- 0,171	- 0,210	- 0,364

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