



Valores de referência de espirometria para crianças brasileiras

Marcus Herbert Jones¹ , Paula Cristina Vasconcellos Vidal¹ ,
Fernanda Cordoba Lanza² , Danielle Corrêa França de Melo Franco Silva² ,
Paulo Márcio Pitrez³ , Ana Paula Bigliardi de Freitas Olmedo⁴ ,
Edjane Figueiredo Burity⁵ , Kennedy Long Schisler⁶ ,
Leonardo Araújo Pinto¹ , Aline Dill Winck⁷ , Edna Lúcia Santos de Souza⁸ ,
Anick Augustin Oliveira⁹ , Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro¹⁰ ,
Lidia Alice Gomes Monteiro Marin Torres¹¹ ,
Maria de Fátima Bazhuni Pombo March¹² ;
Grupo de Trabalho em Função Pulmonar

1. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Hospital Moínhos de Vento, Porto Alegre (RS) Brasil.
4. Fundação Universidade Federal do Rio Grande – FURG – Rio Grande (RS) Brasil.
5. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE) Brasil.
6. Hospital Ministro Costa Cavalcanti, Foz do Iguaçu (PR) Brasil.
7. Universidade de Caxias do Sul – UCS – Caxias do Sul (RS) Brasil.
8. Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.
9. Hospital do Pulmão, Blumenau (SC) Brasil.
10. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP) Brasil.
11. Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP) Brasil.
12. Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

Recebido: 1 agosto 2019.

Aprovado: 13 outubro 2019.

RESUMO

Objetivo: Gerar valores de referência para espirometria em crianças brasileiras de 3-12 anos de idade e comparar os resultados obtidos com as equações em uso no Brasil.

Métodos: Foram incluídas crianças saudáveis de 3-12 anos recrutadas em 14 centros (dados primários) e resultados de espirometria de crianças com as mesmas características de seis bancos de dados (dados secundários). As equações quantílicas foram geradas após transformações logarítmicas dos dados espirométricos e antropométricos. A classificação por cor da pele foi autodeclarada. Os resultados obtidos foram comparados com os previstos nas equações em uso no Brasil para testar sua adequação. **Resultados:** Foram incluídos 1.990 indivíduos de 21 fontes de dados primários e secundários, sendo 1.059 (53%) do sexo feminino. Equações para VEF_1 , CVF, VEF_1/CVF , $FEF_{25-75\%}$ e $FEF_{25-75\%}/CVF$ foram geradas para crianças brancas e para crianças negras e pardas. Os logaritmos da estatura e da idade e a cor da pele foram os melhores preditores para VEF_1 e CVF. Os resultados obtidos foram significativamente maiores do que as estimativas geradas pelas equações em uso no Brasil, tanto para valores previstos quanto para o limite inferior da normalidade, particularmente em crianças negras e pardas. **Conclusões:** Novas equações espirométricas foram geradas para crianças brasileiras de 3-12 anos de cor branca, negra e parda. As equações atualmente em uso no Brasil parecem subestimar a função pulmonar de crianças brasileiras menores de 12 anos de idade e deveriam ser substituídas pelas equações propostas neste estudo.

Descritores: Espirometria; Valores de referência; Criança; Pré-Escolar; Testes de função respiratória.

INTRODUÇÃO

A espirometria é o exame complementar mais usado na avaliação funcional respiratória de crianças, e valores de referência são fundamentais para sua aplicação clínica. Esses valores de referência são gerados a partir de indivíduos saudáveis, idealmente oriundos da mesma etnia para as quais serão utilizados.⁽¹⁾

No Brasil, os valores de referência de espirometria para crianças foram gerados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo entre 1989 e 1991 e publicados nas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) em 2002.⁽²⁾ O estudo incluiu 602 crianças de 6 a 14 anos e também indivíduos de 14 a 24 anos de cor branca, parda e negra. Aquele estudo, entretanto, não propôs equações distintas para crianças negras e pardas e não ofereceu valores da relação VEF_1/CVF corrigidos para idade e estatura.⁽²⁾

Em 2009, foram publicadas equações espirométricas internacionais para crianças de cor branca que incluíram uma pequena proporção de crianças brasileiras na amostra.⁽³⁾ Em seguida, no ano de 2012, a Global Lung Function Initiative (GLI) publicou equações para uso em indivíduos de 3 a 95 anos de cor branca, negra, amarela e mista.⁽⁴⁾ Para essas equações, todavia, não foram utilizados dados de espirometria obtidos de crianças e adultos saudáveis na África e na América Latina e, portanto, não estão validadas para sua aplicação no Brasil. Mais recentemente, valores de referência para crianças brasileiras menores de 6 anos foram obtidos nas cidades do Recife (PE)⁽⁵⁾ e de Sete Lagoas (MG).⁽⁶⁾

Considerando essas limitações, o presente estudo teve como objetivo gerar valores de referência para espirometria em crianças brasileiras de 3 a 12 anos de idade, saudáveis do ponto de vista respiratório, a partir de uma amostra

Endereço para correspondência:

Marcus Herbert Jones. Hospital São Lucas, Avenida Ipiranga, 6690, CEP 90619-900, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 99988-8524. E-mail: mhjones@pucrs.br

Apoio financeiro: Este estudo foi realizado com o apoio financeiro da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e de AstraZeneca.

ampla e representativa. Adicionalmente, objetivou-se comparar as equações obtidas com as equações de espirometria em uso no Brasil.^(2,4)

MÉTODOS

Delimitação, critérios de inclusão e critérios de exclusão

Estudo multicêntrico observacional e transversal, no qual foram admitidas crianças saudáveis de 3 a 12 anos de idade de cor branca, negra ou parda. A seleção das crianças foi realizada por meio de um questionário padronizado, elaborado pelos pesquisadores, que continha questões específicas sobre doenças respiratórias com base no questionário da American Thoracic Society/Division of Lung Diseases, denominado ATS-DLD-78-C.⁽⁷⁾ Esse instrumento é formalmente recomendado para uso em estudos epidemiológicos e foi adaptado e previamente validado para uso no Brasil.⁽⁷⁾

Os critérios de exclusão foram os seguintes: idade gestacional menor do que 37 semanas, baixo peso ao nascer (< 2.500 g), sinais e sintomas de doença respiratória crônica, sibilância recorrente (três ou mais episódios), doença cardíaca, escoliose, história de cirurgia torácica ou doença que impedisse a manobra expiratória forçada.

Formação do banco de dados de espirometria

Os dados foram obtidos de forma prospectiva multicêntrica em 16 cidades brasileiras (dados primários) e de bancos de dados de espirometria gerados em outros estudos realizados com crianças saudáveis da mesma faixa etária (dados secundários).

O banco de dados primário foi composto por dados obtidos prospectivamente seguindo estritamente o protocolo do estudo. Os participantes deste braço do estudo foram recrutados nas cidades de Belo Horizonte (MG), Blumenau (SC), Campinas (SP), Curitiba (PR), Foz do Iguaçu (PR), Niterói (RJ), Porto Alegre (RS), Recife (PE), Ribeirão Preto (SP), Rio de Janeiro (RJ), Salvador (BA), São Luiz Gonzaga (RS) e Sete Lagoas (MG).

O banco de dados secundário foi composto por dados espirométricos obtidos de crianças saudáveis com idades entre 3 e 12 anos de idade recrutadas em outros estudos desde que os critérios de inclusão e o controle de qualidade fossem semelhantes aos determinados no protocolo original. Esses dados foram obtidos nos centros urbanos de São Paulo (SP), Porto Alegre, Caxias do Sul e Rio Grande (RS). Os bancos de dados foram cedidos pelos pesquisadores colaboradores para sua inclusão na presente análise. Por fim, os bancos de dados primário e secundário foram combinados em um único banco de dados após a confirmação, por regressão linear múltipla, de que a origem dos dados não apresentava efeito significativo nas variáveis CVF, VE_{F1} , VE_{F1}/CVF e $FEF_{25-75\%}$.

Espirometria e antropometria

Foram coletados os dados referentes a sexo, data de e peso ao nascimento e declaração de raça ou cor. A definição da cor da pele ou raça (branca, parda ou negra) foi feita por autodeclaração.

O peso e a estatura foram verificados no dia do teste de função pulmonar. Para a avaliação antropométrica, foram utilizadas balanças digitais com precisão de 100 g e estadiômetros com precisão de 1 mm. As medidas de estatura foram feitas em triplicata, sendo registrada a moda das três medidas. As manobras expiratórias máximas foram obtidas com espirômetros Koko PFT Spirometer (nSpire Health Inc., Longmont, CO, EUA), de acordo com protocolos da American Thoracic Society e da European Respiratory Society.^(1,8) Os resultados da espirometria foram registrados em uma planilha eletrônica juntamente com os dados clínicos e antropométricos.

Controle de qualidade

As curvas fluxo-volume e os resultados foram examinados primeiramente pelos pesquisadores de cada centro no momento da coleta e rejeitados caso não atingissem os critérios de aceitação e reprodutibilidade descritos previamente.⁽¹⁾ As curvas espirométricas também foram revisadas por dois pesquisadores antes da inclusão no banco de dados consolidado. Por fim, dados espirométricos com valores extremos, definidos como diferenças entre o previsto pelas novas equações e o valor observado superiores a quatro desvios-padrão foram considerados extremos e excluídos pela alta possibilidade de representarem erros técnicos ou de digitação.

Análise estatística

Os dados demográficos, antropométricos e espirométricos foram transferidos para o ambiente de computação R, onde foram realizados os cálculos estatísticos.⁽⁹⁾

Transformações logarítmicas foram realizadas nas variáveis de função pulmonar, assim como nas de altura e idade para corrigir a não linearidade das relações e para estabilizar a variância.

As equações de referência para as variáveis CVF, VE_{F1} , relação VE_{F1}/CVF , $FEF_{25-75\%}$ e razão $FEF_{25-75\%}/CVF$ foram geradas por regressão quantílica, permitindo a estimativa do valor previsto (percentil 50) e do limite inferior da normalidade (percentil 5). Para o cálculo do escore z foram geradas equações por regressão linear múltipla. Os modelos foram gerados usando como variáveis independentes a estatura, a idade, o sexo e a cor. As comparações das variáveis de função pulmonar entre indivíduos com distintas classificações de cor de pele foram feitas por regressão linear múltipla, usando as variáveis de função pulmonar como variável dependente, ajustando para altura e idade e testando a significância estatística da variável cor da pele no modelo. O mesmo procedimento foi utilizado para comparar os bancos de dados primário e secundário.

Também comparamos os resultados obtidos com os valores previstos pelas equações das diretrizes da SBPT,⁽²⁾ que propõem a mesma equação para todas as crianças, independentemente da cor da pele. Na comparação com as equações de GLI,⁽⁴⁾ aplicamos as equações denominadas Caucasian para os de cor branca, black para os de cor negra e other/mixed para os de cor parda. A análise estatística dessas comparações entre os valores observados e os previstos foi realizada com o teste não paramétrico de Mann-Whitney para amostras emparelhadas. As análises estatísticas descritivas e os modelos de regressão linear foram realizados com a linguagem e o ambiente de computação estatístico R.⁽⁹⁾ Adicionalmente, foram usados os pacotes quantreg e ggplot2 para gerar os modelos de regressão quantílica e para os gráficos, respectivamente.

Ética

Os pais ou responsáveis legais autorizaram a realização da espirometria e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido ou o termo de assentimento. O presente estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Protocolo no. 09/04787) e subsequente aprovação dos comitês de ética em pesquisa de cada centro participante. Os colaboradores que compartilharam seus bancos de dados consentiram na sua utilização para a geração dos valores de referência.

RESULTADOS

Após a exclusão de sujeitos com dados incompletos, curvas espirométricas não reprodutíveis e valores

extremos, os centros colaboradores incluíram 936 sujeitos no banco de dados primário, enquanto 1.054 sujeitos foram incluídos como dados secundários cedidos por outros pesquisadores. O banco de dados final ficou constituído de 1.990 sujeitos, sendo 1.059 (53%) do sexo feminino e 931 (47%) do sexo masculino. As fontes de dados estão apresentadas na Tabela 1. As medianas (mínimo-máximo) de idade, estatura e peso foram, respectivamente, de 9,04 anos (3,0-12,9 anos), 134,5 cm (85-176 cm) e 30,5 kg (11-89 kg). Os histogramas de idade e altura estão apresentados no material suplementar (Figura S1). Entre os sujeitos incluídos nas análises, 1.353 (68%) declararam ser de cor branca, 184 (9%) ser de cor negra, 386 (19%) ser de cor parda, e 67 (3%) não informaram a cor da pele.

Comparação da função pulmonar entre os bancos de dados primário e secundário

Usando modelos de regressão linear múltipla ajustados para idade, sexo, cor e estatura, não foram detectadas diferenças significativas entre os dados primários e secundários para as variáveis CVF, VEF₁, VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}.

Comparação da função pulmonar em crianças negras, brancas e pardas

Após ajuste para estatura e idade usando um modelo de regressão linear múltipla, as crianças brancas apresentaram valores significativamente maiores para CVF e VEF₁ do que as crianças negras e pardas. As crianças negras e pardas não apresentaram diferenças significativas entre si para CVF (p = 0,582), VEF₁ (p = 0,561), relação VEF₁/CVF (p = 0,900) e FEF_{25-75%}.

Tabela 1. Fontes de dados primários e secundários: local e número de indivíduos participantes (N = 1.990).

Fonte de dados	Município, estado	Indivíduos	
		n	%
Primários	Recife, PE	176	8.8
	Sete Lagoas, MG	164	8.2
	Porto Alegre, RS	156	7.8
	São Luis Gonzaga, RS	76	3.8
	Porto Alegre, RS	68	3.4
	Foz do Iguaçu, PR	48	2.4
	Salvador, BA	42	2.1
	Blumenau, SC	42	2.1
	Campinas, SP	34	1.7
	Ribeirão Preto, SP	32	1.6
	Rio de Janeiro, RJ	32	1.6
	Niterói, RJ	28	1.4
	Curitiba, PR	22	1.1
	Belo Horizonte, MG	16	0.8
Secundários	São Paulo, SP	266	13.4
	Porto Alegre, RS	242	12.2
	Porto Alegre, RS	220	11.1
	Rio Grande, RS	188	9.4
	Porto Alegre, RS	93	4.7
	Caxias do Sul, RS	45	2.3

PE: Pernambuco; MG: Minas Gerais; RS: Rio Grande do Sul; PR: Paraná; BA: Bahia; SC: Santa Catarina; SP: São Paulo; e RJ: Rio de Janeiro.

($p = 0,925$). Isso posto, as análises comparativas subsequentes e a geração das equações foram feitas para crianças brancas e para crianças negras e pardas reunidas em um único grupo.

As crianças negras e pardas apresentaram CVFs significativamente menores do que as crianças brancas, com médias (IC95%) de $-4,7\%$ ($-6,3\%$ a $-3,1\%$; $p < 0,001$) e $-3,2\%$ ($-4,8\%$ a $-1,6\%$; $p < 0,01$), respectivamente, para meninas e meninos. A mesma diferença foi observada para VEF_1 : $-4,3\%$ ($-5,8\%$ a $-2,8\%$; $p < 0,0010$) e $-2,2\%$ ($-3,8\%$ a $-0,7\%$; $p < 0,050$) para meninas e meninos, respectivamente. Para as variáveis $FEF_{25-75\%}$ e relação VEF_1/CVF , a cor da pele não atingiu significância estatística e, portanto, não foi usada como variável preditora para essas variáveis nas equações. Para a variável razão $FEF_{25-75\%}/CVF$, as crianças negras e pardas apresentavam valores mais altos do que crianças brancas ($p < 0,001$ para ambos os sexos).

Geração das equações de valores previstos

As equações para os valores previstos e para o limite inferior da normalidade foram geradas separadamente para indivíduos do sexo feminino e masculino e estão apresentadas na Tabela 2. As variáveis utilizadas para o cálculo do logaritmo de CVF e VEF_1 foram os logaritmos naturais de altura e de idade e a cor, sendo considerado o valor um (1) para crianças negras e pardas e zero (0) para crianças brancas. Para o cálculo do logaritmo do $FEF_{25-75\%}$ foram usados os logaritmos naturais de altura e idade. No cálculo do valor previsto da relação VEF_1/CVF utilizou-se apenas o logaritmo da altura já que idade e cor não foram significativos nos modelos. No modelo da variável razão $FEF_{25-75\%}/CVF$ foram significativos apenas o logaritmo da estatura e a cor. O coeficiente de correlação ajustado das equações oscilou entre 0,83 e 0,85 para CVF e VEF_1 em ambos os sexos. Como referência, são apresentadas as representações bidimensionais da relação de VEF_1 e de CVF com a estatura, estratificadas por sexo e cor da pele (Figura 1), assim como da relação de VEF_1/CVF e de $FEF_{25-75\%}$ com a estatura, estratificadas por sexo (Figura 2). As equações para o cálculo do escore Z estão apresentadas no suplemento online (Tabela S1).

Comparação dos resultados com as equações da SBPT e GLI

As comparações entre os valores observados no estudo com os valores previstos nas equações da SBPT⁽²⁾ e GLI⁽⁴⁾ estão apresentadas na Tabela 3. Os valores previstos pela SBPT⁽²⁾ subestimam significativamente a CVF e o VEF_1 em comparação com a presente amostra. A amplitude média dessa diferença alcança 12,5% e 10,2% na CVF em meninas e meninos brancos ($p < 0,001$ para ambos), equivalente a 230 mL e 205 mL respectivamente. Para VEF_1 a diferença foi de 9,7% (157 mL) e 5,6% (101 mL) nas crianças brancas do sexo feminino e masculino, respectivamente ($p < 0,001$ para ambos).

Em crianças negras e pardas as diferenças entre os valores previstos pela SBPT⁽²⁾ e os observados

Tabela 2. Equações de valores previstos para crianças de 3 a 12 anos de idade.^a

Sexo	Previsto (percentil 50)					Limite inferior da normalidade (percentil 5)				
	LN(CVF)	LN(VEF ₁)	VEF ₁ /CVF	LN(FEF _{25-75%})	FEF _{25-75%} /CVF	LN(CVF)	LN(VEF ₁)	VEF ₁ /CVF	LN(FEF _{25-75%})	FEF _{25-75%} /CVF
Feminino										
Intercepto	-10,741935	-9,967740	1,437685	-7,385469	5,041747	-10,325884	-8,934018	1,313149	-7,855190	3,919387
LN (Altura)	2,261976	2,088950	-0,106215	1,594033	-0,785773	2,098703	1,768038	-0,100805	1,673427	-0,642607
LN (Idade)	0,156836	0,150386		0,203576		0,230220	0,290733		0,056126	
Cor	-0,041015	-0,048582			0,046472	-0,073692	-0,054695			0,027623
Masculino										
Intercepto	-11,358191	-10,434226	1,760961	-6,957857	6,185501	-9,327490	-8,960184	1,942780	-5,356269	4,579022
LN (Altura)	2,419817	2,207609	-0,176748	1,527303	-1,044205	1,890179	1,820202	-0,231255	1,085145	-0,786610
LN (Idade)	0,115477	0,114001		0,138649		0,268924	0,208981		0,211021	
Cor	-0,028745	-0,031836			0,093297	-0,042377	-0,026383			0,036968

LN: logaritmo natural. ^aAltura em centímetros; idade em anos; cor: branca = 0, negra e parda = 1.

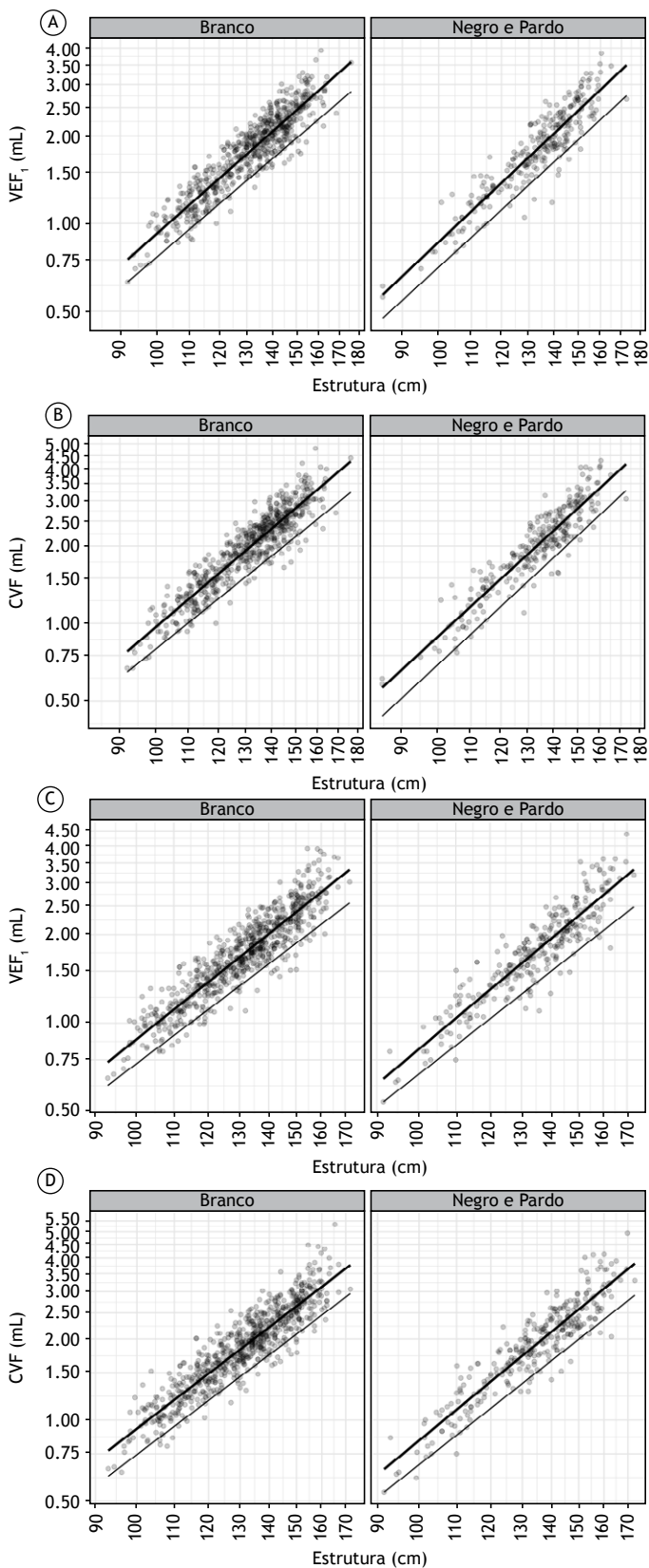


Figura 1. Variáveis de função pulmonar vs. estatura em crianças brancas e crianças negras e pardas do sexo masculino (A e B) e feminino (C e D), mostrando o percentil 50 (linha espessa) e o percentil 5 (linha fina) para VEF₁ (A e C) e CVF (B e D).

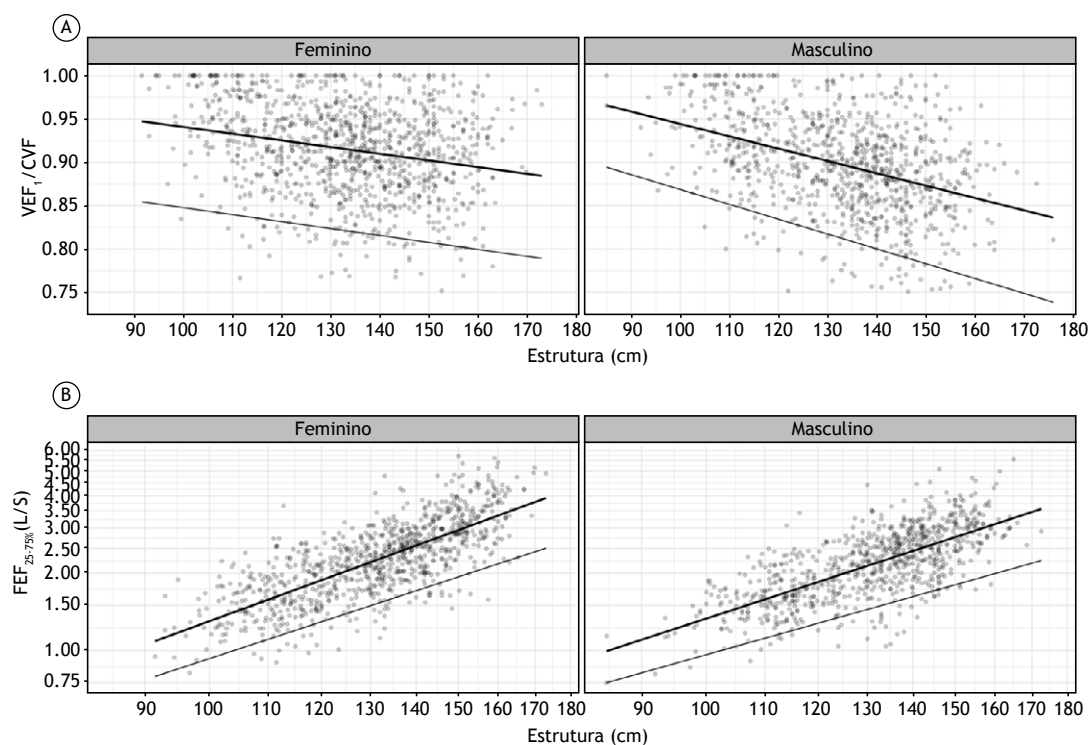


Figura 2. Relação VEF_1/CVF (A) e $FEF_{25-75\%}$ (B) vs. estatura em crianças brancas e crianças negras e pardas do sexo masculino e feminino, mostrando o percentil 50 (linha espessa) e percentil 5 (linha fina).

na presente amostra são menores, mas também expressivas. Os valores de CVF foram 134 mL e 181 mL maiores em nossa amostra do que o previsto pela equação da SBPT.⁽²⁾ Para meninas e meninos, respectivamente, as diferenças foram de 132 mL e 192 mL ($p < 0,001$ para todas as comparações). Em crianças negras as diferenças entre os valores observados e previstos pela SBPT⁽²⁾ para VEF_1 foram menores e não atingiram significância estatística. A relação VEF_1/CVF foi aproximadamente 0,04 pontos menor em meninos e 0,02-0,03 pontos menor em meninas em nossa amostra do que o previsto pela equação da SBPT⁽²⁾. Aplicando-se os limites inferiores de normalidade de 0,83 e 0,81 na relação VEF_1/CVF em meninos e meninas, conforme proposto pela SBPT,⁽²⁾ classificam-se como “anormal” 14,6% e 4,9% da amostra, respectivamente.

A equação internacional da GLI⁽⁴⁾ também subestima a função pulmonar das crianças brasileiras, sendo que as maiores diferenças ocorreram em crianças negras, nas quais o VEF_1 observado foi 17,3% (262 mL) e 14,9% (249 mL) maior do que o previsto para meninos e meninas, respectivamente ($p < 0,001$ para ambos). Crianças negras apresentaram um escore Z médio para VEF_1 de 1,32 em meninos e de 1,16 em meninas. Em meninos e meninas de cor parda o escore Z do VEF_1 também está significativamente elevado, com valores médios de 0,75 e 0,60, respectivamente. Em crianças brancas o escore Z médio para CVF foi de 0,10 em meninos e 0,16 em meninas. Em crianças

negras e pardas, respectivamente, esse foi de 1,13 e 0,99 em meninos e de 0,61 e 0,48 em meninas. A comparação entre a relação VEF_1/CVF observados em nossa amostra com os dos valores previstos pela GLI⁽⁴⁾ também mostra discrepâncias que variam de 0,011 (não significativa) a 0,017 ($p < 0,05$). Os escores Z médios da amostra foram de 0,32 e 0,33 em meninas e meninos brancos e de 0,22 e 0,25 em meninas e meninos negros e pardos.

A Tabela 4 apresenta a comparação entre os valores de limite inferior da normalidade propostos pelas equações quantílicas geradas no presente estudo e pela GLI.⁽⁴⁾ A diferença na CVF e no VEF_1 foi pequena em crianças brancas, mas se ampliou significativamente em crianças negras e pardas. O limite inferior da normalidade da relação VEF_1/CVF prevista pela GLI⁽⁴⁾ também foi significativamente menor do que o previsto pelas equações propostas no presente estudo e está apresentado no material suplementar (Figura S2).

DISCUSSÃO

No presente estudo foram unificados os dados de função pulmonar de 1.990 crianças de 21 diferentes bancos de dados provenientes de 16 centros urbanos brasileiros, o que permitiu gerar as equações de valores previstos e de limite inferior da normalidade. Pelo tamanho e diversidade geográfica, este é o maior e o mais representativo estudo sobre a função pulmonar de crianças no Brasil. Os dados coletados mostram que as crianças brasileiras apresentam valores de

Tabela 3. Diferenças absolutas e relativas entre os valores obtidos no presente estudo e os valores previstos nas equações^(2,4) em uso no Brasil.^a

	GLI (N = 1.990)			SBPT (N = 1.624)			
	Masculino	Branca	Negra	Parda	Branca	Negra	Parda
VEF ₁ (mL)		55 (3,5%)*	262 (17,3%)*	159 (8,7%)*	101 (5,6%)*	43 (1,9%)	96 (4,8%)*
CVF (mL)		17 (1,3%)	257 (15,0%)*	147 (6,8%)*	205 (10,2%)*	132 (6,1%)*	192 (8,9%)*
VEF ₁ /CVF		0,017*	0,011	0,012*	-0,042*	-0,043*	-0,038*
FEF _{25-75%} (mL/s)		114 (6,0%)*	419 (22,4%)*	287 (12,7%)*	17 (1,3%)	68 (2,5%)	82 (3,8%)
Feminino							
VEF ₁ (mL)		67 (4,1%)*	249 (14,9%)*	124 (7,1%)*	156 (9,7%)*	59 (3,6%)	109 (5,8%)*
CVF (mL)		35 (2,2%)*	251 (13,3%)*	114 (5,8%)*	229 (12,5%)*	134 (6,9%)*	181 (9,1%)*
VEF ₁ /CVF		0,013*	0,008*	0,007*	-0,019*	-0,030*	-0,022*
FEF _{25-75%} (mL/s)		131 (5,7%)*	313 (14,4%)*	192 (9,2%)*	295 (13,8%)*	165 (7,3%)*	185 (8,5%)*

GLI: Global Lung Initiative; e SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *p < 0,05. Teste de Mann-Whitney para amostras emparelhadas.

Tabela 4. Diferenças entre os valores previstos pelas equações propostas e os valores previstos por Global Lung Initiative⁽⁴⁾ para o limite inferior da normalidade.

Limite inferior da normalidade	Feminino		Masculino	
	Branca	Parda e negra	Branca	Parda e negra
CVF	0.06%	3.00%	0.21%	6.98%*
VEF ₁	2.00%	7.20%*	3.34%	11.97%*
VEF ₁ /CVF	0.028*	0.012*	0.044*	0.027*
FEF _{25-75%}	9.84%*	22.34%*	10.20%*	21.51%*

*p < 0,05. Teste de Mann-Whitney para amostras não emparelhadas.

função pulmonar significativamente maiores do que os previstos pelas equações em uso no Brasil,^(2,4) destacando-se a importância clínica que o presente estudo potencialmente terá na avaliação funcional de crianças no país.

O incremento na função pulmonar de crianças observado na comparação com as equações da SBPT⁽²⁾ pode ter múltiplas causas. Primeiramente, as diferenças tecnológicas nos equipamentos utilizados e os critérios mais restritos de aceitabilidade, em especial, os critérios de rejeição por terminação precoce e volume retroextrapolado, podem ter contribuído para valores mais elevados de CVF e VEF₁ no presente estudo. Igualmente, a prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou consideravelmente nos últimos 25 anos. Sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes estão associados a um aumento de até 7,5% em CVF e VEF₁ e podem também explicar parcialmente as diferenças observadas entre os estudos.⁽¹⁰⁾ Ademais, mudanças seculares na função pulmonar podem ter contribuído parcialmente para o aumento observado em CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}. Melhorias nas condições gerais de saúde e, em especial, no estado nutricional da população do presente estudo favorecem modificações nas proporções corporais e na estatura final, afetando os valores previstos de função pulmonar.⁽¹¹⁾

Em relação às disparidades de fluxos e volumes detectadas na comparação com as equações multiétnicas propostas pela GLI,⁽⁴⁾ devemos salientar que as diferenças nas crianças de cor branca, embora estatisticamente significativas, são pequenas. Entretanto, os valores previstos pela GLI⁽⁴⁾ em negros

e pardos, que constituem a maioria da população brasileira, se distanciam muito do que foi observado na população aqui estudada. Acreditamos que essa discrepância se deva à grande contribuição genética europeia observada nos indivíduos que se declaram negros e pardos no Brasil.^(12,13)

As equações quantílicas geradas a partir da presente amostra geraram valores significativamente maiores do que os previstos pela GLI⁽⁴⁾ para CVF e VEF₁, e isso é particularmente importante na delimitação do limite inferior da normalidade. Esses achados estão em consonância com estudos de validação das equações da GLI⁽⁴⁾ realizados no Brasil e em outros países, que também detectaram diferenças significativas entre os valores observados e previstos por essas equações em adultos e crianças.⁽¹⁴⁻¹⁹⁾ Tais resultados, em conjunto, sugerem que existem limitações na aplicação de equações internacionais e que valores de referência locais são mais adequados para a avaliação funcional pulmonar.

O presente estudo tem limitações que merecem ser discutidas. Em primeiro lugar, a amostra foi obtida por conveniência e constituída predominantemente por crianças de cor branca, residentes nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística,⁽²⁰⁾ o Brasil possui 206,1 milhões de habitantes, dos quais 97,3 milhões (47,2%) se declaram de cor parda; 90,2 milhões (43,8%), de cor branca; e 16,8 milhões (8,2%), de cor negra. Portanto, uma amostra plenamente representativa da população brasileira deveria ter aproximadamente sua metade constituída de indivíduos

de cor negra e parda. A ausência de indivíduos das regiões Norte e Centro-Oeste necessita de correção em estudos subsequentes. Outra limitação é a falta de dados socioeconômicos, em particular, sobre educação e renda dos pais, assim como fatores ambientais, já que inquestionavelmente esses influenciam o desenvolvimento pulmonar e podem explicar parte das diferenças observadas na função pulmonar entre indivíduos brancos, negros e pardos da amostra.^(21,22) Também merece menção o emprego de regressão linear múltipla convencional, na qual se pressupõe que a variância está homoganeamente distribuída ao longo da amplitude da estatura e da idade. Esse problema foi atenuado pela transformação logarítmica dos dados e por ter sido avaliada uma faixa estreita de idade.

Em resumo, o presente estudo fornece equações de referência para CVF_1 , VEF_{1-1} , VEF_{1-1}/CVF_1 , $FEF_{25-75\%}$ e $FEF_{25-75\%}/CVF_1$ para crianças brasileiras brancas, pardas e negras de 3 a 12 anos de idade. Essas novas equações apresentam diferenças significativas em relação às equações em uso no Brasil,^(2,4) que tendem a subestimar os valores de

CVF_1 e VEF_{1-1} . Os autores sugerem que essas equações devam ser revistas periodicamente, com atualizações que incluam avanços na metodologia de avaliação pulmonar, ampliação da amostra, aprimoramento do modelo matemático e melhor caracterização da ancestralidade dos participantes e de suas condições socioeconômicas.

COLABORADORES

Grupo de Trabalho em Função Pulmonar: Terezinha Martire, Nelson Augusto Rosario Filho, Frederico Orlando Friedrich, Jaksoel Cunha Silva, Verônica Franco Parreira, Cristian Roncada, Ana Luiza Muccillo Baisch, Maria Cristina Flores Soares, Paula Cristina Andrade Almeida, João Paulo Heinzmann-Filho, Murilo Carlos Amorim de Britto, Helen Zatti, Regina Terse Trindade Ramos, José Dirceu Ribeiro, Ana Alice Amaral Ibiapina Parente, Irmgard de Assis (in memoriam), Taisa Frescura Paim, Renato Tetelbom Stein, Paulo Augusto Moreira Camargos, Roberto Rodrigues Junior, Jussara Fittermann e Carlos Alberto de Castro Pereira.

REFERÊNCIAS

1. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S82.
3. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(6):547-552. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0323OC>
4. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, 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. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
5. Burity EF, Pereira CA, Rizzo JA, Brito MC, Sarinho ES. Reference values for spirometry in preschool children. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(4):374-380. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.01.002>
6. França DC, Camargos PA, Jones MH, Martins JA, Vieira BS, Colosimo EA, et al. Prediction equations for spirometry in four- to six-year-old children. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(4):400-408. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.10.005>
7. Esteves AR, Solé D, Ferraz MB. Adaptation and validity of the ATS-DLD-78-C questionnaire for asthma diagnosis in children under 13 years of age. *Braz Ped News*. 1999;1:3-5.
8. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-1345. <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-642ST>
9. The R Foundation [homepage on the Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; [cited 2019 Apr 17] The R Project for Statistical Computing. Available from: <http://www.R-project.org/>
10. Jones MH, Roncada C, Fernandes MTC, Heinzmann-Filho JP, Sarria Icaza EE, Mattiello R, et al. Asthma and Obesity in Children Are Independently Associated with Airway Dysanapsis. *Front Pediatr*. 2017;5:270. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00270>
11. Quanjer PH, Kubota M, Kobayashi H, Omori H, Tatsumi K, Kanazawa M, et al. Secular changes in relative leg length confound height-based spirometric reference values. *Chest*. 2015;147(3):792-797. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1365>
12. Durso DF, Bydlowski SP, Hutz MH, Suarez-Kurtz G, Magalhães TR, Pena SD. Association of genetic variants with self-assessed color categories in Brazilians. *PLoS One*. 2014;9(1):e83926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083926>
13. Moura RR, Coelho AV, Balbino Vde Q, Crovella S, Brandão LA. Meta-analysis of Brazilian genetic admixture and comparison with other Latin America countries. *Am J Hum Biol*. 2015;27(5):674-680. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22714>
14. Backman H, Lindberg A, Sovijärvi A, Larsson K, Lundbäck B, Rönmark E. Evaluation of the global lung function initiative 2012 reference values for spirometry in a Swedish population sample. *BMC Pulm Med*. 2015;15:26. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0022-2>
15. Pereira CA, Duarte AA, Gimenez A, Soares MR. Comparison between reference values for FVC, FEV1, and FEV1/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012. *J Bras Pneumol*. 2014;40(4):397-402. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132014000400007>
16. Ben Saad H, El Attar MN, Hadj Mabrouk K, Ben Abdelaziz A, Abdelghani A, Bousarssar M, et al. The recent multi-ethnic global lung initiative 2012 (GLI2012) reference values don't reflect contemporary adult's North African spirometry. *Respir Med*. 2013;107(12):2000-2008. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.10.015>
17. Ratomaharo J, Linares Perdomo O, Collingridge DS, Andriamihaja R, Hegevald M, Jensen RL, et al. Spirometric reference values for Malagasy adults aged 18-73 years. *Eur Respir J*. 2015;45(4):1046-1054. <https://doi.org/10.1183/09031936.00114914>
18. Kainu A, Timonen KL, Toikka J, Qaiser B, Pitkaniemi J, Kotaniemi JT, et al. Reference values of spirometry for Finnish adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016;36(5):346-358. <https://doi.org/10.1111/cpf.12237>
19. Fasola S, La Grutta S, Cibella F, Cilluffo G, Viegi G. Global Lung Function Initiative 2012 reference values for spirometry in South Italian children. *Respir Med*. 2017;131:11-17. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.061>
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Coordenação de Trabalho e Rendimento [homepage on the Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; [cited 2018 Sep 27]. Pesquisa nacional por amostra de domicílios 2016. Available from: <http://www.ibge.gov.br>
21. Braun L, Wolfgang M, Dickersin K. Defining race/ethnicity and explaining difference in research studies on lung function. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1362-1370. <https://doi.org/10.1183/09031936.00091612>
22. Martínez-Briseño D, Fernández-Plata R, Gochicoa-Rangel L, Torres-Bouscoulet L, Rojas-Martínez R, Mendoza-Alvarado L, et al. Socioeconomic Status and Longitudinal Lung Function of Healthy Mexican Children. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136935>