

## Valores de referência espirométricos para uma população portuguesa adulta caucasiana: estudo piloto

Sandra Carvalho<sup>1</sup>, Paula Rosa<sup>1</sup>, Anália Clérigo<sup>2</sup>, Carina Silva<sup>3</sup>

1. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal. [sandracarvalho485@gmail.com](mailto:sandracarvalho485@gmail.com)
2. Unidade de Ensino e Investigação em Fisiologia, Imagem Médica e Terapia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal.
3. Unidade de Ensino e Investigação em Matemática e Física, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. Lisboa, Portugal.

**RESUMO: Introdução** – Na espirometria a adequabilidade dos valores de referência é necessária para um correto diagnóstico e seguimento da patologia respiratória. Por essa razão, e de acordo com as recomendações internacionais, podem ser necessárias equações de referência derivadas localmente. **Objetivo** – Pretende-se estimar equações de referência para o FEV<sub>1</sub> e FVC a partir de uma amostra de indivíduos residentes em Vila Franca de Xira e comparar os valores estimados com os valores previstos pelas equações da *European Coal and Steel Community* (ECSC) e da *Global Lung Function Initiative* (GLI). **Métodos** – Foram incluídos voluntários adultos, caucasianos, residentes no concelho de Vila Franca de Xira, não fumadores, sem patologia respiratória ou exposição profissional de risco, e excluídos atletas de alta competição e instrumentistas de sopro. **Resultados** – Valores espirométricos de 64 indivíduos, 20 homens (média de idade 45 `18,8 anos, altura 1,72 8cm, peso 76,9 `12,6Kg, índice massa corporal 25,8 `3,12Kg/m<sup>2</sup>) e 44 mulheres (média de idade 45 `12,6 anos, altura 1,60 `6,25cm, peso 67,3 `13,0Kg, índice massa corporal 26,5 `5,39Kg/m<sup>2</sup>). Os valores estimados foram significativamente diferentes dos valores previstos pelas equações da ECSC para a FVC e FEV<sub>1</sub> nas mulheres ( $p<0,001$ ;  $p<0,01$ ) e para a FVC nos homens ( $p<0,001$ ); e foram também significativamente diferentes dos valores previstos pelo GLI para a FVC em homens e mulheres ( $p<0,05$ ;  $p<0,001$ ). **Conclusões** – Foram estimadas equações de referência para a população de Vila Franca de Xira que, quando comparadas com as equações ECSC e GLI, apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Assim sendo, evidencia-se a importância e o contributo deste estudo para a interpretação da espirometria.

*Palavras-chave: Espirometria; Valores de referência; Equações de referência; ECSC; GLI.*

## Spirometric reference values for a caucasian Portuguese adult population: a pilot study

**ABSTRACT: Introduction** – The adequacy of the reference values in spirometry is necessary for a correct diagnosis and follow-up of the respiratory pathology. For this reason, and in accordance with international recommendations, locally derived reference equations may be required. **Objective** – It is intended to estimate reference equations for FEV<sub>1</sub> and FVC from a sample of individuals living in Vila Franca de Xira and to compare the values estimated by the European Coal and Steel Community (ECSC) and Global Lung Function Initiative equations (GLI). **Methods** – Adult volunteers, caucasian, resident in Vila Franca de Xira, non-smokers, without respiratory pathology or professional exposure of risk were included, and excluded high competition athletes and blow instrumentators. **Results** – Spirometric values of 64 individuals, 20 men (mean age 45`18.8 years; height 1.72`8cm; weight 76.9 `12.6Kg; body mass index 25.8`3.12Kg/m<sup>2</sup>) e 44 women (mean age 45`12.6 years; height 1.60`6.25cm; weight 67.3 `13.0Kg; body mass index 26.5`5.39Kg/m<sup>2</sup>) were used to derive reference equations for FVC and FEV<sub>1</sub>. The estimated values were significantly different from the values predicted by the ECSC equations for FVC and FEV<sub>1</sub> in women ( $p<0.001$ ;  $p<0.01$ ) and for FVC in men ( $p<0.001$ ); and were also significantly different from those predicted by GLI

for FVC in men and woman ( $p < 0.05$ ;  $p < 0.001$ ). **Conclusion** – Reference equations were estimated for the Vila Franca de Xira population, which, when compared with the ECSC and GLI equations, presented statistically significant differences. Thus, the importance and contribution of this study to the interpretation of spirometry are evidenced.

*Keywords: Spirometry; Reference values; Reference equations; ECSC; GLI.*

## Introdução

As equações de referência influenciam o diagnóstico, assim como a classificação da gravidade das alterações ventilatórias detetadas por espirometria<sup>1-2</sup>.

A interpretação dos resultados da espirometria pressupõe a comparação dos valores medidos com valores previstos, calculados por equações de referência baseados na idade, sexo, altura e etnia<sup>3</sup>. Esta comparação pode influenciar decisões terapêuticas com significativo impacto para os doentes e para o sistema de saúde<sup>4</sup>. Em 2017, a *American Thoracic Society (ATS)*<sup>5</sup> sugeriu para a Europa a utilização das equações propostas pela *Global Lung Function Initiative (GLI)*<sup>6</sup>, em 2012. No entanto, ainda poucos estudos procuraram perceber qual o ajuste deste referencial à população europeia<sup>7</sup>. Atualmente ainda são usados para a população portuguesa os valores previstos propostos pela Comissão Europeia do Carvão e do Aço (*European Coal and Steel Community – ECSC*), estimados a partir de valores observados provenientes de diferentes estudos realizados entre 1954 e 1980<sup>8</sup>. Os resultados de alguns estudos que estimaram equações de referência para populações locais e que posteriormente as compararam com o referencial da ECSC<sup>8</sup> mostraram que o uso deste referencial subvaloriza ou sobrevaloriza, em alguns casos significativamente, os valores espirométricos<sup>7,9-14</sup>. Face ao exposto, pretendeu-se com este estudo estimar equações de referência para o volume expiratório máximo no 1º segundo (*forced expiratory volume in one second – FEV<sub>1</sub>*) e para a capacidade vital forçada (*forced vital capacity – FVC*) a partir de uma amostra de indivíduos residentes em Vila Franca de Xira e comparar os valores estimados com os valores previstos pelas equações da ECSC e GLI.

## Métodos

### Tipo de estudo, população e amostra

A recolha de dados do presente estudo observacional e transversal decorreu num hospital de Vila Franca de Xira entre 14 de maio e 4 de agosto de 2016 e teve como população alvo acompanhantes dos doentes da consulta de oftalmologia realizada aos sábados e ainda todos os profissionais de saúde que trabalhavam nesse mesmo hospital. Ambos os grupos de participantes, residentes em Vila Franca de Xira, tinham idade igual ou superior a 25 anos. Foram incluídos 80 indivíduos, tendo sido excluídos 16 participantes que não cumpriam pelo menos um dos seguintes critérios: ser fumador ou ex-fumador; ter patologia respiratória atual ou prévia; apresentar sintomas respiratórios (tosse, expetoração, pieira e dispneia), exposição profissional com risco respiratório superior a cinco anos<sup>15</sup> e, ainda, ser praticante de desporto de alta competição

ou instrumentista de sopro. Também foram excluídos do estudo os participantes que não conseguiram realizar uma espirometria com qualidade.

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

### Instrumentos de recolha de dados

A recolha de dados foi realizada através de uma lista de verificação. A lista de verificação incluiu questões sobre os hábitos tabágicos, a atividade profissional, a atividade física, a exposição ao pó e poeiras químicas, a história de doença com efeitos na função respiratória.

As espirometrias foram realizadas com um espirómetro eletrónico portátil (*Microlab, Microlab MK8, Carefusion*), com sensor de fluxo de turbina e uma precisão para a medição de fluxo e volume de 3L/seg, conforme recomendado. A verificação da calibração foi realizada nos dias dos testes com uma seringa padrão de 3L, usando três níveis diferentes de fluxo. Todas as espirometrias foram realizadas por um só investigador, com larga formação e treino em espirometria.

Todos os procedimentos seguiram todas as orientações das sociedades americana e europeia<sup>16-17</sup>.

### Análise estatística dos dados

#### *Equações de referência locais*

Entende-se por equações de referência locais quando as mesmas são estimadas a partir de um conjunto de indivíduos de uma mesma região. No presente estudo, a população local foi constituída por indivíduos residentes em Vila Franca de Xira.

Os dados foram analisados com recurso aos *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, v. 24 para Windows 10 e R (versão 3.3.3). Foi considerado um nível de significância de 5%. Os dados de todos os parâmetros espirométricos foram analisados separadamente para cada género.

Para estimar as equações de referência dos parâmetros espirométricos foram usados dois métodos estatísticos: (i) análise de regressão linear múltipla (ARLM); e (ii) modelos *Generalized Additive Models for Location Scale and Shape (GAMLSS)*.

#### (i) *Análise de regressão linear múltipla (ARLM)*

O estudo de Quanjer e colaboradores<sup>8</sup>, de 1993, propôs equações de referência para os parâmetros espirométricos, obtidos através da regressão linear múltipla:

$$\hat{P} = a \times \text{Altura} + b \times \text{Idade},$$

Onde  $\hat{P}$  representa o parâmetro espirométrico e a e b são os coeficientes de regressão.

Os parâmetros espirométricos avaliados neste estudo foram: FEV<sub>1</sub> e FVC considerados variáveis dependentes no modelo; e a altura em metros e a idade em anos as variáveis explicativas (ou independentes).

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

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

O GLI<sup>18</sup> propõe os modelos GAMLSS para estimar as equações de referência dos parâmetros espirométricos. Os modelos GAMLSS, propostos por Rigby e Stasinopoulos<sup>19</sup>, surgem numa tentativa de aumentar a flexibilidade das técnicas de regressão e de ultrapassar algumas limitações dos modelos lineares generalizados.

Apenas foram estimadas equações para o valor médio (M) e para o desvio-padrão (S), uma vez que a adição do coeficiente de assimetria e de *curtose* não acrescentou uma mais-valia para este modelo. Como referido anteriormente, para cada parâmetro espirométrico estimaram-se equações para o valor médio (M) e para o desvio-padrão (S), de acordo com as seguintes expressões:

$$M = \exp(a_0 + a_1 \times \ln(\text{altura}) + a_2 \times \ln(\text{idade}) + \text{MSpline}) \quad (2)$$

$$S = \exp(b_0 + b_1 \times \ln(\text{idade}) + \text{SSpline}) \quad (3)$$

onde  $a_0$ ,  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $b_0$  e  $b_1$  são os coeficientes de regressão estimados a partir da amostra e MSpline e SSpline são as funções

suavizadoras que permitem a construção de um modelo flexível para a relação entre a idade e os diferentes parâmetros espirométricos, tendo neste estudo sido utilizadas para o efeito as funções *b-splines* penalizadas.

### Comparação entre equações de referência

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

### Resultados

Foram avaliados 64 indivíduos. A maioria eram mulheres (n=44). A idade média dos participantes foi de 45 anos com desvio-padrão de 18,8 anos nos homens e 12,6 anos nas mulheres. O IMC médio foi de 25,8Kg/m<sup>2</sup> nos homens e 26,5Kg/m<sup>2</sup> nas mulheres, diferença sem significado estatístico. Na Tabela 1 apresentam-se os valores de todas as variáveis estudadas.

### Equações de referência estimadas

Estimaram-se equações de referência para os parâmetros espirométricos FVC e FEV<sub>1</sub>, através de dois métodos estatísticos distintos: a análise de regressão linear múltipla (i) e modelos GAMLSS (ii).

(i) *Análise de regressão linear múltipla*

A Tabela 2 apresenta as equações de referência estimadas para a FVC e FEV<sub>1</sub> para a população de Vila Franca de Xira usando a regressão linear múltipla proposta pela ECSC. Os valores apresentam-se separadamente para homens e mulheres acompanhados dos respetivos coeficientes de determinação.

**Tabela 1.** Dados antropométricos e espirométricos da amostra

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

Legenda: SD = desvio-padrão; IMC = índice de massa corporal; FVC = forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second.

\* p<0,05 por teste T.

**Tabela 2.** Equações de referência para a população de Vila Franca de Xira determinadas neste estudo utilizando ARLM (Carvalho\_ARLM)

Parâmetros	Homens	Mulheres
FVC (L)	5,81H-0,021A-4,51; R <sup>2</sup> =0,591	4,91H-0,021A-3,62; R <sup>2</sup> =0,629
FEV <sub>1</sub> (L)	4,41H-0,022A-2,92; R <sup>2</sup> =0,694	3,33H-0,021A-1,61; R <sup>2</sup> =0,511

Legenda: H = altura de pé em metros; A = idade em anos; R<sup>2</sup> = coeficiente de determinação ajustado.

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

A Tabela 3 apresenta os coeficientes de regressão para a FVC e FEV<sub>1</sub> para a população de Vila Franca de Xira usando o modelo GAMLSS proposto por Rigby e Stasinopoulos<sup>19</sup>.

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

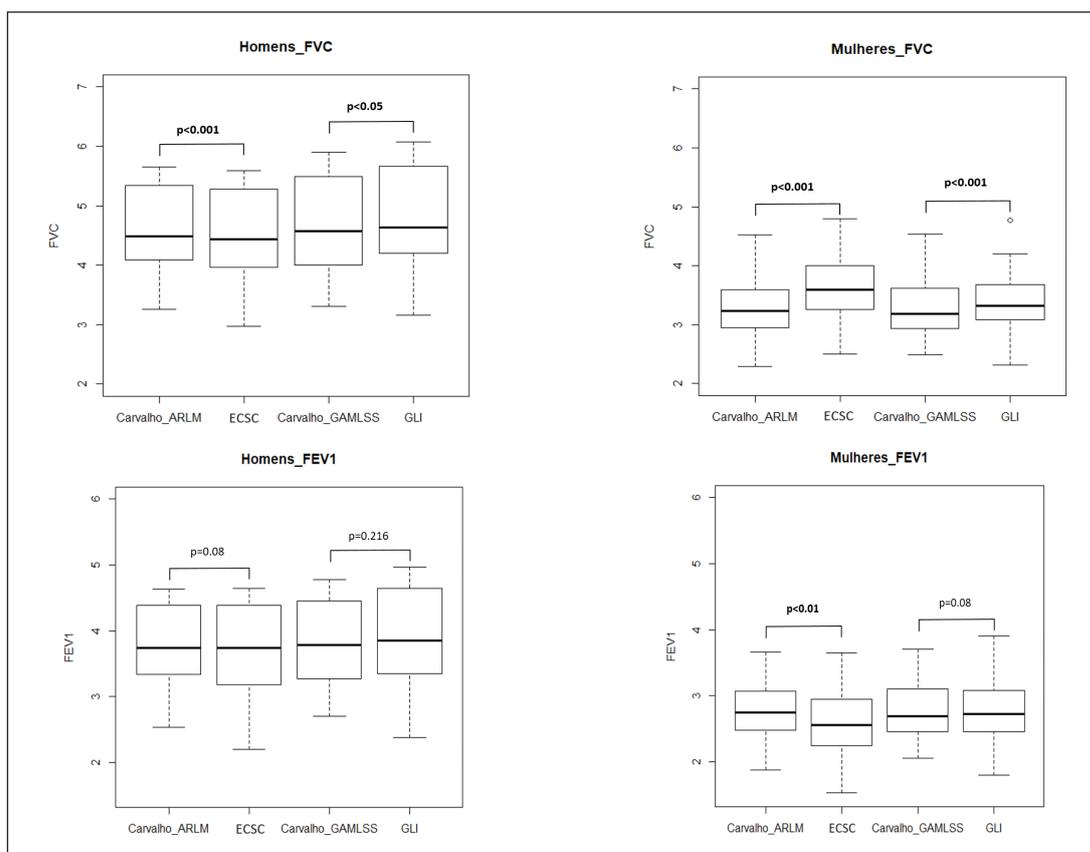
Parâmetros	Género	a <sub>0</sub>	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	b <sub>0</sub>	b <sub>1</sub>
FVC (L)	Homens	-8,376	2,143	-0,307	-6,909	1,172
	Mulheres	-8,761	2,181	-0,297	-3,160	0,229
FEV <sub>1</sub> (L)	Homens	-7,097	1,874	-0,334	-5,162	0,729
	Mulheres	-7,067	1,860	-0,361	-0,623	-0,395

Legenda: FVC = forced vital capacity; FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second.

**Comparação entre as equações de referência estimadas e referenciais já existentes (ECSC e GLI)**

As equações de referência estimadas para a FVC e FEV<sub>1</sub> no presente estudo (Carvalho\_ARLM) foram significativamente diferentes das equações da ECSC<sup>8</sup> para as mulheres e para a FVC nos homens. Também as equações estimadas no presente estudo (Carvalho\_GAMLSS) foram significativamente diferentes das equações de referência do GLI<sup>18</sup> para a FVC, em ambos os géneros (cf. Figura 1).

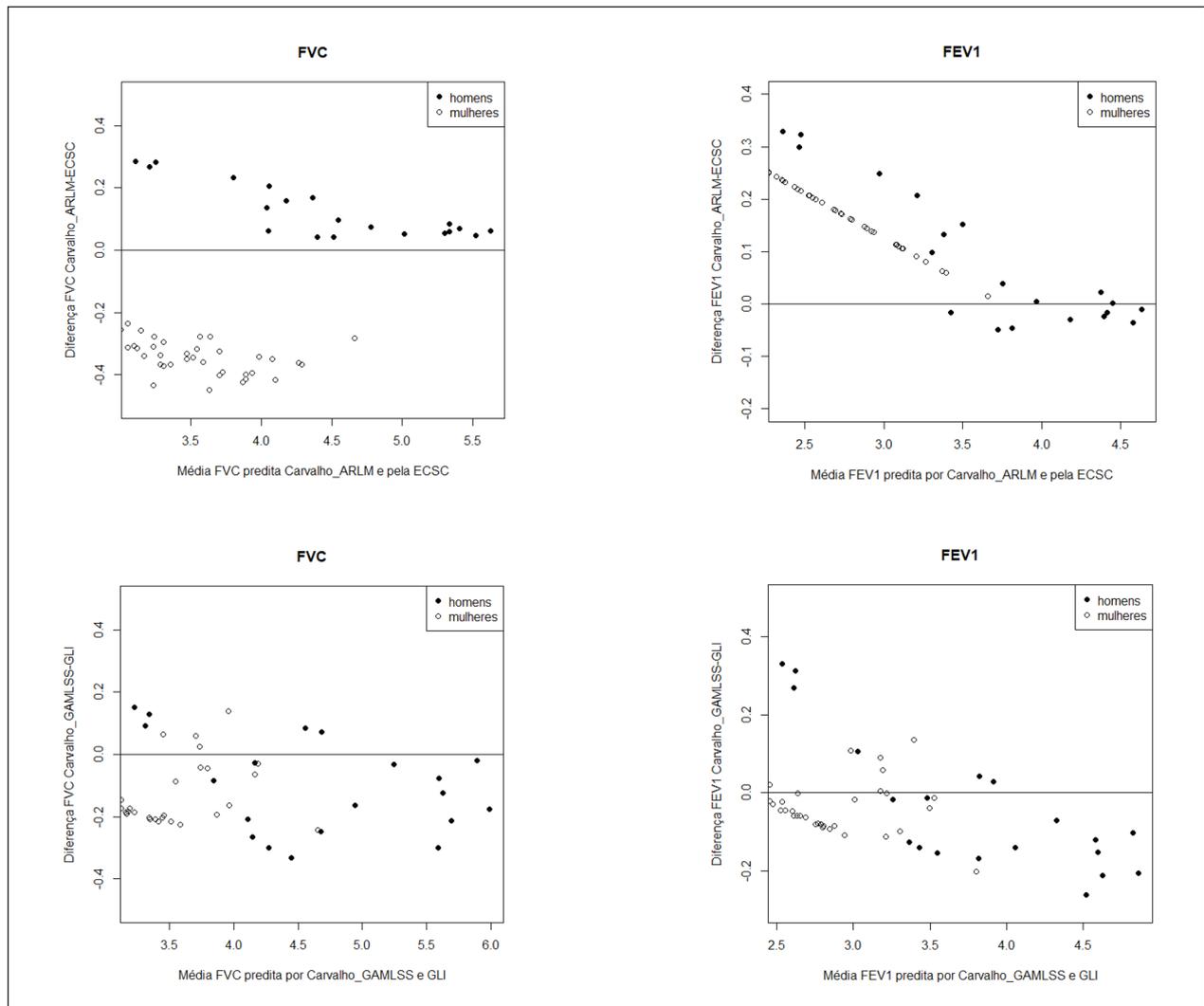
A partir dos gráficos de *Bland-Altman* é possível avaliar a concordância entre os valores previstos pelas equações estimadas neste trabalho e pela ECSC<sup>8</sup> e GLI<sup>18</sup>. No eixo dos Y está representada a diferença entre os valores obtidos pelas duas equações e, no eixo dos X, o valor médio dos valores estimados e previstos para cada indivíduo. Na Figura 2 pode



**Figura 1.** Diagramas em caixa mostram para a FVC e FEV<sub>1</sub> nos homens e mulheres a comparação entre Carvalho\_ARLM vs ECSC, Carvalho\_GAMLSS vs GLI e os respetivos valores-p obtidos pelo teste de Wilcoxon.

observar-se maior concordância entre as equações estimadas no presente estudo e as do GLI<sup>18</sup> para o parâmetro FVC, em ambos os gêneros. Quanto ao parâmetro FEV<sub>1</sub>, constata-se que as equações estimadas neste trabalho e as do GLI<sup>18</sup> revelam concordância apenas para o gênero feminino. Entre as equações estimadas no presente estudo e as da ECSC<sup>8</sup>, para ambos os parâmetros espirométricos, não existe concor-

dância. Em particular para o parâmetro FVC, a tendência é para a obtenção de valores mais elevados a partir das equações estimadas neste trabalho para os homens; no entanto, verifica-se o inverso para as mulheres. Quanto ao parâmetro FEV<sub>1</sub>, em ambos os gêneros o viés entre as duas equações (equações estimadas e ECSC) vai diminuindo à medida que a média aumenta.



**Figura 2.** Conjunto de gráficos *Bland-Altman* para FVC e FEV<sub>1</sub>.

## Discussão

Os resultados da presente investigação mostram diferenças significativas entre as equações estimadas neste estudo (Carvalho\_ARLM) e as equações da ECSC para a FVC e FEV<sub>1</sub> em indivíduos entre os 26 e 82 anos, residentes em Vila Franca de Xira, sobrevalorizando ou subvalorizando os valores estimados a partir de indivíduos «normais». Como aconteceu no presente estudo, também Brisman e seus colaboradores<sup>20</sup> concluíram que as equações da ECSC subestimaram os

valores da FVC e FEV<sub>1</sub> para a população sueca entre os 25 e 75 anos, em indivíduos normais e em ambos os gêneros. Esta inadequabilidade das equações da ECSC foi também evidenciada noutros estudos<sup>21-24</sup>, que também incluíam indivíduos mais velhos (entre os 70 os 80 anos).

A função respiratória é influenciada por uma série de fatores, como a variabilidade individual, comportamental e ambiental<sup>25</sup>. Poder-se-á apresentar, como hipótese, que os valores normais possam ter mudado nas últimas quatro

décadas, tornando desadaptados às populações os atuais referenciais mais antigos, como por exemplo o da ECSC. Esta hipótese pode justificar as diferenças encontradas no presente estudo em relação ao referencial da ECSC e a maior proximidade com o referencial do GLI – o que está de acordo com as orientações da ATS: de que dever-se-iam usar os valores de referência do GLI, publicados em 2012, porque parecem refletir melhor a «normalidade» das populações atuais. Também Langhammer e colaboradores<sup>26</sup> mostraram que para a população norueguesa, entre os 20 e os 90 anos, os valores previstos do GLI comparativamente aos da ECSC eram mais próximos dos valores de referência estimados para a população norueguesa. Os resultados do estudo mostraram ainda haver diferenças estatisticamente significativas entre os valores estimados para a FVC para ambos os gêneros e os valores previstos obtidos através dos referenciais da ECSC e GLI. Corroborando os resultados da presente investigação, também o estudo de Backman e colaboradores<sup>21</sup> mostrou existirem diferenças estatisticamente significativas entre os valores estimados para a FVC, sobretudo nas mulheres, e valores previstos obtidos a partir dos referenciais da ECSC e GLI. Perante estes resultados, talvez se possa admitir que existam diferenças entre os valores estimados para as populações locais, ou até mesmo para a população portuguesa, e os valores previstos resultantes de equações de referência habitualmente utilizadas.

Relativamente às características da presente amostra, e à semelhança do localizado noutros estudos,<sup>7,11,27-28</sup> a percentagem de homens foi relativamente pequena (31%). Esta diferença pode ser justificada pela exclusão de um maior número de homens por presença de história tabágica ou sintomatologia respiratória.

Na amostra do presente estudo, 5% ( $n=1$ ) dos homens e 29,5% ( $n=13$ ) das mulheres apresentam um IMC igual ou superior a 30kg/m<sup>2</sup>, ou seja, aumentado. No entanto, estudos anteriormente realizados<sup>9,28-30</sup> também incluíram nas suas amostras indivíduos com IMC igual ou superior a 30kg/m<sup>2</sup> para estimar equações de referência espirométricas. Sabe-se que o IMC pode alterar os volumes pulmonares, especialmente a capacidade residual funcional e o volume de reserva expiratório<sup>31</sup>. Em regra, os volumes pulmonares diminuem à medida que o peso corporal aumenta. No entanto, Kuster e colaboradores<sup>4</sup> avaliaram a influência do IMC na função respiratória num subconjunto da amostra (indivíduos com IMC igual ou superior a 30kg/m<sup>2</sup>) e demonstraram que o IMC igual ou superior a 30kg/m<sup>2</sup> não influencia os volumes pulmonares. Não havendo consenso sobre o efeito do aumento do IMC nos volumes pulmonares e pela importância que este parâmetro assume para o cálculo das equações de referência a partir de populações locais, considerou-se que seria pertinente considerar atentamente este índice em estudos futuros.

A presente investigação teve algumas limitações, nomeadamente o facto de a amostra ser reduzida.

## Conclusões

No presente estudo os valores locais foram subestimados ou sobrestimados significativamente pelos valores previstos

da ECSC e GLI. As equações estimadas neste estudo para a população de Vila Franca de Xira podem mostrar-se úteis para a validação de outras equações de referência, para o cálculo de um fator de correção a partir da equação de referência local ou até mesmo na sua utilização pontual para avaliação de valores espirométricos de difícil interpretação.

Apesar da reduzida dimensão da amostra, admite-se que os resultados reforçam a necessidade de estimar equações de referência locais para uma correta interpretação dos valores espirométricos obtidos na prática clínica. A longo prazo pretende-se dar continuidade a este estudo, replicando-o de modo a obter uma amostra de maior dimensão e de forma a permitir conclusões mais fiáveis.

## Referências bibliográficas

1. Macintyre NR. Spirometry for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2009;54(8):1050-7.
2. Dikshit MB, Raje S, Agrawal MJ. Lung functions with spirometry: an Indian perspective-II: on the vital capacity of Indians. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2005;49(3):257-70.
3. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.
4. Kuster SP, Kuster D, Schindler C, Rochat MK, Braun J, Held L, et al. Reference equations for lung function screening of healthy never-smoking adults aged 18–80 years. *Eur Respir J*. 2008;31(4):860-8.
5. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report: an official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463-72.
6. 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):1324-43.
7. 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):346-58.
8. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5-40.
9. Karrasch S, Flexeder C, Behr J, Holle R, Huber RM, Jörres RA, et al. Spirometric reference values for advanced age from a South German population. *Respiration*. 2013;85(3):210-9.
10. Koch B, Schäper C, Ewert R, Völzke H, Obst A, Friedrich N, et al. Lung function reference values in different German populations. *Respir Med*. 2011;105(3):352-62.
11. Kontakiotis T, Boutou AK, Ioannidis D, Papakosta D, Argyropoulou P. Spirometry values in a Greek population: is there an appropriate reference equation? *Respiration*. 2011;16(6):947-52.

12. Smolej Narancić N, Pavlović M, Zuskin E, Milicić J, Skarić-Jurić T, Barbalić M, et al. New reference equations for forced spirometry in elderly persons. *Respir Med.* 2009;103(4):621-8.
13. Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. *Respir Med.* 1998;92(3):401-7.
14. Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Antó JM, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J.* 1998;11(6):1354-62.
15. Pistelli F, Bottai M, Carrozzi L, Baldacci S, Simoni M, Di Pede F, et al. Reference equations for spirometry from a general population sample in central Italy. *Respir Med.* 2007;101(4):814-25.
16. 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.
17. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005;26(1):153-61.
18. 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):1324-43.
19. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat.* 2005;54(3):507-54.
20. Brisman J, Kim JL, Olin AC, Torén K, Bake B. Spirometric reference equations for Swedish adults. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2017;37(6):640-5.
21. 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.
22. 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(5):770-9.
23. Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J.* 2004;23(3):456-63.
24. Ratomaharo J, Linares Perdomo O, Collingridge DS, Andriamihaja R, Hegewald M, Jensen RL, et al. Spirometric reference values for Malagasy adults aged 18-73 years. *Eur Respir J.* 2015;45(4):1046-54.
25. Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, Cole TJ, Stocks J. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations. *Eur Respir J.* 2012;40(1):190-7.
26. Langhammer A, Johannessen A, Holmen TL, Melbye H, Stanojevic S, Lund MB, et al. Global Lung Function Initiative 2012 reference equations for spirometry in the Norwegian population. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1602-11.
27. 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(5):1117-22.
28. Zhang J, Hu X, Shan G. Spirometry reference values for population aged 7-80 years in China. *Respirology.* 2017;22(8):1630-6.
29. Rufino R, Costa CH, Lopes AJ, Maiworm AI, Maynard K, Silva LM, et al. Spirometry reference values in the Brazilian population. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(3):e5700.
30. Ward H, Cooper B, Miller MR. Validation of lung function prediction equations from patient survival data. *Eur Respir J.* 2012;39(5):1181-7.
31. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest.* 2006;130(3):827-33.

#### Conflito de interesses

Os autores declaram não ter quaisquer conflitos de interesse.

Artigo recebido em 13.09.2018 e aprovado em 05.03.2019.