
**PONTÍFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA
E SAÚDE DA CRIANÇA**

**VALIDAÇÃO DOS VALORES DE REFERÊNCIA MULTI-ÉTNICOS PARA
ESPIROMETRIA (GLI 2012) EM CRIANÇAS BRASILEIRAS**

PAULA CRISTINA VASCONCELLOS VIDAL

**Porto Alegre,
2012**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
DOUTORADO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**Validação dos Valores de Referência Multi-Étnicos para Espirometria
(GLI 2012) em Crianças Brasileiras**

Paula Cristina Vasconcellos Vidal

Dissertação de Doutorado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção de título de Doutora em Saúde da
Criança.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones

Porto Alegre, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA

V649v Vidal, Paula Cristina Vasconcellos

Validação dos valores de referência multi-étnicos para espirometria (GLI 2012) em crianças brasileiras / Paula Cristina Vasconcellos Vidal. Porto Alegre: PUCRS, 2012.

71 f.: graf. tab. Inclui artigo científico submetido à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Doutorado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. ESPIROMETRIA. 2. TAXA RESPIRATÓRIA/fisiologia. 3. VALORES DE REFERÊNCIA. 4. TESTES DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA. 5. ESTUDOS DE VALIDAÇÃO. 6. BRASIL/etnologia. 7. PRÉ-ESCOLAR. 8. CRIANÇA. 9. ESTUDOS MULTICÊNTRICOS. 10. EPIDEMIOLOGIA DESCRITIVA. 11. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Jones, Marcus Herbert. II. Título.

C.D.D. 616.24075
N.L.M. WF 141.5

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

Dedicatória

Aos meus avós pelo amor, criação e apoio aos estudos, aos meus pais por estarem sempre ao meu lado me incentivando, a minha dinda Mary por estender sempre a mão quando mais precisei. A minha família, pelo incentivo, apoio, compreensão e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que está sempre ao nosso lado, nos dando coragem para seguir em frente, perseverança por acreditar que tudo dará certo não importando as dificuldades que enfrentaremos ao longo de nosso caminho.

Aos amigos e vizinhos pela compreensão, incentivo e apoio nessa nova fase da minha vida.

Ao meu orientador Marcus Herbert Jones por seus ensinamentos, conselhos, dedicação, incentivo a pesquisa, pela sua compreensão nas horas mais difíceis e principalmente por sua amizade.

Ao grupo do Centro Infant pelo apoio e amizade construída nesses nove anos de convivência, em especial ao Dr Paulo Pitrez, Dr Renato Stein, Dr Leonardo A. Pinto por seus ensinamentos práticos e incentivo a fisioterapia, as residentes, Magali, Renata e Melânie pela amizade, a minha grande amiga Giovana Santos, confidente, *personal stylist*, a saudade já é imensa pois você sempre fará parte da minha vida, nunca se esqueça disto. A todos os integrantes do grupo de pesquisa.

Aos meus colegas e professores da pós-graduação, pelos momentos compartilhados, trocas de experiências, em especial ao meu amigo João Paulo (dupla dinâmica da função pulmonar) obrigada por tudo. A minha colega Lucien que mesmo longe está sempre presente na minha vida.

Aos bolsistas de iniciação científica, Marcos Mattos, Suellen Goecks e Priscila Gonçalves pelo apoio.

Aos meus alunos e colegas de docência pela compreensão e a diretora da URI Campus SLG pela oportunidade e confiança ao meu trabalho.

A secretaria do programa de pós-graduação, Carla Rothmann pelas dicas, ajudas, conselhos e formatação deste trabalho.

Ao CNPQ pelo auxílio pesquisa, a SBPT e Astrazeneca apoio financeiro fundamental para a realização deste estudo.

Ao grupo de pesquisa de Função Pulmonar em Crianças pela dedicação e apoio e as escolas, diretoras e alunos por tornaram este estudo possível.

RESUMO

OBJETIVOS: Obter espirometrias em uma amostra representativa de crianças brasileiras saudáveis do ponto de vista respiratório de três a 12 anos de idade e testar a validade dos valores de referência multi-étnicos para espirometria na faixa etária dos três a 12 anos propostas por *Global Lung Initiative* (GLI) 2012 em nossa população.

MATERIAL E MÉTODOS: Estudo transversal e multicêntrico de crianças brasileiras em três regiões do Brasil. Os dados foram coletados entre os anos de 2010 e 2012. Utilizamos o cálculo do escore Z de cada indivíduo pelo *software Global Lung Initiative*.

RESULTADOS: Espirometria foi obtida satisfatoriamente em 456 crianças com idade entre três e 12 anos de idade (45,8% sexo masculino) sendo 70% da raça branca, com a colaboração de 10 centros brasileiros. Das cinco variáveis analisadas, apenas o VEF₁ apresentou média acima de 0,5 sugerindo uma discordância leve com a GLI 2012.

CONCLUSÃO: Em resumo, os dados coletados em 10 centros colaboradores sugerem que a equação GLI 2012 pode ser usada em crianças brasileiras de três a 12 anos de idade.

Palavras-Chave: Espirometria, Valores de Referência, Crianças.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To obtain spirometry in a representative sample of healthy Brazilian children's respiratory point of view of 3 to 12 years of age and test the validity of the multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 years age range proposed by Global Lung Initiative (GLI) 2012 in our population.

METHODS: Multicenter cross-sectional study of Brazilian children in 3 regions of Brazil. Data were collected between 2010 and 2012. We use the calculation of Z-scores of each individual software by Global Lung Initiative.

RESULTS: Spirometry was obtained satisfactorily in 456 children aged between three and 12 years (45.8% male) and 70% were white, with the collaboration of 10 Brazilian centers. Of the 5 variables, only FEV₁ had a mean above 0.5 suggesting a slight disagreement with the GLI 2012.

CONCLUSION: In summary, the data collected in 10 collaborating centers suggest that equation GLI 2012 can be used in Brazilian children aged 3 to 12 years of age.

Keywords: spirometry, reference values, childrens.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO III

Figura 1. Fluxograma do estudo.....	45
Figura 2 A. Apresentamos CVF versus estatura em ambos os sexos das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012.	47
Figura 2 B. Apresentamos VEF ₁ versus estatura em ambos os sexos das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012.	48
Figura 2 C. Apresentamos FEF _{25-75%} versus estatura em ambos os sexos das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012.....	49
Figura 3A. Distribuição linear do VEF ₁ em relação à estatura dos diferentes tipos de raça da amostra do estudo.....	51
Figura 3B. Distribuição linear do CVF em relação à estatura dos diferentes tipos de raça da amostra do estudo	52

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1. Resumo da metodologia usada para gerar equações de referência em crianças pré-escolares.	28
Tabela 2. Equações de referências dos estudos revisados.	29

CAPÍTULO III

Tabela 1. Qualidade das manobras expiração forçada (MEF).	41
Tabela 2. Lista de Centros Participantes do Estudo.	43
Tabela 3. Características demográficas da população do estudo separadas por faixa etária.	46
Tabela 4. Variáveis espirométricas comparadas à equação internacional GLI 2012.	50

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS	American Thoracic Society (Sociedade Americana Torácica)
ERS	European Respiratory Society (Sociedade Respiratória Européia)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
GLI	Global Lung Initiative
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
MEF	Manobra expiração forçada
CVF	Capacidade vital forçada
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF₁/CVF	Índice de tiffenau
VEF_{0,5}	Volume expiratório forçado em meio segundo
VEF_{0,75}	Volume expiratório forçado 0,75 segundos
FEF_{50%}	Fluxo expiratório forçado em 50% da CVF
FEF_{75%}	Fluxo expiratório forçado em 75% da CVF
FEF_{25-75%}	Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF
PFE	Pico de fluxo expiratório
TEF	Tempo expiratório forçado
V_{EXT}	Volume retra-extrapolado
g	Gramas
mm	Milímetros
N	amostra
%	porcentagem

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	11
1.1 INTRODUÇÃO	11
1.2 JUSTIFICATIVA	14
1.3 OBJETIVO	15
1.3.1 Objetivo Geral.....	15
1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
CAPÍTULO II	18
2.1 ARTIGO DE REVISÃO.....	18
CAPÍTULO III	33
3.1 ARTIGO ORIGINAL	33
CAPÍTULO IV	59
4.1 CONCLUSÃO	59
ANEXOS	60
ANEXO 1 - Termo de Consentimento informado.....	61
ANEXO 2 - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.....	62
ANEXO 3 - Questionário de Doenças Respiratórias.....	63
ANEXO 4 - Ficha de Coleta de Dados	64
APÊNDICES	65

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUÇÃO

Na avaliação respiratória de crianças acima de seis anos e adultos, a espirometria tem um papel importante devido a sua simplicidade e baixo custo aliadas a uma boa reprodutibilidade. A espirometria também é intensamente utilizada em pesquisa, sendo o desfecho laboratorial mais comum em estudos de doenças respiratórias.

Idealmente, a interpretação da espirometria deve ser feita por comparação com valores de referência. Existem dezenas de equações de referência em uso na atualidade e muitas estão incluídas nos equipamentos de função pulmonar. No entanto, diferenças raciais, socioeconômicas, de gênero, de aparelhagem e de técnica de aplicação da espirometria, afetam a acurácia da interpretação, particularmente quando os resultados de um indivíduo são comparados com os valores previstos de outro grupo étnico. (1) Além disso, os aspectos sócio-econômicos e ambientais podem acentuar estas discrepâncias, pois condições precárias de habitação e de higiene acabam acarretando uma exposição maior às infecções, que por sua vez interferem no desenvolvimento da função pulmonar. Estas observações são importantes e reforçam a ideia de que as diferenças étnico-sociais são relevantes.

Em crianças, devido à necessidade de cooperação por parte do paciente, a aplicação da espirometria em menores de seis anos é ainda restrita. (2) A ausência de valores de referência para crianças brasileiras abaixo de seis anos também limita sua inclusão em estudos clínicos. Nos últimos 10 anos houve uma atenção especial a este tópico na literatura internacional com publicação de artigos validando o uso da espirometria na faixa etária de três a seis anos de idade, pela demonstração de limitação de fluxo e reprodutibilidade. (3, 4) Posteriormente, foram publicados os

valores de referência para crianças caucasianas americanas. (5-7) A esta publicação seguiram-se vários artigos apresentando as equações para diversas raças e etnias. (7-13) Entretanto, até poucos anos ainda persistiam dúvidas sobre a metodologia a ser aplicada em crianças pré-escolares, particularmente o tempo de expiração, o volume de retro-extrapolação tolerado e a terminação precoce da expiração, com queda abrupta do fluxo. (14)

Para atender esta lacuna, a *ATS/ERS* publicou um *Guidelines* de função pulmonar em pré-escolares. (15) Nesta revisão, os aspectos controversos foram clarificados e critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade mais flexíveis foram propostos.

Já existem alguns trabalhos realizados no Brasil de excelente qualidade, entretanto limitados a crianças acima de seis anos de idade. (16, 17) Assim é preciso estender as equações de valores previstos brasileiras para crianças entre três e 12 anos de idade, mantendo a representatividade das diferentes etnias que compõe a nossa população.

No ano de 2009 *The Asthma UK Collaborative Initiative* publicou valores de referência de crianças caucasianas saudáveis entre três e sete anos de idade por meio de uma compilação de dados de 11 países, incluindo o Brasil, totalizando 3.777 espirometrias, sendo 1.851 de crianças menores de cinco anos. Este estudo salientou a importância de desenvolver equações multinacionais para representar a população mundial. Recentemente foi publicado valores de referência multi-étnicos para espirometria na faixa etária de três a 95 anos com a formação do grupo *Global Lung Function Initiative* conhecido como GLI 2012. A proposta deste grupo foi reunir 80.140 espirometrias de 33 países enfatizando as diferenças de origens étnicas ou de grupos geográficos, sendo que na revisão dos dados determinou-se a exclusão de exames que faltavam algum dado da característica da amostra ou metodologia aplicada e dos resultados extremos (“*outliers*”), como a Cidade do México que acabou tendo todos seus exames excluídos da análise devido a apresentar altos valores previstos e por não se encaixarem nos grupos. Os dados 74.187 indivíduos (26 países) foram divididos em quatro grupos: caucasianos (57.395 indivíduos), africano-americano (3.545 indivíduos), nordeste da Ásia (4.992 indivíduos) e sudeste da Ásia (8.255) com uma amplitude de idade entre dois anos e meio a 95 anos.

Destes mil e dezessete crianças menores de cinco anos de idade, 17.510 entre cinco e 10 anos de idade.

Assim, este estudo pretende contribuir na obtenção de espirometrias de crianças brasileiras saudáveis em idade pré-escolar e escolar para incentivar a pesquisa científica especialmente na faixa etária pré-escolar pouco estudada em nosso país. Além disso, tais mensurações podem auxiliar no diagnóstico, melhor conduta e controle das doenças respiratórias.

Desta forma, essa dissertação está organizada em quatro capítulos. O capítulo I apresenta a introdução ao tema e os objetivos do estudo. O capítulo II trata-se de uma revisão sobre a realização da espirometria na faixa etária pré-escolar. O capítulo III apresenta o artigo original da pesquisa intitulado “Valores de referência de espirometria para crianças brasileiras”. Finalmente, o capítulo IV lista as conclusões deste estudo.

1.2 JUSTIFICATIVA

Os testes de função pulmonar são importantes para o diagnóstico e manejo das doenças respiratórias. Cada exame utiliza equações de referências para sua correta interpretação, mas isso dependerá da característica da amostra, tipos de equipamentos, protocolos para não haver erros na subestimação ou superestimação da função pulmonar.

Já existem alguns trabalhos realizados no Brasil com o objetivo de gerar valores de referência, entretanto limitados a crianças acima de seis anos de idade e coletados apenas em uma cidade não representando as diferentes etnias que compõe nossa população e há mais de 20 anos. (18, 19) Os aparelhos, as mensurações, as características da população mudam com o passar dos anos tendo uma necessidade de atualizar os dados de referência. (20)

A proposta por GLI 2012 foi promover uma equação internacional multi-étnica com uma amplitude de idade entre três e 95 anos de idade para ser representativa nas populações de diferentes países.

Portanto nosso objetivo é comparar os valores de referência de espirometria das crianças brasileiras com a equação internacional GLI 2012 para verificar a utilização desta equação para nossa população promovendo a realização de estudos funcionais em doenças respiratórias, aumentando a qualidade e validade dos estudos nacionais.

1.3 OBJETIVO

1.3.1 Objetivo Geral

Obter espirometrias em uma amostra representativa de crianças brasileiras saudáveis do ponto de vista respiratório de três a 12 anos de idade e testar a validade da equação de referência multi-étnica para espirometria na faixa etária dos três anos a 95 anos propostas por *The Global Lung Initiative (GLI) 2012* em nossa população.

1.4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Subbarao P, Lebecque P, Corey M, Coates AL. Comparison of spirometric reference values. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Jun;37(6):515-22. PubMed PMID: 15114552. eng.
 2. Stocks J. Clinical implications of pulmonary function testing in preschool children. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S26-9. PubMed PMID: 16798586. eng.
 3. Jones MH, Davis SD, Grant D, Christoph K, Kisling J, Tepper RS. Forced expiratory maneuvers in very young children. Assessment of flow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):791-5. PubMed PMID: 10051252. eng.
 4. Marostica PJ, Weist AD, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J, et al. Spirometry in 3- to 6-year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul;166(1):67-71. PubMed PMID: 12091173. eng.
 5. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):619-23. PubMed PMID: 11254514. eng.
 6. Zapletal A, Chalupová J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol*. 2003 Mar;35(3):200-7. PubMed PMID: 12567388. eng.
 7. Pesant C, Santschi M, Praud JP, Geoffroy M, Niyonsenga T, Vlachos-Mayer H. Spirometric pulmonary function in 3- to 5-year-old children. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Mar;42(3):263-71. PubMed PMID: 17245732. eng.
 8. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax*. 2002 Dec;57(12):1021-7. PubMed PMID: 12454295. Pubmed Central PMCID: PMC1758804. eng.
 9. Sylvester KP, Milligan P, Patey RA, Rafferty GF, Greenough A. Lung volumes in healthy Afro-Caribbean children aged 4-17 years. *Pediatr Pulmonol*. 2005 Aug;40(2):109-12. PubMed PMID: 15965901. eng.
 10. Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP, Migliore E, Carena C, Bignamini E, et al. Reference values of Forced Expiratory Volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Respir Res*. 2007;8:14. PubMed PMID: 17316433. Pubmed Central PMCID: PMC1810252. eng.
 11. Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y, et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and "asthmatic" preschool children. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1146-55. PubMed PMID: 16162700. eng.
-

12. Jeng MJ, Chang HL, Tsai MC, Tsao PC, Yang CF, Lee YS, et al. Spirometric pulmonary function parameters of healthy Chinese children aged 3-6 years in Taiwan. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Jul;44(7):676-82. PubMed PMID: 19517562. eng.
 13. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. [Forced spirometry in healthy preschool children]. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Jan;70(1):3-11. PubMed PMID: 19174113. spa.
 14. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 May;169(10):1152-9. PubMed PMID: 15028561. eng.
 15. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, 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 Jun;175(12):1304-45. PubMed PMID: 17545458. eng.
 16. Mallozi M. Valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1995.
 17. Torres LAG. Valores de referência de função pulmonar em crianças de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 1992.
 18. Mallozi MC. Valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1995.
 19. Torres LA. Valores de referência de função pulmonar em crianças de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 1992.
 20. 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 Sep;180(6):547-52. PubMed PMID: 19574442. eng.
-

CAPÍTULO II

2.1 ARTIGO DE REVISÃO

Título: Espirometria para crianças pré-escolares: uma revisão da literatura.

Autores: Paula Cristina Vasconcellos Vidal e Marcus Herbert Jones

Resumo

Objetivo: Analisar por meio de revisão da literatura, publicações sobre espirometria para crianças na faixa etária pré-escolar (três a cinco anos de idade) analisando frequência de sucesso, os critérios metodológicos e geração de valores de referência nessa faixa etária.

Fonte de dados: Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: *Pubmed* e *SciELO*. Foram selecionados estudos publicados entre os anos de 2000 a 2012, utilizando os termos em português e inglês: testes de função pulmonar (*lung function test*), valor de referência (*reference values*), espirometria (*spirometry*). Os resultados foram divididos em categorias: características da amostra, local da coleta dos dados, frequência de sucesso, metodologia aplicada e interpretação dos resultados.

Síntese dos dados: Localizamos 138 publicações relacionadas ao tema. Incluímos na análise dez publicações sobre geração de equações de referência para crianças pré-escolares, sendo dois estudos multicêntricos. Cento e vinte e oito publicações foram excluídas: 35 publicações de espirometria em pacientes crônicos, como a asma; 32 publicações sobre valores de referência de outros testes de função pulmonar; 18 publicações relacionadas à faixa etária pré-escolar, porém não era sobre geração de valores de referência, 19 não se aplica ao tema e 21 publicações sobre valores de referência para escolares, uma publicação sobre comparação dados de espirometria local com a equação internacional e duas publicações sobre uma compilação de dados internacionais para gerar uma equação internacional de espirometria.

Conclusões: Espirometria é uma ferramenta útil na avaliação da função pulmonar de crianças na faixa etária pré-escolar aplicando os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade mais flexíveis e uma adequada metodologia para geração de valores de normalidade para esta faixa etária.

Palavras-Chave: Teste de Função Pulmonar; Espirometria; Valores de Referências

Abstract

Objective: To analyze by literature review, publications on spirometry for preschool children (3-5 years old) analyzing the frequency of success, the methodological criteria and generation of reference values in this age group.

Data source: The searches were performed in the following databases: PubMed and SciELO. We have selected studies published from 2000 to 2012, using the terms in Portuguese and English: lung function test (teste de função pulmonar), reference value (valor de referência), spirometry (espirometria). The results were divided into categories: sample characteristics, location of data collection, frequency of success, methodology and interpretation of results.

Data synthesis: We located 138 publications related to the theme. Included in the analysis 10 publications of reference equations for preschool children, two multicenter studies. One hundred and twenty-eight publications were excluded: 35 publications of spirometry in chronic disease such as asthma, 32 publications on reference values of other lung function tests, 18 publications related to the preschool age group, but was not about reference values, 19 does not apply to the subject and 21 publications on reference values for school, one publication on spirometry data comparison site with equation and two international publications on a compilation of international data to generate an equation of international spirometry.

Conclusions: Spirometry is a useful tool in the evaluation of pulmonary function in children aged preschool applying the criteria for acceptability and reproducibility more flexible and appropriate methodology for generating normal values for this age group.

Keywords: Lung Function Test, Spirometry, References Values

Introdução

Os testes de função pulmonar em pediatria são úteis para compreensão da fisiologia respiratória, para estudos epidemiológicos, de investigação clínica, avaliação e manejo das doenças respiratórias crônicas, como a asma. Avaliar a função pulmonar desde a infância até a fase adulta permite verificar o crescimento e desenvolvimento pulmonar. (1-3) A espirometria é medida por manobras de expiração rápida tendo como objetivo avaliar o fluxo aéreo e identificar a presença e gravidade das doenças pulmonares. (4)

Este exame é de fácil execução em adultos e crianças maiores de seis anos, porém em crianças na faixa etária pré-escolar representam um dos maiores desafios, devido a períodos de curta atenção, fácil distração, dificuldade de compreensão, de cooperação e até mesmo de coordenação motora durante as manobras de expiração forçada, como a expiração rápida e prolongada, início da expiração sem hesitação e término precoce. (3, 5, 6)

Os laboratórios de função pulmonar devem oferecer um ambiente amigável e seguro para a população pediátrica constituída por técnicos treinados que gostem de crianças, além da paciência e o conhecimento de suas limitações. (7) Os equipamentos devem possuir softwares adequados e adaptados para incentivar a criança durante a manobra de expiração forçada para facilitar e prolongar sua expiração. (8) O estado emocional e o estágio de desenvolvimento da criança são importantes determinantes de sucesso do teste espirométrico. (7)

Os primeiros estudos que utilizaram o método de espirometria na população de crianças pré-escolares objetivaram avaliar a viabilidade e geração de valores de referência aplicando os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade para adultos (9-12). No entanto Aurora em 2004 (6) sugeriu novos critérios para esta população. Estes critérios foram analisados e publicados pela *ATS/ERS 2007* (7) sobre a realização de testes de função pulmonar para a população pré-escolar, sendo a espirometria um dos testes abordados com critérios de aceitabilidade reprodutibilidade mais flexíveis.

Nos últimos 10 anos vêm crescendo o número de publicações de espirometria para a população pré-escolar. (9, 12-17), porém os estudos nacionais para esta população são escassos.

Esta revisão tem como objetivo avaliar a metodologia e a geração de equações de referência para a população pré-escola com o intuito de incentivar grandes centros brasileiros a prática de provas de função pulmonar nesta faixa etária.

Métodos

O estudo consistiu em uma revisão da literatura nacional e internacional. A seleção das referências para o presente estudo foi realizada por pesquisa eletrônica nas bases de dados *Pubmed* e *SciElo*. Os termos em português e inglês: testes de função pulmonar (*lung function test*), valor de referência (*reference values*), espirometria (*spirometry*) foram utilizados na busca. Nesse sentido, para obtenção de resultados mais específicos e objetivos foram utilizados filtros de idade: idade pré-escolar e escolar e publicações nos últimos 12 anos. Para fins de obter outras publicações relevantes sobre o tema foram realizados também uma busca detalhada das referências utilizadas pelos artigos selecionados no presente estudo.

Foram incluídas nesta revisão apenas as publicações que geraram valores de referência para crianças na faixa etária pré-escolar ou que incluíram esta faixa na equação de referência. Os critérios de exclusão foram: artigos sem resumo, carta ao editor, artigos de revisão ou sobre valores de referência para crianças acima de seis anos de idade, espirometria em crianças com doença respiratória, geração de valores de referência de outros testes de função pulmonar aplicáveis a crianças pré-escolares sem ser a espirometria (pletismografia, medida de resistência das vias aéreas, técnica de difusão, medida do óxido nítrico exalado, etc).

Após a seleção dos estudos, conforme os critérios previamente descritos realizamos uma leitura crítica dos mesmos, buscando sistematizar a descrição da metodologia para geração dos valores de referência de espirometria para pré-escolares, como a características da amostra, coleta dos dados e as equações de referência.

Resultados e Discussão

As estratégias de busca adotadas localizaram 138 publicações relacionadas ao tema. Destas foram excluídas: 35 publicações de espirometria em pacientes crônicos; 32 publicações sobre valores de referência de outros testes de função pulmonar; 18 publicações relacionadas à faixa etária pré-escolar por não abordarem a geração de valores de referência, 19 não se aplicava ao tema e 21 publicações sobre valores de referência para escolares, uma publicação sobre comparação dados de espirometria local com a equação internacional e duas publicações sobre uma compilação de dados internacionais para gerar uma equação internacional de espirometria. No final da revisão de leitura dos resumos, identificamos dez publicações sobre geração de equações de referência para crianças pré-escolares, sendo dois estudos multicêntricos. A descrição metodológica dos estudos para gerar equações de referência para a faixa etária pré-escolar está descrita na tabela 1.

Características da Amostra

Os estudos sobre geração de valores de referência avaliaram crianças sem experiência prévia com espirometria com objetivo secundário de verificar a viabilidade do exame nesta faixa etária. (8, 14, 17) A frequência de sucesso independente da experiência prévia ou não variou entre 71% a 92% sendo a idade maior que três anos determinante do sucesso na realização das manobras de expiração forçada. Isso explica o fato de que o estudo de menor índice de sucesso (71%) (8) tinha crianças a partir de dois anos de idade na sua amostra e o maior índice de sucesso (92%) foi no estudo com maior variabilidade na faixa etária e menor número de crianças pré-escolares. (18)

Muitos estudos relataram que a idade da criança determina o sucesso na aceitabilidade e reprodutibilidade das manobras espirométricas e que a idade de três anos possui redução significativa do sucesso em relação às crianças maiores. (9, 14, 15, 19) Zapletal (2003) (12) correlaciona o sucesso com a idade e a estatura elevada, ou seja, quanto maior e mais velha for a criança mais chance de se obter sucesso na espirometria. Os autores indicam a falta de compreensão e a terminação

precoce como rejeição das curvas nesta faixa etária, problema observado em muitos estudos com pré-escolares devido à imaturação psicomotora.

Devido isso, a *ATS/ERS 2007* (7) estipulou critérios mais flexíveis em relação às curvas com expiração incompletas permitindo a validação de curvas com expiração maior que meio segundo. Um estudo realizado por Burity (2011) (20) verificou que a aplicação de critérios mais rígidos como *ATS 1994* (21), 34% das crianças pré-escolares conseguiu sucesso na espirometria, com a utilização de critérios mais flexíveis propostos pela *ATS/ERS 2007* (7) esse índice aumentou para 46%, entretanto se considerarmos um tempo expiratório precoce com fluxo maior do que 10% do PFE a partir de uma expiração maior que meio segundo o sucesso aumenta para 74%.

Na maioria dos estudos a seleção da amostra de crianças saudáveis foi por questionário respiratório padronizado e previamente validado, como o *ATS-DLD-78* e avaliação médica. Os critérios de exclusão variaram conforme os estudos e estão descritos na tabela 1. As crianças com exposição à infecção respiratória das vias aéreas superiores e/ou inferiores nas últimas duas ou seis semanas foram excluídas da análise final dos estudos revisados. A exposição à poluição ambiental foi citada em apenas um estudo como medida de comparação entre grupos e não como critério de exclusão (14).

Metodologia aplicada

Os estudos revisados não relatam cálculo amostral e apresentam dados regionais coletados em apenas uma única cidade exceto o realizado por Pèrez-Yarza (13). Na maioria a amostra é limitada variando de 109 a 960 sujeitos, sendo que apenas 50% da amostra são compostas de crianças menores de cinco anos. (8, 14, 19)

Em relação à coleta dos dados, a maioria das crianças coletadas realizou espirometria no ambiente escolar, exceto dois estudos que realizaram a coleta no laboratório de função pulmonar (12, 13), um em clínica médica (22) e outro que optou por um laboratório móvel. (18)

A mensuração antropométrica, de peso e estatura em pé foram realizados com a criança descalça e com poucas roupas, duas medidas iguais eram necessárias para validação. Alguns estudos utilizaram o IMC como critério de exclusão, crianças abaixo do 5º percentil (desnutridas) e acima 95º percentil (obesas).

A maioria dos estudos seguiram as recomendações da *ATS* sobre a calibração dos espirômetros com execução diariamente antes dos exames, preferencialmente no local da coleta dos dados e resultados corrigidos para BTPS conforme recomendação da *ATS* 2005 (23)

A espirometria foi realizada por técnicos previamente treinados, com experiência prévia em função pulmonar, preferencialmente com crianças. Muitos estudos optaram pela explanação da técnica, outros realizaram treinamento prévio com as crianças distribuídas em pequenos grupos ou individualmente, o incentivo de animação foi utilizado na maioria dos estudos com objetivo de compreensão da técnica e prolongamento do tempo expiratório. Todos os estudos realizaram o exame na postura em pé com exceção de três estudos (9, 18, 22) que optou pela postura sentada das crianças. Alguns estudos optaram pelo uso do clipe nasal, porém Chavasse et al (24) comprovou que o uso ou do clipe nasal não interfere na mensuração dos parâmetros espirométricos. A duração do exame foi de aproximadamente 15 minutos, poucos citaram número de manobras como na metodologia adotada para a faixa etária escolar.

Estudos publicados até 2007 adotaram os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade aplicáveis para adultos: três ou duas manobras aceitáveis com reprodutibilidade de até 5% de variação da CVF e VEF₁. (8, 9, 15, 17) Nystad et al (2002) (9) publicou novos critérios para esta faixa etária, reforçados com o estudo de Paul Aurora (2004) (6) sugerindo critérios mais flexíveis para crianças menores de seis anos, como a variação da CVF e VEF₁ de 10% ou 200 ml e tempo expiratório maior que meio segundo. Os resultados destes estudos foram utilizados na redação das diretrizes para teste de função pulmonar específico para a população pré-escolar da *ATS/ERS* em 2007 sendo a espirometria um dos exames descritos neste consenso. (7)

A partir deste ano estudos com pré-escolares relatavam o sucesso na reprodutibilidade considerando a variação de 5%, entre 5-10% e 10% da CVF e

VEF₁. (13, 14, 19) Porém iniciaram as controvérsias em relação à reprodutibilidade do VEF_{0,75} e VEF_{0,5} caso a criança não conseguisse expirar por mais de um segundo. O sucesso no VEF₁ variou entre 68% e 84% (9, 14, 15) Nas crianças pré-escolares o esvaziamento pulmonar ocorre mais rapidamente do que nas crianças maiores e adultos. Nessa faixa etária, a expiração talvez seja completa em menos de um segundo fazendo o uso dos parâmetros VEF_{0,75} e VEF_{0,5} da CVF serem válidos para detectar função pulmonar anormal nessa faixa etária. (13, 15, 25)

Piccioni et al (2007) relatou em seu estudo que uso do VEF_{0,5} como proposta clínica não é suficiente, porém o VEF_{0,75} pode ser usado com segurança em estudos epidemiológicos nos quais necessitem desse parâmetro na comparação dos resultados de diferentes faixas etárias.

Valores de referência

Muitas equações de referências foram limitadas a raça caucasiana devido à origem dos dados serem na Europa e região Norte da América. As diferenças raciais em crianças maiores e nos adultos já estão bem estabelecidas e devido ao número pouco expressivo de crianças não caucasianas estas acabam sendo excluídas da análise final dos dados. Nenhum estudo revisado citou avaliação de diferentes grupos étnicos na geração dos valores de referências.

Os modelos de regressão foram aplicados nas equações de referência para análise dos dados, como o de regressão linear, exponencial e *power* apresentando mudanças na correlação da função pulmonar com aumento tamanho corporal (estatura, peso e idade). A regressão linear foi a mais utilizada (50%) mostrando que a função pulmonar aumenta conforme o aumento da estatura, que foi a melhor variável para correlação com todos os parâmetros de função pulmonar, sendo um forte preditor isolado ou em conjunto com outras variáveis, como idade, gênero e peso corporal como descrito na tabela 2. Três estudos geraram equações com transformação logarítmica dos parâmetros de função pulmonar e estatura por apresentar melhor correlação. Idade e peso corporal foram considerados preditores independentes em dois estudos e idade e gênero em outros dois associados à estatura em uma análise multivariada.

Considerações Finais

Estudos de espirometria em crianças pré-escolares saudáveis são importantes para conhecimento do crescimento e desenvolvimento pulmonar sendo essencial para o manejo das doenças respiratórias. A maioria dos estudos mostraram a viabilidade e importância de se realizar espirometria nesta faixa etária, porém deve-se ter o cuidado em relação às características da amostra e metodologia aplicada, aplicação correta dos métodos estatísticos e dos métodos para o desenvolvimento das equações de referência para aumentar a utilidade clínica. Esta revisão pode incentivar futuro estudos nacionais com esta população para determinar valores de normalidade para as crianças brasileiras.

Tabela 1. Resumo da metodologia usada para gerar equações de referência em crianças pré-escolares.

Referência	País, Ano	N	Idade	Estatura Média ± DP (mín-máx cm)	N (%) < 5 anos	Manobras Aceitáveis (%)	Local seleção amostra	Crítérios Exclusão	Equipamento Parâmetros
Eigen et al (17)	EUA, 2001	259	3-6	108,4 ± 7,8	NR	83	Creches	IR, PMT, DC, hosp, problemas torácicos	Cybermedics Moose & Collins CVF, VEF ₁ , PFE, FEF ₂₅₋₇₅
Nystad et al (9)	Noruega, 2002	630	3-6	109,2	344 (57%)	92	Creches	Sinais IR	Jaeger Master Screen CVF, VEF ₁ , VEF _{0,5} , PFE
Zapletal (12)	República Checa, 2003	279	3-6	114,2 ± 7,3 (90-130)	55 (32%)	62	LFP	Sinais IR	ZAN 100 CVF, VEF ₁ , PFE, MEF ₇₅ , MEF ₅₀ , MEF ₂₅ , A _{EX}
Golshan (22)	Oriente Médio, 2003	4.746	5-20	146,25 ± 17,4 (93-174)	NR	91	Clínica médica	Doença respiratória, fumo ativo, doença cardiopulmonar, deformidade torácica	Cybermedics Moose CVF, VEF ₁ , VEF _{1/2} /CVF, PFE, FEF ₂₅ , FEF ₅₀ , FEF ₇₅ , FEF ₂₅₋₇₅
Vilozni et al (8)	Israel, 2005	109	2-6	106 (85-126)	56 (55%)	71	Creches	Asma, O ₂ , VMI, BQLITE, rinite, DA, PMT, IR, fumo passivo	ZAN 100 CVF, VEF ₁ , VEF _{0,5} , PFE, FEF ₇₅ , FEF ₂₅ , FEF ₂₅₋₇₅
Pesant et al (15)	Canada, 2006	164	3-5	107,6 ± 6,2	98 (60%)	78	Creches	PMT, sinais IR, asma, DPOC, doença crônica e RM	Jaeger Master Scope CVF, VEF ₁ , VBE, VEF _{0,5} , VEF _{0,75} , PFE, TEF, FEF ₇₅ , A _{EX} FEF ₂₅ , FEF ₂₅₋₇₅
Piccioni (14)	Itália, 2007	960	3-6	111,3 ± 6,2	483 (50%)	84	Creches	Asma, sintomas respiratórios, rinite, deformidades esqueléticas, FR, doença pulmonar	Jaeger Master Scope CVF, VEF ₁ , VEF _{0,75} , VEF _{0,5} , PFE, FEF ₂₅₋₇₅ , FEF ₂₅ , FEF ₅₀ , FEF ₇₅ , A _{EX} , VBE
Jeng et al (19)	China, 2009	248	3-6	111 ± 8 (90-130)	119 (48%)	86	Creches	PMT, baixo peso ao nascer (<2.500g), hospitalização, asma,	Spiroware ECO Medics CVF, VEF ₁ , VEF _{0,5} , PFE, FEF ₂₅₋₇₅ , FEF ₂₅ , FEF ₅₀ , FEF ₇₅ , TEF
Pèrez-Yarza et al (13)	Espanha, 2009	568	2-7	(79-131)	235 (52%)	82	LFP	Asma, doença respiratórias, sintomas respiratórios, cirurgia torácica, doença neuromuscular, esquelética, etc.	Jaeger Master Screen CVF, VEF ₁ , VEF _{0,5} , VEF _{0,75} , PFE, FEF ₂₅₋₇₅ , FEF ₂₅ , FEF ₅₀ , FEF ₇₅
Koopman (18)	Holanda, 2011	1582	4-18	153,5 (102,4 – 193)	NR	91	Creches, escolas, laboratório móvel	Asma, sibilância, fibrose cística, cirurgia torácica, doença neuromuscular, fumo ativo, baixo peso ao nascer (<2000g), IR	Lilly head pneumotachometer Cardinal Health CVF, VEF ₁ , VEF _{0,5} , PFE, FEF ₂₅₋₇₅ , FEF ₂₅ , FEF ₅₀ , FEF ₇₅

Descrição das abreviaturas: NR = não relataram; LFP = laboratórios de função pulmonar, IR = infecção respiratória; PMT = nascidos pré-termo; FR = fatores de risco. Parâmetros da função pulmonar: PEF = pico de fluxo expiratório; CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado em 1 s; VEF_{0,5} = volume expiratório forçado no 0,5 s; VEF_{0,75} = volume expiratório forçado no 0,75 s; FEF₂₅₋₇₅ = fluxo expiratório forçado entre 25-75%, VBE = volume retro-extrapulado, AEX = área extrapolação, FEF = fluxo expiratório forçado, TEF = tempo expiratório forçado. Modificado de (26)

Tabela 2. Equações de referências dos estudos revisados.

Referências	Medidas De Dipersão	Resultados log transformados	Modelos regressão	Preditores
Eigen et al (17)	RMSE	Sim	Linear	Ln H
Nystad et al (9)	SD	Não	Linear	H, S, H&A&W
Zapletal (12)	SEE	Sim	Linear	Ln H
Golshan (22)	SEE	Não	Linear	H&A
Vilozni et al (8)	NR	Não	Exponencial	H
Pesant (15) et al	NR	Sim	Power	H, Ln H
Piccioni (14)	RSE	Não	Linear	S&A&H&IMC&W
Jeng et al (19)	SEE	Não	Linear	H, H&A&S
Pèrez-Yarza et al (13)	SEE	Não	Linear	H&H
Koopman (18)	NR	Não	Exponencial	H&A&S

Descrição das abreviaturas: RMSE = *root mean aquare error*, SEE = *standard errors of the stimate*, RSE = *regression standard error*, H = estatura, S = sexo, A = idade, W = peso, IMC = índice de massa corporal, Ln = logarítmico, & = modelo regressão multivariado, NR = não relatou.

Referências Bibliográficas

1. Veras TN, Pinto LA. Viabilidade da realização de espirometria em pré-escolares. *J Bras Pneumol*. 2011 Feb;37(1):69-74. PubMed PMID: 21390434. eng|por.
 2. Loeb JS, Blower WC, Feldstein JF, Koch BA, Munlin AL, Hardie WD. Acceptability and repeatability of spirometry in children using updated ATS/ERS criteria. *Pediatr Pulmonol*. 2008 Oct;43(10):1020-4. PubMed PMID: 18785259. eng.
 3. Davis S. Spirometry. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S11-3. PubMed PMID: 16798528. eng.
 4. Subbarao P, Lebecque P, Corey M, Coates AL. Comparison of spirometric reference values. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Jun;37(6):515-22. PubMed PMID: 15114552. eng.
 5. Beydon N. Pulmonary function testing in young children. *Paediatr Respir Rev*. 2009 Dec;10(4):208-13. PubMed PMID: 19879511. eng.
 6. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 May;169(10):1152-9. PubMed PMID: 15028561. eng.
 7. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, 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 Jun;175(12):1304-45. PubMed PMID: 17545458. eng.
 8. Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y, et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and "asthmatic" preschool children. *Chest*. 2005 Sep;128(3):1146-55. PubMed PMID: 16162700. eng.
 9. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax*. 2002 Dec;57(12):1021-7. PubMed PMID: 12454295. Pubmed Central PMCID: PMC1758804. eng.
 10. Kanengiser S, Dozor AJ. Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol*. 1994 Sep;18(3):144-9. PubMed PMID: 7800430. eng.
 11. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Jul;32(1):56-61. PubMed PMID: 11416877. eng.
-

12. Zapletal A, Chalupová J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol.* 2003 Mar;35(3):200-7. PubMed PMID: 12567388. eng.
 13. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. [Forced spirometry in healthy preschool children]. *An Pediatr (Barc).* 2009 Jan;70(1):3-11. PubMed PMID: 19174113. spa.
 14. Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP, Migliore E, Carena C, Bignamini E, et al. Reference values of Forced Expiratory Volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Respir Res.* 2007;8:14. PubMed PMID: 17316433. Pubmed Central PMCID: PMC1810252. eng.
 15. Pesant C, Santschi M, Praud JP, Geoffroy M, Niyonsenga T, Vlachos-Mayer H. Spirometric pulmonary function in 3- to 5-year-old children. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Mar;42(3):263-71. PubMed PMID: 17245732. eng.
 16. Kalhoff H, Breidenbach R, Smith HJ, Marek W. Spirometry in preschool children: time has come for new reference values. *J Physiol Pharmacol.* 2009 Nov;60 Suppl 5:67-70. PubMed PMID: 20134042. eng.
 17. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(3 Pt 1):619-23. PubMed PMID: 11254514. eng.
 18. Koopman M, Zanen P, Kruitwagen CL, van der Ent CK, Arets HG. Reference values for paediatric pulmonary function testing: The Utrecht dataset. *Respir Med.* 2011 Jan;105(1):15-23. PubMed PMID: 20889322. eng.
 19. Jeng MJ, Chang HL, Tsai MC, Tsao PC, Yang CF, Lee YS, et al. Spirometric pulmonary function parameters of healthy Chinese children aged 3-6 years in Taiwan. *Pediatr Pulmonol.* 2009 Jul;44(7):676-82. PubMed PMID: 19517562. eng.
 20. Burity EF, Pereira CA, Rizzo J, Sarinho ES, Jones MH. Efeito da terminação precoce da expiração nos parâmetros espirométricos em crianças pré-escolares saudáveis. *J Bras Pneumol.* 2011 Jul-Aug;37(4):464-70. PubMed PMID: 21881736. eng|por.
 21. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Sep;152(3):1107-36. PubMed PMID: 7663792. eng.
 22. Golshan M, Nematbakhsh M, Amra B, Crapo RO. Spirometric reference values in a large Middle Eastern population. *Eur Respir J.* 2003 Sep;22(3):529-34. PubMed PMID: 14516147. eng.
 23. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005 Aug;26(2):319-38. PubMed PMID: 16055882. eng.
-

24. Chavasse R, Johnson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J*. 2003 May;21(5):876-8. PubMed PMID: 12765437. eng.
 25. Nève V, Edmé JL, Devos P, Deschildre A, Thumerelle C, Santos C, et al. Spirometry in 3-5-year-old children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Aug;41(8):735-43. PubMed PMID: 16779838. eng.
 26. Stanojevic S, Wade A, Lum S, Stocks J. Reference equations for pulmonary function tests in preschool children: a review. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Oct;42(10):962-72. PubMed PMID: 17726704. eng.
-

CAPÍTULO III

3.1 ARTIGO ORIGINAL

Título: Validação dos Valores de Referência Multi-Étnicos para Espirometria (GLI 2012) em Crianças Brasileiras.

Autores: Paula Cristina Vasconcellos Vidal, Marcus Herbert Jones

RESUMO

OBJETIVO: Obter espirometrias em uma amostra representativa de crianças brasileiras saudáveis do ponto de vista respiratório de três a 12 anos de idade e testar a validade da equação de referência multi-étnica para espirometria na faixa etária dos três anos a 95 anos propostas por *Global Lung Initiative* (GLI) 2012 em nossa população.

MATERIAL E MÉTODOS: Estudo transversal e multicêntrico de crianças brasileiras em três regiões do Brasil. Os dados foram coletados entre os anos de 2010 e 2012. Utilizamos o cálculo do escore Z de cada indivíduo pelo *software Global Lung Initiative*.

RESULTADOS: Espirometria foi obtida satisfatoriamente em 456 crianças com idade entre três e 12 anos de idade (45,8% sexo masculino) sendo 70% da raça branca, com a colaboração de 10 centros brasileiros. Das cinco variáveis analisadas, apenas o VEF₁ apresentou média acima de 0,5 sugerindo uma discordância leve com a GLI 2012.

CONCLUSÃO: Em resumo, os dados coletados em 10 centros colaboradores sugerem que a equação GLI 2012 pode ser usada em crianças brasileiras de três a 12 anos de idade.

Palavras-Chave: Espirometria, Valores de Referência, Crianças.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To obtain spirometry in a representative sample of healthy Brazilian children's respiratory point of view of 3 to 12 years of age and test the validity of the multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 years age range proposed by Global Lung Initiative (GLI) 2012 in our population.

METHODS: Multicenter cross-sectional study of Brazilian children in 3 regions of Brazil. Data were collected between 2010 and 2012. We use the calculation of Z-scores of each individual software by Global Lung Initiative.

RESULTS: Spirometry was obtained satisfactorily in 456 children aged between three and 12 years (45.8% male) and 70% were white, with the collaboration of 10 Brazilian centers. Of the 5 variables, only FEV₁ had a mean above 0.5 suggesting a slight disagreement with the GLI 2012.

CONCLUSION: In summary, the data collected in 10 collaborating centers suggest that equation GLI 2012 can be used in Brazilian children aged 3 to 12 years of age.

Keywords: spirometry, reference values, childrens.

Introdução

Devido à alta prevalência de enfermidades respiratórias crônicas em crianças, especialmente asma, fibrose cística, sequelas de bronquiolite e da prematuridade, diversos estudos vem sendo conduzidos com objetivos de descrever a prevalência, a evolução natural das doenças respiratórias e o impacto de intervenções farmacológicas e ambientais no crescimento, na função e no desenvolvimento pulmonar.

Idealmente, a interpretação da espirometria deve ser feita a partir de valores de referência. Neste sentido existem dezenas de equações de referência em uso na atualidade e muitas estão incluídas nos equipamentos de função pulmonar. No entanto, diferenças raciais, socioeconômicas, de gênero, de aparelhagem e de técnica de aplicação da espirometria, afetam a acurácia da interpretação, particularmente quando os resultados de um indivíduo são comparados com os valores previstos de outro grupo étnico. (1, 2) Estas observações são importantes e reforçam a idéia de que as diferenças étnico-raciais são relevantes. Em uma revisão de normas em 1991, a *ATS* recomenda a geração de valores de referência de parâmetros espirométricos para cada região ou local, a fim de demonstrar a realidade de cada população a partir de uma seleção aleatória de indivíduos sem doença pulmonar. (1, 3)

Na última década houve uma atenção especial na publicação de valores de referência na literatura internacional com publicação de artigos validando o uso da espirometria na faixa de três a 12 anos de idade. (4-11) Os avanços tecnológicos dos aparelhos de espirometria, como incentivo de animação possibilitam a realização deste exame em crianças menores de cinco anos de idade. Isto possibilita a avaliação continuamente da função pulmonar desde a infância até a fase adulta. No entanto são poucas as equações apropriadas para esta faixa etária.

Idealmente os estudos dos valores de referência devem ser multicêntricos ou multinacionais, com critérios de seleção da amostra bem definidos, mesmo equipamento e software, ter um bom controle de qualidade dos exames e uma adequada metodologia. (2)

Em 2007 Stanojevic e colaboradores publicaram uma equação de referência para 3.598 indivíduos de três a 80 anos, porém esta equação foi ilimitada em relação a raça caucasiana. Além disso apenas 7,5% da população tinha menos de oitos de idade. Entretanto, recentemente *Global Lung Function Initiative* publicou valores de referência multi-étnicos de espirometria para indivíduos entre três e 95 anos de idade. A proposta deste grupo foi reunir dados de 74.187 indivíduos (26 países) divididos em quatro grupos: caucasianos, africano-americano, nordeste da Ásia e sudeste da Ásia com uma amplitude de idade entre dois anos e meio a 95 anos.

O objetivo deste estudo foi obter espirometrias em uma amostra representativa de crianças brasileiras saudáveis do ponto de vista respiratório de três a 12 anos de idade e testar a validade da equação de referência de multi-etnias para espirometria na faixa etária dos três anos 95 anos propostas por *Global Lung Initiative* (GLI) 2012 em nossa população (12)

Material e Métodos

Estudo nacional, multicêntrico, descritivo e trasversal em crianças sadias do ponto de vista respiratório, de ambos os sexos com idade entre três e 12 anos. A coleta dos dados aconteceu no período entre novembro de 2010 a julho de 2012. Este estudo teve aprovação do comitê de ética em pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS concomitantemente com a aprovação dos comitês de em pesquisa de cada centro participante. Também foi obtido dos pais e/ou responsáveis legais o Termo de consentimento informado (Anexo 1) e/ ou o Termo de assentimento Livre e esclarecido (Anexo 2) para participar do estudo.

Os principais laboratórios de função pulmonar em crianças distribuídos geograficamente no Brasil foram convidados a participar da formação do Grupo de Estudos de Função Pulmonar em Crianças.

Seleção de Indivíduos

A seleção das crianças saudáveis foi realizada por meio de um questionário de doenças respiratórias elaborado por médicos pneumologistas pediátricos e fisioterapeutas respiratórios. (Anexo 3) Este questionário teve como base o recomendado pela *American Thoracic Society e Division of Lung Diseases (ATS-DLD-78-C)*, adaptado e previamente validado para uso no Brasil. (13) Resumidamente, o questionário é a ferramenta adotada para excluir indivíduos com enfermidades pulmonares crônicas que poderiam afetar os resultados.

Os critérios de inclusão adotados foram: crianças nascidas a termo (37 semanas ou mais) com peso acima de 2500 gramas, sem enfermidade respiratória crônica ou qualquer outra doença que pudesse afetar o resultado da espirometria, incluindo incapacidade de realizar a espirometria.

As crianças foram excluídas da análise caso apresentassem algum dos seguintes critérios de exclusão: prematuridade, baixo peso para a idade gestacional, fumo ativo da criança, presença de queima de biomassa ao cozinhar alimentos sem ser com gás (GLP) ou eletricidade, história de sibilância recorrente, diagnóstico médico de asma, uso de medicação para controle de afecções respiratórias recorrentes, internação por doença respiratória, cirurgia torácica, presença de doença cardíaca, escoliose, doença grave que interferisse nas medidas de espirometria. Também foram excluídas as crianças identificadas como saudáveis pelo questionário mas que apresentaram sintomas de infecção respiratória (tosse, coriza, resfriado ou gripe) nas últimas três semanas prévias ou que foram incapazes de realizar as manobras de expiração forçada adequadamente.

O Brasil é um país miscigenado e a definição da raça segundo o IBGE é feita por auto-denominação, ou seja, característica declarada pelas pessoas de acordo com as seguintes opções de cor ou raça: branca, preta, amarela, parda ou indígena. Nosso estudo definiu a raça branca para os autodeclarantes cor branca, a raça negra ou afrodescendente para os autodeclarantes cor negra (preta), e a raça miscigenada para os autodeclarantes de cor parda e indígena. A raça asiática foi excluída da amostra.

As crianças foram recrutadas em escolas de educação infantil e ensino fundamental da rede pública e privada.

Calculo Amostral

Conforme as recomendações GLI 2012, para os grupos étnicos não contemplados por suas equações, a amostra deve ser representativa e ter pelo menos 300 indivíduos (150 meninos e 150 meninas). Este número pode ser usado para validar o uso de um dos quatro grupos étnicos (Caucasianos, Africano-Americano, Sudeste da Ásia e Nordeste da Ásia) e/ou criar um coeficiente adequado (fator de correção) para um novo grupo.

Treinamento na aplicação do teste e exclusão de curvas insatisfatórias

Apesar dos centros terem experiência com espirometria em crianças, esta experiência está geralmente restrita a crianças de seis anos ou mais. Desta forma, em 2010 ocorreu um encontro com todos os pesquisadores onde o protocolo de pesquisa foi apresentado e discutido. Neste encontro houve uma oficina de espirometria no qual foram treinados todos os passos da coleta, aceitabilidade, reprodutibilidade e registro das curvas espirométricas conforme *guidelines ATS/ERS* (14). Para garantir um completo entendimento do método e da análise das curvas foi disponibilizado um programa de treinamento *on-line*. Adicionalmente, as curvas expiratórias obtidas foram revisadas periodicamente e, caso não fossem satisfatórias aos critérios de qualidade definidos (i.e., aceitabilidade e reprodutibilidade) foram descartadas da análise.

Espirometria, Variáveis e Metodologia

Foram coletados os seguintes dados no dia do teste: nome, gênero, data de nascimento e raça ou cor da criança segundo IBGE (15). O peso e a estatura em pé e sentada foi também foi realizado no dia do teste com as crianças descalças e

vestindo roupas leves. Para avaliação antropométrica foi utilizada uma balança digital com precisão de 100g e um estadiômetro portátil (Altuxata®) com precisão de 1 mm. As medidas de estatura foram feitas em triplicata, sendo registrada a moda das medidas.

A espirometria nos 10 centros participantes foi realizada de preferência no ambiente escolar. As manobras de expiração forçada (MEF) foram realizadas sem o uso do clipe nasal, na posição de bipedestação. A calibração do espirômetro foi realizada seguindo as instruções do fabricante ajustando a temperatura e a umidade do ar no local da coleta com uma seringa injetora de três litros (KOKO®, Ferraris, EUA). O uso de incentivo de animação para prolongamento da expiração e melhor compreensão da MEF ficou a critério de cada técnico bem como o treinamento prévio das crianças. Todos os dados sobre realização das MEF, como tempo total, número de manobras, treinamento e sucesso foram anotadas na ficha de controle dos dados. (Anexo 3) Os testes foram realizados num tempo máximo de 15 minutos e no caso dos escolares se estipulou até oito boas tentativas.

Todas as manobras foram realizadas com o espirômetro portátil validado pela ATS, modelo KOKO® versão 4.11 da Ferraris, Estados Unidos. Este aparelho apresenta uma boa combinação de portabilidade, recursos técnicos, telas de incentivo para crianças e análise em tempo reladas curvas fluxo-volume e volume-tempo bem como o registro de manobras expiratórias.

Foram registradas as seguintes variáveis: idade, peso, estatura, gênero, raça e/ou cor da pele, e as variáveis espirométricas, como: CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, VEF_{0,5}, FEF₅₀, FEF₇₅, FEF₂₅₋₇₅, PFE, TEF e Vext (% volume retroextrapolado). Foram examinadas diferenças metodológicas que explicassem as diferenças entre centros.

Os critérios de qualidade da espirometria para análise das MEF foram idênticos nos dois grupos etários: inspeção das curvas fluxo-volume e volume-tempo com exclusão das MEF inadequadas, ou seja, presença de esforço submáximo, artefato, tosse, fechamento da glote, término abrupto, etc. No grupo da faixa pré-escolar (três a cinco anos idade) foi aplicado as normas de aceitabilidade e reprodutibilidade da ATS 2007 (16) e no grupo de escolares (seis a 12 anos de idade) conforme ATS 2005 descritos na tabela 1. (17) O tempo expiratório não foi critério de exclusão das MEF apenas foi registrado seu valor. A escolha da melhor manobra foi feita manualmente: a escolha dos parâmetros foi feita apenas nas MEF

consideradas válidas, ou seja, não deveriam diferir mais do que 10% PFE. Utilizamos os maiores valores de CVF e VEF₁ dentre as manobras com valores de PFE situados dentro dos critérios de aceitação. Os valores de CVF e VEF₁ não necessariamente foram provenientes da mesma manobra. Na seleção dos fluxos tais como o FEF_{25-75%} e FEF_{50%}, foram retirados da “melhor manobra”, aquela com a maior soma de VEF₁ e CVF. (17)

Tabela 1. Qualidade das manobras expiração forçada (MEF).

<u>Critérios de Qualidade para faixa etária pré-escolar</u>	
Qualidade A	Produção de duas MEF aceitáveis com V _{RE} até 80 ml ou 12,5% da CVF, cessação do fluxo < 10% do PEF e TEF com pelo menos meio segundo de duração
Qualidade B	Reprodutibilidade com variação ≤ 0,1L ou 10% na CVF e VEF ₁ Produção de duas MEF aceitáveis com V _{RE} até 80 ml ou 12,5% da CVF, cessação do fluxo < 15% do PFE e TEF com pelo menos meio segundo de duração
Qualidade C	Reprodutibilidade com variação ≤ 0,1L ou 10% na CVF e VEF ₁ Apenas uma MEF aceitável
Qualidade D	Nenhuma curva aceitável (sem interpretação)
<u>Critérios de Qualidade para faixa etária escolar</u>	
Qualidade A	Produção de duas MEF aceitáveis com V _{RE} até 0,15L ou 5% da CVF, cessação do fluxo < 10% do PFE ou 0,5L (o que for maior) e TEF com platô na curva volume-tempo de um segundo de duração
Qualidade B	Reprodutibilidade com variação de ≤ 0,15L ou 5% na CVF e VEF ₁ Produção de duas MEF aceitáveis com V _{RE} até 0,15L ou 5% da CVF, cessação do fluxo < 15% do PFE e TEF maior que um segundo
Qualidade C	Reprodutibilidade com variação entre 0,15L e 0,20L na CVF e VEF ₁ Apenas uma MEF aceitável, ou mais do que uma MEF aceitável, mas com valores de VEF ₁ com variação acima de 0,20L e TEF com menos que um segundo de duração
Qualidade D	Nenhuma curva aceitável (sem interpretação)

Descrição abreviaturas: MEF = manobras de expiração forçada, V_{RE} = volume retro-extrapolado, CVF = capacidade vital forçada, VEF₁ = volume expiratório forçado em um segundo, TEF = tempo expiratório forçado, L= litros,

Manejo do Banco de Dados e Controle dos Dados

As espirometrias obtidas durante o estudo foram registradas: 1) em papel, as três melhores curvas e guardada junto aos outros documentos do participante; 2) em

um computador pessoal através do *software* que acompanha o espirômetro; 3) *on-line* através de *backup* via internet por *file transfer protocol* (FTP) criptografado com chave de segurança de 128 bits.

As espirometrias foram analisadas criteriosamente pelo Comitê de Controle de Qualidade do estudo, composto pela pesquisadora Paula Vidal e pelo Dr. Roberto Rodrigues Júnior (Diretor do Departamento de Função Pulmonar da SBPT). Foram revisadas as MEF, os parâmetros de função pulmonar e as medidas antropométricas de todos os 10 centros participantes. Qualquer divergência ou discrepância nos dados os centros eram contatados para averiguação.

Centros Participantes

Contatos prévios com os principais centros de pneumologia pediátrica do Brasil, distribuídos por uma grande parte do território nacional asseguraram uma excelente representatividade da amostra. Além da distribuição geográfica, selecionamos centros com experiência em provas de função pulmonar em crianças e que tinham, adicionalmente, experiência com protocolos de pesquisa clínica. Dependendo da disponibilidade de recursos o estudo poderá incluir novos centros colaboradores e ampliar a representatividade étnica, incluindo outras áreas mais remotas do território nacional. Cada centro participante recebeu treinamento prévio sobre a metodologia do estudo, bem como os equipamentos (balança, estadiômetro, espirômetro, seringa injetora três litros para a calibração, filtros, bocais descartáveis) para se eliminar viés da amostra ou discrepâncias dos dados. Os centros estão representados na Tabela 1 conforme distribuição regional do Brasil.

Tabela 2. Lista de Centros Participantes do Estudo.

Estado	Cidade	Instituição	Responsáveis	Situação Atual no estudo
RS	Porto Alegre	Hosp. São Lucas PUCRS	Marcus Jones Paula Vidal	Finalizado
SC	Blumenau	Clínica Particular	Anick Oliveira	Finalizado
PR	Curitiba	UFP	Nelson Rosário	Em andamento*
PR	Foz do Iguaçu	Hosp. Ministro Costa Cavalcanti	Kennedy Schisler	Finalizado
SP	São Paulo	Hospital Albert Einstein	Maria H. Bussamra	Aguardando material
SP	São Paulo	HCSP - USP	Joaquim Carlos Rodrigues	Aguardando material
SP	Campinas	UNICAMP	José Dirceu Ribeiro	Finalizado
SP	Ribeirão Preto	USP	Lídia Torres	Finalizado
RJ	Rio de Janeiro	UFRJ/UNRIO	Maria de Fátima March, Terezinha Martire	Finalizado
RJ	Rio de Janeiro	FioCruz	Sandra Lisboa	Em andamento
MG	Belo Horizonte	UFMG	Paulo Camargos	Em andamento*
MG	Uberlândia		Carolina	Aguardando Aprovação CEP
BA	Salvador	UFBA	Edna Souza	Finalizado
PE	Recife	UFP	Edjane Figueiredo	Finalizado
CE	Fortaleza	UFCE	Cláudia Corrêa e Castro	Aguardando material
GO	Goiânia	UFGO	Lusmaia Costa	Em andamento
RO	Porto Velho	FAEMA	Diego Fagundes	Aguardando Aprovação CEP

* Em andamento: os centros já enviaram dados de crianças maiores de seis anos e estão coletando dados da faixa etária pré-escolar.

Análise dos Dados e Estatística

A estatística foi descritiva, para as variáveis quantitativas, utilizando média e desvio padrão caso a distribuição fosse normal e se não fosse mediana e interquartil. Com o objetivo de validação das equações internacionais, definimos como significativa uma diferença de 0,5 escores Z entre o observado e o previsto para a amostra. Esta diferença corresponde a aproximadamente 6%. (18) O cálculo do escores Z de cada indivíduo foi feito com o *software Global Lung Initiative Desktop 2012*, versão 2.2.1 *build 421*

A análise dos dados foi realizada com o programa SPSS versão 17.0.

Resultados

A espirometria foi obtida em 846 crianças, 153 crianças foram excluídas da análise por apresentarem um dos critérios de exclusão revisados no questionário e/ou espirometria alterada indicando a presença de obstrução pulmonar. Assim foram identificadas 693 crianças sadias a partir do ponto de vista respiratório, destas, 498 (72%) obtiveram sucesso nas MEF, porém 42 foram excluídas por apresentarem valores extremos “*outliers*” (3,00 desvios padrões para mais ou para menos do valor previsto) ou tempo expiratório menor que um segundo. Desta forma, 456 crianças sadias foram incluídas para a análise final dos dados conforme os critérios previamente estabelecidos. Na figura 1 apresentamos o fluxograma do estudo.

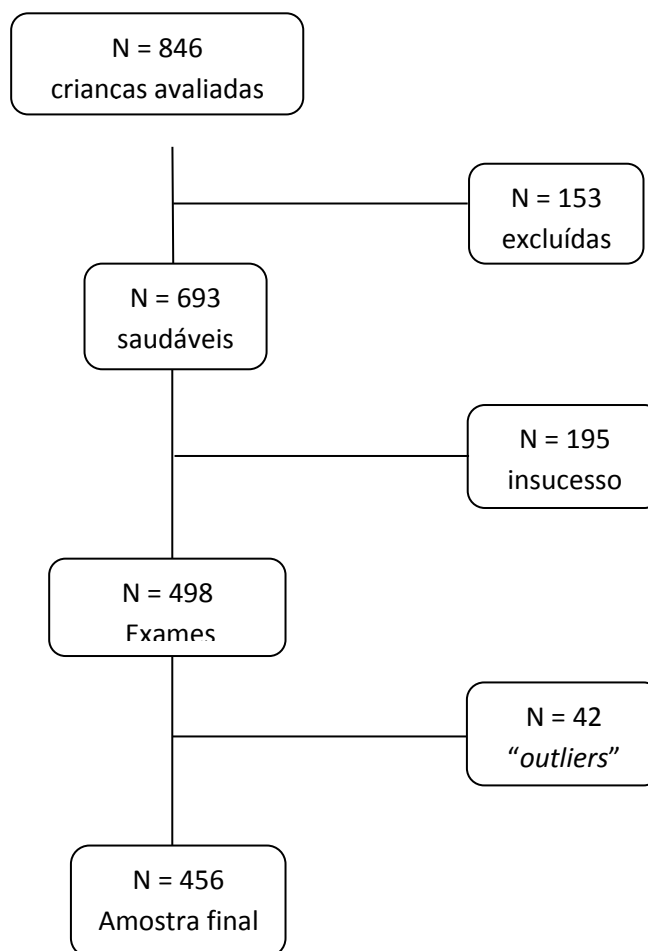


Figura 1. Fluxograma do estudo.

Foram incluídas na análise 456 crianças saudáveis que obtiveram sucesso na espirometria, distribuídas em 10 centros colaboradores. Sua distribuição segundo as regiões foram 247 (54,1%) crianças da região sul, 133 (29,2%) crianças da região sudeste, e 76 (16,7%) crianças da região nordeste. A amostra constitui de 209 meninos (45,8%). A distribuição da amostra por faixa etária está demonstrada na Tabela 3.

Tabela 3. Características demográficas da população do estudo separadas por faixa etária.

Idade (anos)	Sexo			
	Masculino		Feminino	
	N	%	N	%
3	9	2,0	13	2,9
4	17	3,7	19	4,2
5	26	5,7	30	6,6
6	24	5,3	22	4,8
7	18	3,9	32	7,0
8	28	6,1	28	6,1
9	23	5,0	34	7,5
10	23	5,0	30	6,6
11	27	5,9	23	5,0
12	14	3,1	16	3,5
Total	209	45,8	247	54,2

N = amostra, valor absoluto; % = porcentagem

Na figura 2 ABC, apresentamos os gráficos da CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%} versus a estatura em ambos os sexos das crianças examinadas neste estudo. Assim podemos observar uma boa correlação dos dados de 81%, 80% e 59% respectivamente. Também estão incluídos os valores previstos segundo GLI 2012. Linhas de tendência exponenciais são mostradas para ilustrar as diferenças entre as equações. Os gráficos estratificados por sexo estão disponíveis no apêndice. (Apêndice 1)

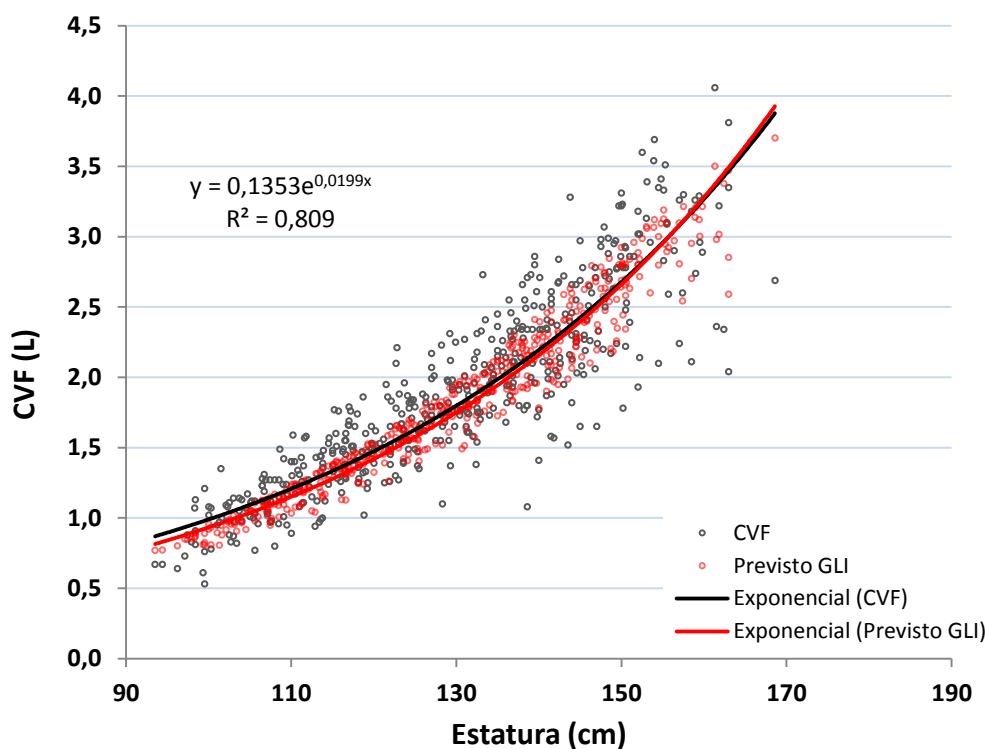


Figura 2 A. Apresentamos CVF versus estatura em ambos os sexos das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012.

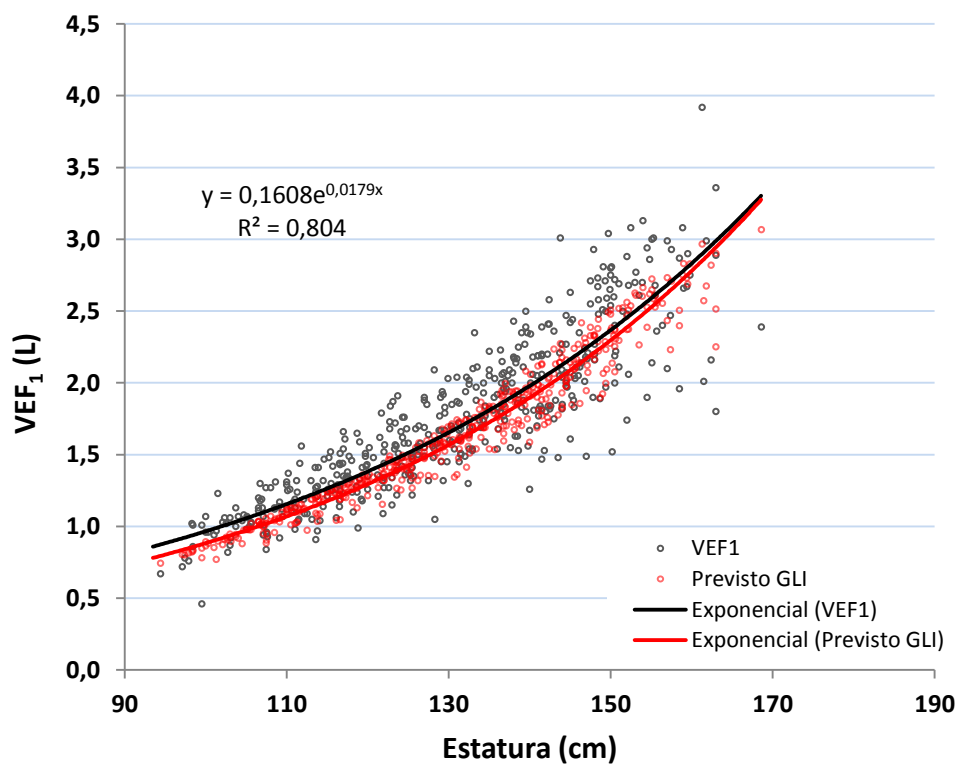


Figura 2 B. Apresentamos VEF₁ versus estatura em ambos os sexos das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012.

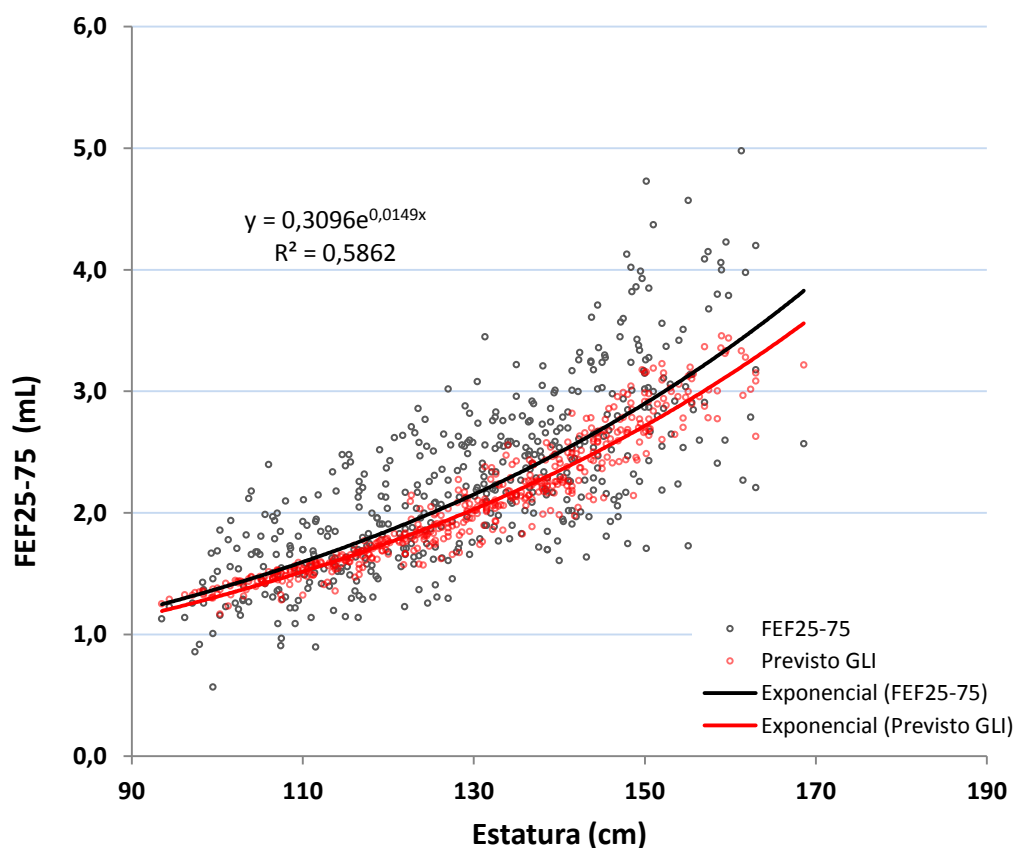


Figura 2 C. Apresentamos FEF_{25-75%} versus estatura em ambos os sexos das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012.

A tabela 4 apresenta os valores dos escores Z segundo equações de GLI calculados na nossa amostra. Das cinco variáveis analisadas, apenas o VEF₁ apresentou média acima de 0,5 sugerindo uma discordância leve com a GLI 2012.

Tabela 4. Variáveis espirométricas comparadas à equação internacional GLI 2012

Variáveis	N	Média ± DP	Amplitude
CVF			
<i>Meninos</i>	209	0,34 ± 1,06	- 2,67 – 2,90
<i>Meninas</i>	247	0,36 ± 1,11	- 2,55 – 2,91
VEF ₁			
<i>Meninos</i>	209	0,53 ± 1,08	- 2,28 – 2,88
<i>Meninas</i>	247	0,51 ± 1,09	- 2,83 – 2,97
VEF ₁ /CVF			
<i>Meninos</i>	209	0,29 ± 0,83	- 2,53 – 2,30
<i>Meninas</i>	247	0,25 ± 0,89	- 2,29 – 2,35
FEF _{25-75%}			
<i>Meninos</i>	209	0,28 ± 0,82	- 2,27 – 2,37
<i>Meninas</i>	247	0,27 ± 0,89	- 2,29 – 2,25
FEF _{75%}			
<i>Meninos</i>	209	0,43 ± 0,84	- 1,70 – 2,78
<i>Meninas</i>	247	0,41 ± 0,84	- 2,28 – 2,47

As variáveis espirométricas estão representadas em escore Z.

A raça ou cor da pele foi definida pela mãe ou responsável legal da criança por meio de perguntas elaboradas de acordo com o IBGE, a maioria das crianças foi classificada como cor branca (70,2%), seguido da cor parda (19,5%) e da cor negra (10,3%). (Figura 3)

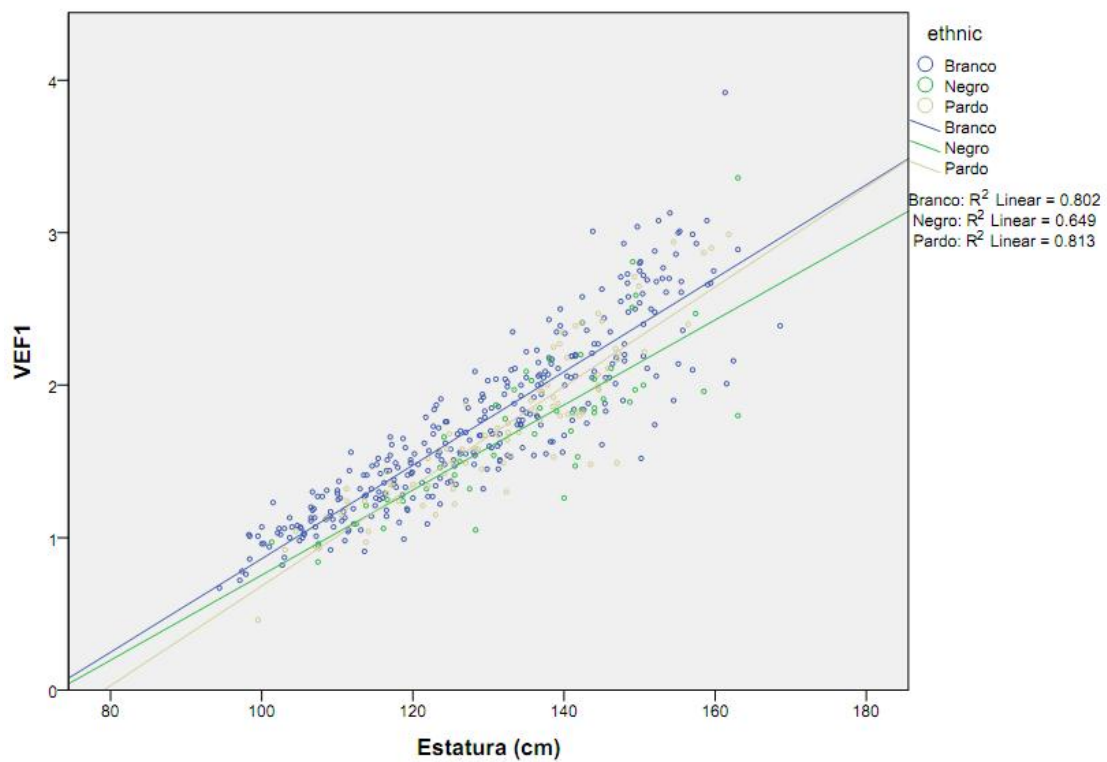


Figura 3A. Distribuição linear do VEF₁ em relação à estatura dos diferentes tipos de raça da amostra do estudo.

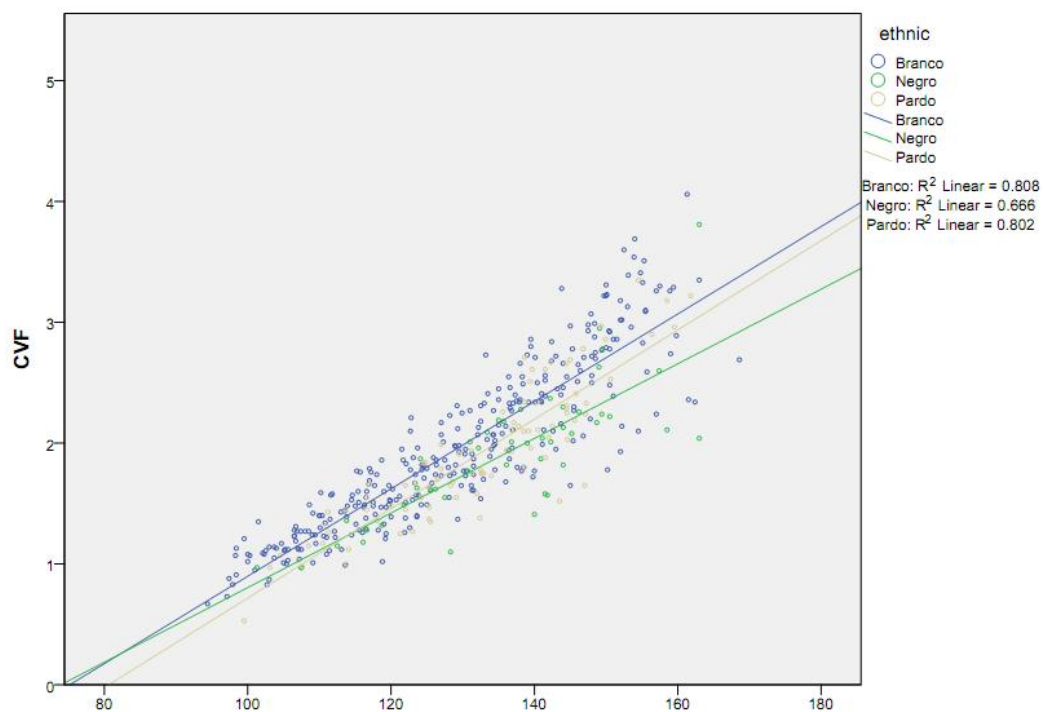


Figura 3B. Distribuição linear do CVF em relação à estatura dos diferentes tipos de raça da amostra do estudo .

Discussão

Este estudo é o primeiro a obter dados espirométricos em crianças brasileiras a partir de uma amostra representativa, multicêntrica. Os pontos fortes deste estudo incluem os cuidados na uniformização dos procedimentos, na criteriosa seleção e análise das espirometrias coletadas, e na disponibilidade de análise dos dados com a recém-publicada equação GLI 2012.

Atualmente existem diversas equações de referência de espirometria publicadas internacionalmente (8, 9, 19-23), porém a maioria dos estudos é limitada a raça branca, com um número reduzido de participantes. Estes estudos são delineados para atender necessidades locais de valores de referência e não tem uma boa validade externa. Uma das vantagens da equação GLI 2012 é de possuir uma grande amplitude de idade (2,5 a 95 anos) utilizando modelos estatísticos que permitem equações contínuas em toda a faixa etária desde a infância até a idade adulta e um grande número de indivíduos (74.187 indivíduos).

Em nosso estudo a distribuição das coletas de espirometrias em vários centros no país também favorece a validade nacional dos dados. Em relação à distribuição da amostra nas regiões do Brasil, 54% dos exames válidos foi obtido de crianças da região sul. Esta concentração se deve ao fato do centro coordenador do estudo ser desta região e ter contribuído com um número maior de crianças. A região sudeste contribuiu com 29% da amostra.

Em relação aos resultados encontrados, apenas uma variável entre as cinco testadas apresentou valores médios marginalmente acima do limite proposto de 0,5 escores Z. O escore Z do VEF_1 em meninos e meninas foi acima do esperado e isto pode indicar uma real diferença biológica ou apenas diferenças metodológicas não percebidas nos procedimentos utilizados. O VEF_1 é fortemente dependente do esforço muscular e o esforço aplicado pela criança depende muito do incentivo recebido. É possível que nas condições deste estudo a combinação de equipamentos modernos, manipulados por especialistas com experiência em obter espirometrias em crianças tenhamos obtido valores anormalmente altos de VEF_1 . Adiciona-se o fato dos dados serem coletados prospectivamente em uma amostra totalmente hígida, situação distinta de vários centros que colaboraram com o GLI

2012. Por outro lado, uma verdadeira diferença biológica é pouco plausível considerando a composição racial estudada. Ainda assim, necessitamos ampliar o número de indivíduos estudados para confirmar estes achados.

As outras variáveis (CVF, VEF₁/CVF, FEF_{25-75%}, FEF₇₅) apresentaram o comportamento previsto, distribuindo-se próximo ao escore Z de zero. Portanto, os resultados sugerem que o modelo matemático publicado pela *Global Lung Initiative* (GLI) em 2012 parece ser adequado para uso em crianças brasileiras.

Limitações do Estudo

Apesar de se constituir na maior amostra espirométrica pré-escolar e escolar já obtida em nosso país, o número de indivíduos ainda é pequeno. Estima-se que uma amostra de 400 indivíduos possa, devido ao acaso, distanciar-se até 0,5 escores Z do valor previsto. (Philip Quanjer, comunicação pessoal)

Outra limitação que merece ser mencionada é a pequena fração de indivíduos negros na amostra, reduzindo a nossa capacidade de verificar a adequação da GLI neste subgrupo. Merece atenção a utilização de equações desenvolvidas em outros países onde a comunidade negra possa ter distinta origem dos negros do Brasil. No presente estudo, os negros obtiveram a maior diferença no escore z do VEF₁ e isto deve ser devido ao pequeno número de indivíduos participantes. Considerando a importância de não-brancos em uma amostra representativa de crianças brasileiras, a ampliação do banco de dados espirométricos em crianças deverá priorizar crianças de raça negra ou parda. A seleção da raça de nossa amostra foi por auto-definição da cor da mãe, do pai e da criança avaliada. Esta metodologia está em concordância com alguns estudos que adotaram esta maneira de avaliação da raça ou etnia conforme revisão realizada recentemente por Braun et al (24)

Os estudos populacionais de função pulmonar relatam diferenças significativas entre a raça caucasiana e outros grupos raciais ou étnicos. Em algumas variáveis espirométricas, como a CVF e VEF₁. (25, 26) Esses autores destacam as diferenças antropométricas (proporção tronco/pernas) como principal causa seguido dos fatores ambientais, socioeconômicos e de técnica, e em relação à raça negra ou afrodescendente seria o fator genético. Assim, não se exclui que

parte das pequenas discrepâncias observadas, possa ser devido a classificação racial inapropriada.

Outro aspecto limitante foi não haver coletado dados de $VEF_{0,75}$. Em crianças o tempo expiratório pode ser muito abreviado devido a uma constante de tempo muito curta. A expiração pode durar menos de um segundo e, portanto excluir esta medida. Entretanto, mesmo que a expiração dure um segundo ou um pouco mais, a capacidade discriminatória do VEF_1 será muito diminuída. Em indivíduos jovens, particularmente abaixo de cinco anos, o uso de outros parâmetros de volume/tempo, por exemplo, $VEF_{0,75}$, e das razões $VEF_{0,75}/CVF$ podem ser mais úteis na avaliação de doenças obstrutivas. (9)

Em resumo, os dados coletados em 10 centros colaboradores sugerem que a equação GLI 2012 pode ser usada em crianças brasileiras de três a 12 anos de idade.

Apoio Financeiro

Este projeto teve apoio do CNPq, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e da empresa farmacêutica AstraZeneca.

Referências Bibliográficas

1. Subbarao P, Lebecque P, Corey M, Coates AL. Comparison of spirometric reference values. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Jun;37(6):515-22. PubMed PMID: 15114552. eng.
 2. 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 Sep;180(6):547-52. PubMed PMID: 19574442. eng.
 3. 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 Mar;23(3):456-63. PubMed PMID: 15065839. eng.
 4. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):619-23. PubMed PMID: 11254514. eng.
 5. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax*. 2002 Dec;57(12):1021-7. PubMed PMID: 12454295. Pubmed Central PMCID: PMC1758804. eng.
 6. Marostica PJ, Weist AD, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J, et al. Spirometry in 3- to 6-year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul;166(1):67-71. PubMed PMID: 12091173. eng.
 7. Zapletal A, Chalupová J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol*. 2003 Mar;35(3):200-7. PubMed PMID: 12567388. eng.
 8. Pesant C, Santschi M, Praud JP, Geoffroy M, Niyonsenga T, Vlachos-Mayer H. Spirometric pulmonary function in 3- to 5-year-old children. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Mar;42(3):263-71. PubMed PMID: 17245732. eng.
 9. Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP, Migliore E, Carena C, Bignamini E, et al. Reference values of Forced Expiratory Volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Respir Res*. 2007;8:14. PubMed PMID: 17316433. Pubmed Central PMCID: PMC1810252. eng.
 10. Jeng MJ, Chang HL, Tsai MC, Tsao PC, Yang CF, Lee YS, et al. Spirometric pulmonary function parameters of healthy Chinese children aged 3-6 years in Taiwan. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Jul;44(7):676-82. PubMed PMID: 19517562. eng.
 11. Koopman M, Zanen P, Kruitwagen CL, van der Ent CK, Arets HG. Reference values for paediatric pulmonary function testing: The Utrecht dataset. *Respir Med*. 2011 Jan;105(1):15-23. PubMed PMID: 20889322. eng.
-

12. Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, Cole TJ, Stocks J, Initiative obotGL. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations. *Eur Respir J*. 2012 Jul;40(1):190-7. PubMed PMID: 22183491. ENG.
 13. Esteves A, Solé D, Ferraz M. 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.
 14. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, 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 Jun;175(12):1304-45. PubMed PMID: 17545458. eng.
 15. IBGE . Indicadores sociais mínimos: Conceito 2009 [cited 2009 julho 2009]. http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoadevida/indicadore_sminimos/conceitos.shtm].
 16. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, 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 Jun 15;175(12):1304-45. PubMed PMID: 17545458. eng.
 17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319-38. PubMed PMID: 16055882. eng.
 18. Thompson BR, Stanojevic S, Abramson MJ, Beasley R, Coates A, Dent A, et al. The all-age spirometry reference ranges reflect contemporary Australasian spirometry. *Respirology*. 2011 Aug;16(6):912-7. PubMed PMID: 21401802. eng.
 19. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. [Forced spirometry in healthy preschool children]. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Jan;70(1):3-11. PubMed PMID: 19174113. spa.
 20. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Feb;177(3):253-60. PubMed PMID: 18006882. Pubmed Central PMCID: PMC2643211. eng.
 21. Sylvester KP, Milligan P, Patey RA, Rafferty GF, Greenough A. Lung volumes in healthy Afro-Caribbean children aged 4-17 years. *Pediatr Pulmonol*. 2005 Aug;40(2):109-12. PubMed PMID: 15965901. eng.
 22. Bougrida M, Bourahli MK, Aissaoui A, Rouatbi S, Mehdioui H, Ben Saad H. Spirometric reference values for children living in Constantine (Eastern region of Algeria). *Tunis Med*. 2012 Jan;90(1):51-61. PubMed PMID: 22311449. eng.
 23. Alexandraki S, Koutsilieris M, Sifakas N, Katsardis C. Spirometric reference values in greek children and adolescents. *In Vivo*. 2010 2010 Mar-Apr;24(2):195-200. PubMed PMID: 20363994. eng.
-

24. Braun L, Wolfgang M, Dickersin K. Defining race/ethnicity and explaining difference in research studies on lung function. *Eur Respir J.* 2012 Aug. PubMed PMID: 22878881. ENG.
 25. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Jan;159(1):179-87. PubMed PMID: 9872837. eng.
 26. Korotzer B, Ong S, Hansen JE. Ethnic differences in pulmonary function in healthy nonsmoking Asian-Americans and European-Americans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr;161(4 Pt 1):1101-8. PubMed PMID: 10764297. eng.
-

CAPÍTULO IV

4.1 CONCLUSÃO

Com base nos dados coletados de forma uniforme dos procedimentos, criteriosa seleção e análise das espirometrias de 456 crianças brasileiras entre três e 12 anos de idade em 10 centros colaboradores sugerem que a equação internacional GLI 2012 pode ser usada nesta faixa etária.

ANEXOS

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Seu filho está sendo convidado a participar de um estudo de função pulmonar, onde iremos medir os volumes pulmonares. Esse estudo é muito importante, pois vamos conhecer como funciona o tamanho dos pulmões das crianças brasileiras. Isso ajudará muitos médicos a diagnosticarem e melhor tratarem das doenças respiratórias. Portanto, a participação do seu filho pode ajudar os médicos a ajudarem muita gente.

O teste que seu filho irá realizar é chamado Espirometria e consiste em que ele inspire profundamente e depois realize um sopro rápido e comprido dentro de um pequeno canudo de papelão descartável, que será desprezado após utilização. Esse procedimento será conduzido por pesquisador experiente, demora entre 15 e 20 minutos e não haverá nenhum prejuízo, caso seu filho não consiga soprar de maneira adequada. Esse procedimento tem sido amplamente usado em vários países do mundo para investigação de doenças pulmonares e a criança não estará exposta a nenhum risco por realizá-lo.

Este estudo não oferece nenhum perigo para seu filho. Além de nos ajudar a conhecer melhor como são os volumes pulmonares das crianças brasileiras, você poderá ter acesso ao exame, caso seja solicitado por escrito ao pesquisador.

Gostaríamos de pedir que você concordasse, assinando esse documento para que seu filho participasse desse estudo. Garantimos **a total confidencialidade dos dados**, ou seja, seu filho não poderá ser identificado direta ou indiretamente por ninguém que seja estranho ao comitê de estudos. Você não vai gastar nada, nem terá que deslocar seu filho do seu local habitual, mas também não há qualquer ganho financeiro para participação no estudo. Todo o material que cada criança segura será limpo e esterilizado após cada teste e os bocais onde a criança sopra é descartável, não havendo, portanto, risco de infecção decorrente do exame. As crianças resfriadas ou com qualquer tipo de doença contagiosa não serão testadas. A qualquer momento você pode desistir de participar, sem nenhum prejuízo para você ou para ele.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos médicos responsáveis pela pesquisa, sendo que no [CENTRO PARTICIPANTE], o [NOME DO RESPONSÁVEL DA PESQUISA], médica(o) responsável pelo serviço de Pneumologia Pediátrica, pode ser encontrada(o) nos seguintes telefones: [TELEFONE DE CONTATO], para quaisquer esclarecimentos.

Se você tiver qualquer dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa clínica (CEP) do [NOME DO COMITÊ DE ÉTICA] no telefone [TELEFONE DE CONTATO].

Acredito ter entendido suficientemente as informações que li descrevendo o estudo "Valores de Referência para Espirometria em crianças de 3 a 12 anos". Estou convencido que ninguém vai ter acesso às informações do meu filho e que ele não estará exposto a nenhum risco decorrente da realização do procedimento. Também entendi que posso falar com o [Dr Marcus H. Jones] ou com a comissão de ética em pesquisa, sempre que ficar com dúvidas. Ficou claro também que minha participação não vai me custar nada e que a qualquer momento posso desistir de participar, sem prejuízo.

_____	_____	____/____/____
Nome responsável	Assinatura do responsável	Data
_____	_____	____/____/____
Pesquisador principal	Assinatura do pesquisador	Data

ANEXO 2 - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ (nome da criança) aceito participar da pesquisa “Valores de Referência de Espirometria para Crianças Brasileiras”. Declaro que os pesquisadores me explicaram como vai ser realizado o exame de espirometria (que consiste em que eu inspire profundamente e depois realize um sopro rápido e comprido dentro de um pequeno canudo de papelão descartável, que será desprezado após utilização). Explicaram-me que esse procedimento demora entre 15 e 20 minutos e não haverá nenhum prejuízo para mim. Compreendo que não sou obrigado a participar da pesquisa, eu decido se quero participar ou não. Dessa forma, concordo livremente em participar desta pesquisa sabendo que posso desistir a qualquer momento, se assim desejar.

Data: ____/____/____.

Assinatura do sujeito da pesquisa

ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIASNome da criança: _____ Sexo: Masculino Feminino

Idade: _____ Endereço residencial: _____

Dois telefones para contato (mãe e avó/ outro parente): _____

Data de nascimento ___/___/___ Peso de nascimento: _____ Foi prematuro ? SIM NÃO

1. Como você descreveria a **Cor ou raça** desta criança: Branca Negra Amarela Parda
 Indígena

Cor ou raça da mãe desta criança: Branca Negra Amarela Parda Indígena

Cor ou raça do pai desta criança: Branca Negra Amarela Parda Indígena

2. Até que série o pai estudou? _____ O pai é fumante? SIM NÃO
3. Até que série a mãe estudou? _____ A mãe é fumante? SIM NÃO
4. A mãe fumou durante a gravidez desta criança? SIM NÃO
5. Quem passa a maior parte do dia com esta criança fuma? SIM NÃO
6. Esta criança fuma? SIM NÃO Quantos irmãos tem esta criança ? _____
7. Qual o tipo de combustível que você utiliza para aquecer sua casa?
 Carvão Eletricidade Madeira Óleo combustível, querosene, etc
 Gás de cozinha (GLP) Outros Não utilizo aquecimento
8. Qual o tipo de combustível mais utilizado para cozinhar na sua casa?
 Carvão Eletricidade Madeira Óleo combustível, querosene, etc
 Gás de cozinha (GLP) Outros Não utilizo
9. Esta criança, alguma vez na vida, apresentou um chiado no peito (tipo miado de gato/pito/pieira/chieira/chiado) que causou falta de ar ou fôlego curto? SIM NÃO
10. Esta criança, alguma vez na vida, teve duas ou mais dessas crises de chiado no peito?
 SIM NÃO
11. Alguma vez na vida o médico disse que esta criança tinha asma ou bronquite?
 SIM NÃO
12. Esta criança, alguma vez na vida precisou usar bombinha, spray ou nebulização para aliviar essas crises? SIM NÃO
13. Esta criança foi hospitalizada por doença respiratória? SIM NÃO.
14. Esta criança teve diagnóstico médico de: Doença cardíaca? SIM NÃO
15. Escoliose? SIM NÃO
16. Alguma doença grave: SIM NÃO Qual: _____
17. Seu filho(a) já realizou cirurgia torácica? SIM NÃO

Quem responde o questionário: Pai Mae Avós Outra pessoa

Data de hoje: ___/___/___

ANEXO 4 - FICHA DE COLETA DE DADOS

VALORES DE REFERÊNCIA DE ESPIROMETRIA PARA CRIANÇAS BRASILEIRAS -

Local:

Data:

DADOS DEMOGRÁFICOS

Nome da criança: Sexo: () F () M

Identificação:

DN: Idade: anos

Raça:

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Estatura bipedestação (cm):

1ª medida: 2ª medida: 3ª medida:

Estatura sentada (cm):

1ª medida: 2ª medida: 3ª medida:

Peso (kg):

1ª medida: 2ª medida: 3ª medida:

Nº de tentativas:

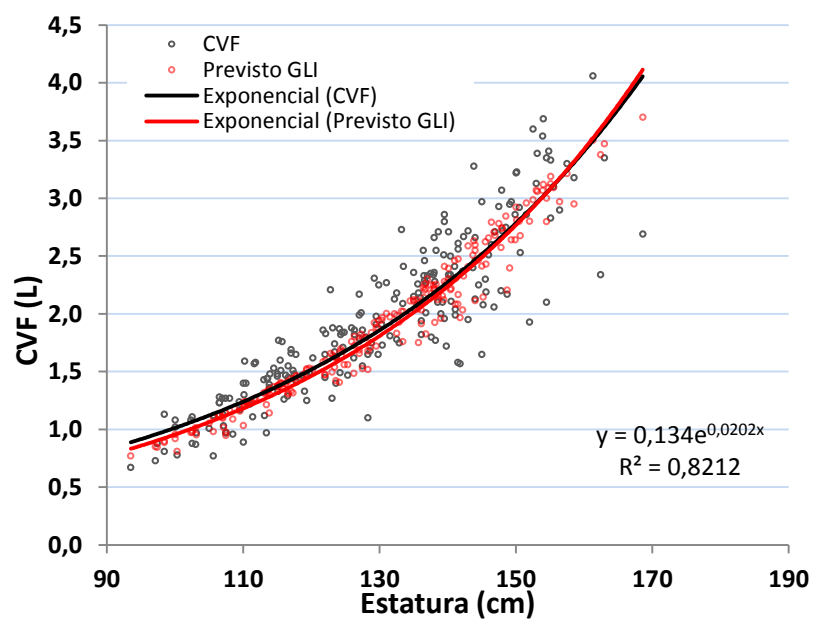
Treinamento: () Sim () Não. Se sim, duração:

Horário início: Horário Término: Tempo total exame:

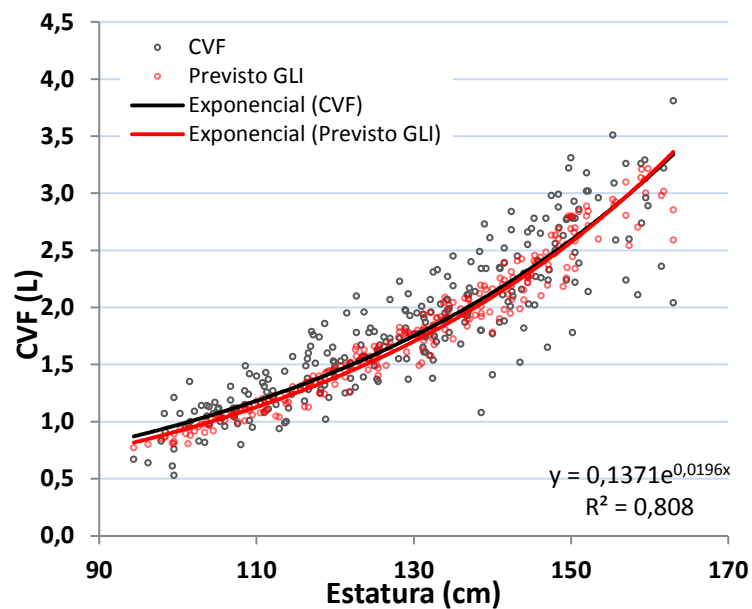
Sucesso: () Sim () Não

APÊNDICES

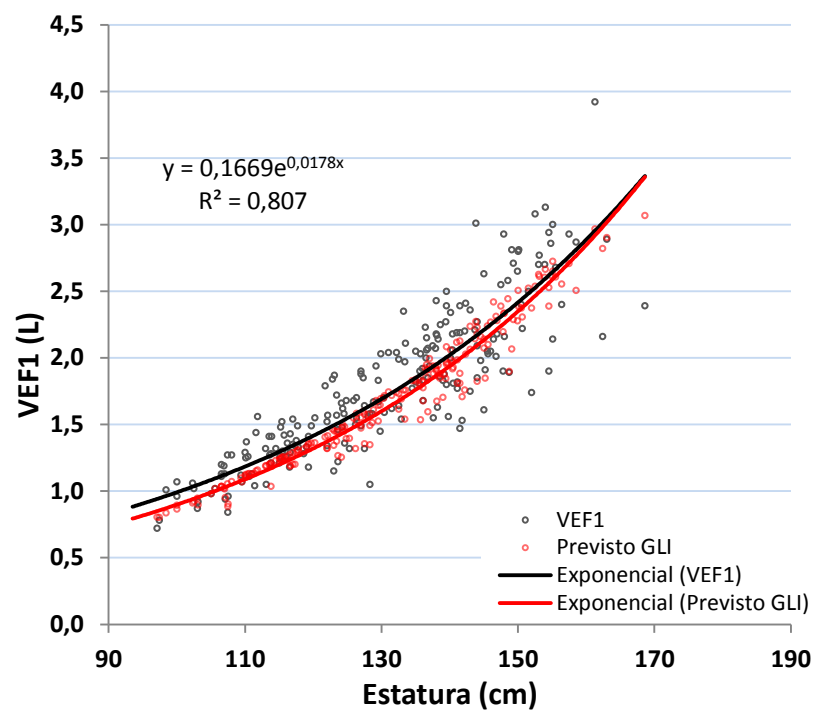
APÊNDICES 1



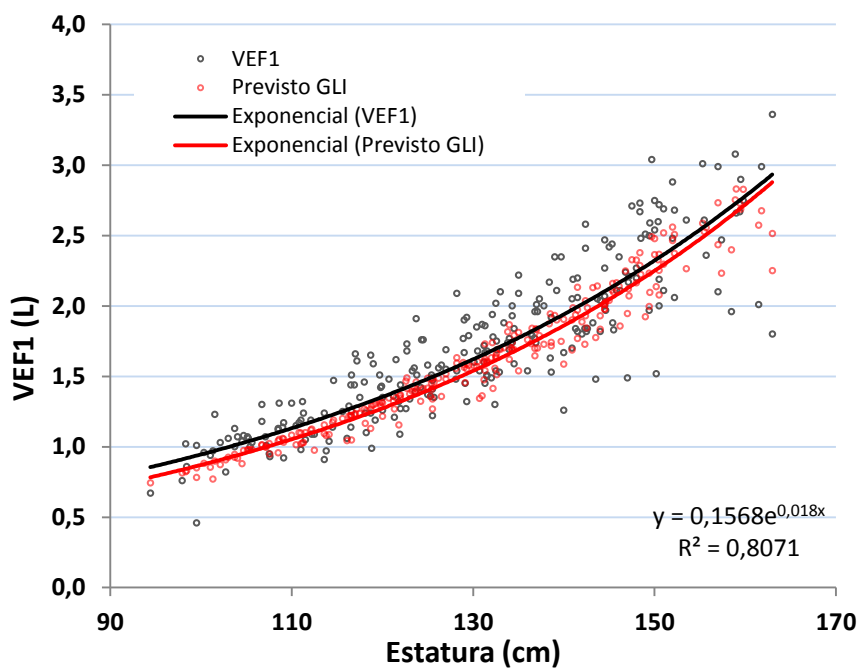
Apêndice 1A. Apresentamos CVF versus estatura no sexo masculino das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012.



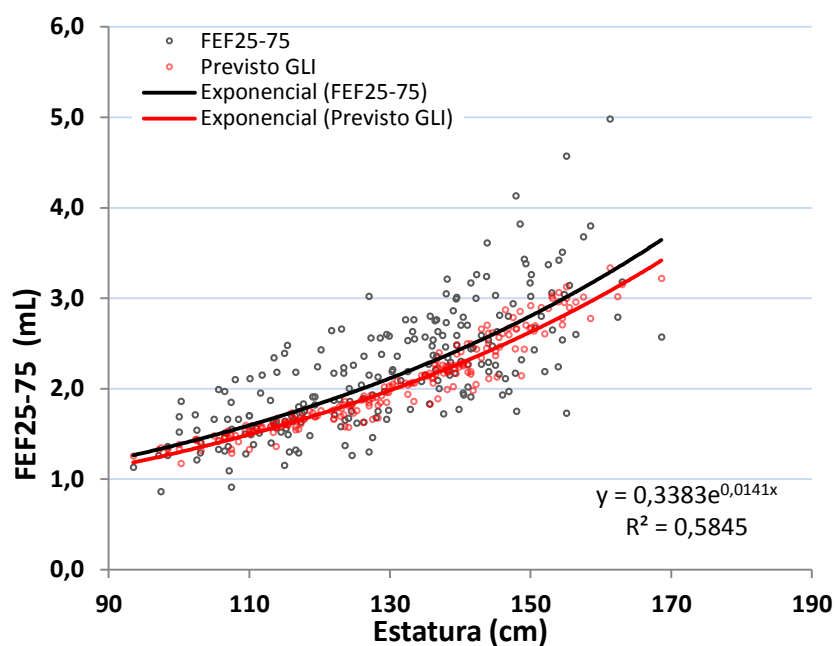
Apêndice 2A. Apresentamos CVF versus estatura no sexo feminino das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012.



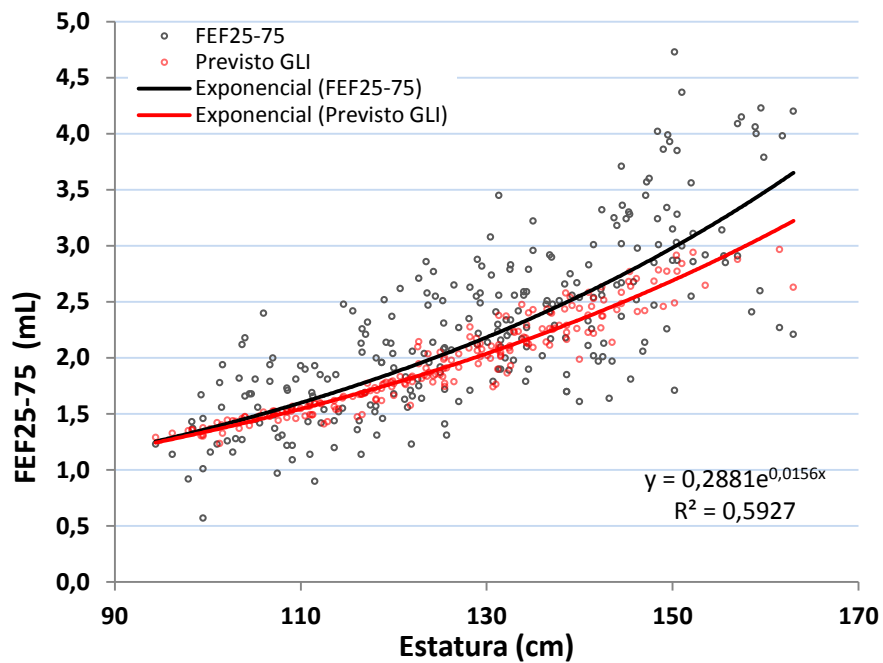
Apêndice 1B. Apresentamos VEF₁ versus estatura no sexo masculino das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012



Apêndice 1B. Apresentamos VEF₁ versus estatura no sexo feminino das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012



Apêndice 1B. Apresentamos FEF_{25-75%} versus estatura no sexo masculino das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012



Apêndice 1C. Apresentamos FEF_{25-75%} versus estatura no sexo feminino das crianças examinadas neste estudo (pontos pretos) e os valores previstos segundo GLI 2012 (pontos vermelhos). Adicionamos linhas de tendências exponenciais, em preto nossos dados e em vermelho a equação GLI 2012