



Valores de referência para a difusão do monóxido de carbono (fator de transferência) em uma amostra brasileira da raça branca

Virgínia Pacheco Guimarães^{1,a}, Débora Marques de Miranda^{2,b},
Marco Antônio Soares Reis^{1,c}, Thamine Lessa Andrade^{3,d}, Renato Lopes Matos^{4,e},
Maria Raquel Soares^{5,f}, Carlos Alberto de Castro Pereira^{5,6,g}

RESUMO

Objetivo: Derivar valores de referência em adultos brancos para a difusão do monóxido de carbono (DCO) em uma amostra de diferentes locais do Brasil por um mesmo modelo de equipamento (Sensormedics) e comparar os resultados com os derivados pelas equações de Crapo, Miller e Neder, e da proposta pelo Global Lung Initiative (GLI).

Métodos: Os testes foram realizados de acordo com as normas sugeridas pela ATS/ERS, em 2005, em seis cidades brasileiras, em 120 voluntários adultos de cada sexo, não fumantes, sem anemia referida e sem doenças pulmonares ou cardíacas. Os previstos foram derivados por regressões lineares e as diferenças entre os valores previstos por alguns autores e os observados no estudo atual foram calculadas. **Resultados:** Nos homens, a idade variou de 25 a 88 anos e a estatura, de 156 a 189 cm. Nas mulheres, a idade variou de 21 a 92 anos e a estatura, de 140 a 176 cm. A DCO se correlacionou de maneira significativa positivamente com a estatura e negativamente com a idade. Os valores previstos pelas equações de Crapo, Neder e Miller foram maiores em comparação aos obtidos pelo estudo atual ($p < 0,01$) em ambos os sexos. Nos homens, os valores não diferiram quando comparados aos calculados pelo GLI ($p = 0,29$); nas mulheres, os valores derivados pelo GLI foram levemente maiores: 0,99 mL/min/mmHg ($p < 0,01$). **Conclusões:** Novos valores previstos para a DCO foram derivados em uma amostra de adultos brancos no Brasil. Os valores previstos são semelhantes aos compilados pelas equações GLI e diferem de equações propostas anteriormente.

Descritores: Fator de transferência; Capacidade de difusão pulmonar; Difusão; Monóxido de carbono; Valores de referência; Testes de função pulmonar.

1. Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte (MG) Brasil.
2. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.
3. Clínica AMO, Salvador (BA) Brasil.
4. Pneumo Medicina Respiratória, Criciúma (SC) Brasil.
5. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.
6. Centro Diagnóstico Brasil, São Paulo (SP) Brasil.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-9557-4917>
- b. <http://orcid.org/0000-0002-7081-8401>
- c. <http://orcid.org/0000-0002-5568-9330>
- d. <http://orcid.org/0000-0001-6301-6315>
- e. <http://orcid.org/0000-0002-0429-6828>
- f. <http://orcid.org/0000-0002-2242-2533>
- g. <http://orcid.org/0000-0002-0352-9589>

Recebido: 27 agosto 2018.

Aprovado: 14 fevereiro 2019.

Trabalho realizado em seis centros do Brasil, tendo como centro coordenador o Hospital Madre Tereza, Belo Horizonte (MG) Brasil.

INTRODUÇÃO

A medida da difusão do monóxido de carbono (DCO) ou fator de transferência para o CO, por respiração única, é um teste essencial na avaliação diagnóstica e no acompanhamento funcional em diversas condições respiratórias.⁽¹⁾ Valores de referência foram derivados e validados para a espirometria no Brasil.^(2,3) A seleção de valores de referência para a DCO é mais difícil do que a escolha de valores de referência para a espirometria, devido à grande variação entre laboratórios.⁽⁴⁾ Em 2005, a força tarefa da ATS/ERS não recomendou a adoção de nenhuma equação específica para a DCO, porém sugeriu que os valores previstos para o volume alveolar (VA), para a DCO e para o coeficiente de difusão (kCO) deveriam ser derivados da mesma fonte.⁽⁴⁾

No Brasil, as equações propostas por Crapo e as derivadas por Neder são usadas, porém os valores previstos são mais elevados do que os de outros estudos.⁽⁵⁻⁷⁾ Já outras equações, como as propostas por Miller, mostram previstos menores.^(5,8)

Nos últimos anos, houve um grande desenvolvimento nos equipamentos de função pulmonar, como o surgimento de analisadores de gases de resposta rápida, com excelente linearidade e acurácia. Isso levou a resultados mais precisos e propostas mais exigentes quanto à realização do teste de respiração única para a medida da DCO, em comparação às diretrizes anteriormente sugeridas.^(9,10)

Em 2017, o *Global Lung Initiative* (GLI) derivou valores de referência para a DCO, por compilação dos valores obtidos em diversos estudos feitos após o ano 2000, em equipamentos mais modernos. Os valores previstos por esta equação são menores em comparação aos publicados anteriormente e devem ser validados.⁽¹¹⁾

O objetivo do presente estudo foi derivar valores de referência na raça branca para a DCO em uma amostra de diferentes locais do Brasil por um mesmo modelo de equipamento (Sensormedics) e comparar os resultados com os derivados pelas equações de Crapo, Miller e Neder, e da proposta pelo GLI.^(6-8,11)

Endereço para correspondência:

Virgínia Pacheco Guimarães. Hospital Madre Teresa, Avenida Professor Mário Werneck, 3086/702, Bairro Buritis, CEP: 30575-280, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel.: 31 3313-4413. E-mail: virpag@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

Os dados foram obtidos entre 2015 e 2017, em seis cidades brasileiras, por sistemas da mesma marca (Sensormedics, Yorba Linda, California).

A DCO foi medida em todos os centros de acordo com as normas sugeridas pela ATS/ERS, em 2005, usando-se como gases-teste o CO (0,30%) e o CH₄ (0,30%).⁽⁹⁾ A FiO₂ foi de 0,21. Os volumes pulmonares foram determinados simultaneamente por pletismografia. O equipamento mede a temperatura ambiente por termômetro eletrônico e a pressão barométrica, por manômetro interno, e realiza a conversão do volume do gás exalado para as condições corporais de temperatura e pressão do vapor d'água corrigidas para a pressão barométrica (BTPS).

O espaço-morto e o volume da válvula, por *default*, do equipamento são fixos, de 0,15 L e 0,08 L, respectivamente.

Os indivíduos foram selecionados por convite verbal, sendo mais comumente acompanhantes ou familiares de pacientes e, eventualmente, funcionários das instituições do estudo, e eram de diversos níveis socioeconômicos. Os voluntários que aceitaram e consentiram em participar responderam inicialmente a um questionário respiratório traduzido da *American Thoracic Society/Division of Lung Diseases*, validado em nosso meio, e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).^(12,13)

Os equipamentos eram calibrados diariamente com uma seringa de três litros e submetidos a controles biológicos semanalmente pelos funcionários do laboratório. Os exames foram realizados por técnicos ou médicos certificados em função pulmonar pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).

Os critérios de inclusão no estudo foram iguais aos utilizados no estudo para derivação dos valores espirométricos em 2007, acrescidos de uma pergunta relativa à presença de anemia, que deveria estar ausente.⁽²⁾

O peso e a estatura foram medidos de acordo com as recomendações da SBPT.⁽¹⁴⁾ Obesos (IMC > 30 kg/m²) foram excluídos.

As medidas da DCO foram realizadas após as medidas espirométricas. Estas deveriam preencher os critérios de aceitação e reprodutibilidade sugeridos pela SBPT.⁽¹⁴⁾ Os valores de CVF observados foram comparados aos previstos para a população brasileira derivados em 2007.⁽²⁾

O volume inspirado na manobra deveria ser ≥ 85% da capacidade vital e ser completada em menos de 4 s. No mínimo, duas manobras aceitáveis com diferença de ± 10% do maior valor e menos de 3 mL/min/mmHg foram obtidas, com 4 min de intervalo. O valor final anotado foi derivado da média dos valores das manobras aceitáveis.⁽⁹⁾

O tempo inspiratório, medido pelo método de Jones e Meade, deveria situar-se entre 8 e 12 s. Como critérios de aceitação, durante a sustentação da inspiração, não

deveriam existir vazamentos ou variações de pressão excessivas na boca, exibidas no monitor durante a realização dos testes, indicativas de manobras de Muller e Valsalva. A expiração deveria durar menos de 4 s. O volume desprezado na expiração antes da coleta da amostra do gás alveolar foi de 0,75 L.⁽⁹⁾

As variáveis de natureza numérica foram analisadas por média e desvio padrão, e os valores dessas variáveis foram comparados entre os sexos utilizando-se o teste *t* de Student.

Regressões lineares foram usadas para derivação dos valores de referência, levando-se em conta variáveis com $p \leq 0,10$, na análise univariada.

As diferenças entre os valores observados no estudo atual e os previstos para a CPT pelas equações de Crapo, Miller e Neder, e as sugeridas pelo GLI foram calculadas na amostra total e em idades e estaturas representativas de cada sexo. A diferença média e sua significância foram calculadas por teste *t* emparelhado.

Todos os testes foram revistos individualmente por um dos autores (CACP) e aqueles que não preencheram os critérios de aceitação e reprodutibilidade foram excluídos. Foram também excluídos casos considerados discrepantes pela distribuição após gráficos *box plot* e aqueles nos quais os resíduos derivados das equações excederam os valores aceitáveis.⁽¹⁵⁾

As análises estatísticas foram realizadas com o uso do *software* estatístico SPSS-22. Pela multiplicidade de comparações, o valor de *p* significativo foi considerado < 0,01.

O projeto, com a documentação completa de todos os centros envolvidos, foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, Minas Gerais, sob o número 1617108.

RESULTADOS

Foram avaliados inicialmente 292 casos, sendo excluídos 45 por testes inadequados e sete por valores discrepantes. Ao final, 240 casos foram incluídos, 120 de cada sexo. Por ordem decrescente, 153 (63,8%) eram de São Paulo, 28 de Salvador, 25 de Criciúma, 25 de Belo Horizonte e nove de outros centros.

A distribuição por idade, estatura e IMC é mostrada para os sexos, separadamente, na Tabela 1. Nos homens, a idade variou de 25 a 88 anos, a média de estatura foi de 173 cm, variando de 156 a 189 cm. Nas mulheres, a idade variou de 21 a 92 anos, a média de estatura foi de 160 cm, variando entre 140 e 176 cm.

As médias para os parâmetros funcionais principais, incluindo valores para DCO, kCO e volume alveolar (VA), são mostradas na Tabela 2. Todos os valores foram maiores no sexo masculino, exceto a CVF, em porcentagem do previsto, e a kCO, que não mostraram diferença significativa entre os sexos. A CVF foi de 98,7% do previsto em ambos os sexos. A relação entre a capacidade vital inspiratória da manobra da

Tabela 1. Distribuição dos pacientes por sexo, faixas de idade, estatura e índice de massa corporal.

Variável	Sexo feminino (n = 120)		Sexo masculino (n = 120)	
	n	%	n	%
Idade (anos)				
20-24	4	3,3	----	----
25-34	30	25,0	24	20,0
35-44	18	15,0	20	16,7
45-54	18	15,0	26	21,7
55-64	24	20,0	17	14,2
65-74	13	10,8	25	20,8
≥75	13	10,8	8	6,7
Estatura (cm)				
140-154	28	23,3	---	----
155-164	62	51,7	13	10,8
165-174	29	24,2	62	51,7
175-184	1 (176 cm)	0,8	38	31,7
≥ 185	----	---	7	5,8
IMC (Kg/m ²)				
18-24	45	37,5	38	31,7
25-30	75	62,5	82	68,3

Tabela 2. Médias das variáveis funcionais separados por sexo.

Variável funcional	Mulheres (n = 120)	Homens (n = 120)	P
	X ± DP	X ± DP	
CVF (L)	3,24 ± 0,62	4,59 ± 0,79	<0,01
CVF (% previsto)	99,8 ± 12,3	97,5 ± 10,2	0,12
VEF1 (L)	2,63 ± 0,53	3,62 ± 0,63	<0,01
VEF1/CVF%	0,81 ± 0,05	0,79 ± 0,05	<0,01
CV (L)	3,30 ± 0,60	4,71 ± 0,82	<0,01
VR (L)	1,58 ± 0,46	2,00 ± 0,51	<0,01
CPT (L)	4,88 ± 0,63	6,71 ± 0,84	<0,01
DCO (ml/min/mmHg)	19,29 ± 3,86	27,90 ± 5,19	<0,01
kCO (ml. min ⁻¹ . mmHg ⁻¹ . L ⁻¹)	3,97 ± 0,58	4,09 ± 0,61	0,12
VA (L)	4,18 ± 0,64	5,92 ± 0,85	<0,01

difusão e a capacidade vital lenta, obtida em separado, foi 0,91 ± 0,04, na amostra total.

A relação VA/CPT foi, em média, 0,87 ± 0,07 nos homens e 0,86 ± 0,08 nas mulheres. Em ambos os sexos, a relação VA/CPT se correlacionou diretamente com a capacidade vital inspiratória ($r = 0,44$ nos homens e $r = 0,43$ nas mulheres, $p < 0,001$) e inversamente com a idade ($r = -0,31$ nos homens, e $r = -0,33$ nas mulheres, $p < 0,001$).

As correlações entre a DCO e a idade e a estatura em ambos os sexos, bem como os limites inferiores determinados pelo 5º percentil dos resíduos, são mostradas na Figura 1.

A equações lineares derivadas para a DCO, kCO e VA são mostradas na Tabela 3. A DCO se correlacionou de maneira significativa com a idade e a estatura em ambos os sexos. O VA, com a estatura em ambos os sexos. A kCO apenas com a idade no sexo masculino e, de maneira pobre, apenas com a estatura no sexo feminino. Considerando-se os valores médios obtidos,

os limites inferiores, determinados pelo 5º percentil do resíduo, distaram menos da média nos homens (82%), em comparação às mulheres (78%). O mesmo se observou com a kCO: 80% nos homens e 74% nas mulheres.

As diferenças para os homens e mulheres, entre os valores previstos para indivíduos de mesma idade e estatura pelos autores selecionados, e os observados para a DCO no presente estudo, foram calculadas. No sexo masculino, as diferenças foram: Neder = 7,7 (IC95% = 7,1-8,3); Crapo = 6,5 (IC95% = 5,8-7,2); Miller = 1,7 (IC95% = 1,0-2,3), todos com $p < 0,01$. Os valores não diferiram de maneira significativa quando comparados aos derivados pelo GLI: -0,32 (IC95% = -0,93 a 0,28).

No sexo feminino, as diferenças foram também positivas. Para Crapo = 6,2 (IC95% = 5,7-6,7); Neder = 6,0 (IC95% = 5,5-6,4); Miller = 3,0 (IC95% = 2,5-3,5), todos com $p < 0,01$. A menor diferença foi observada

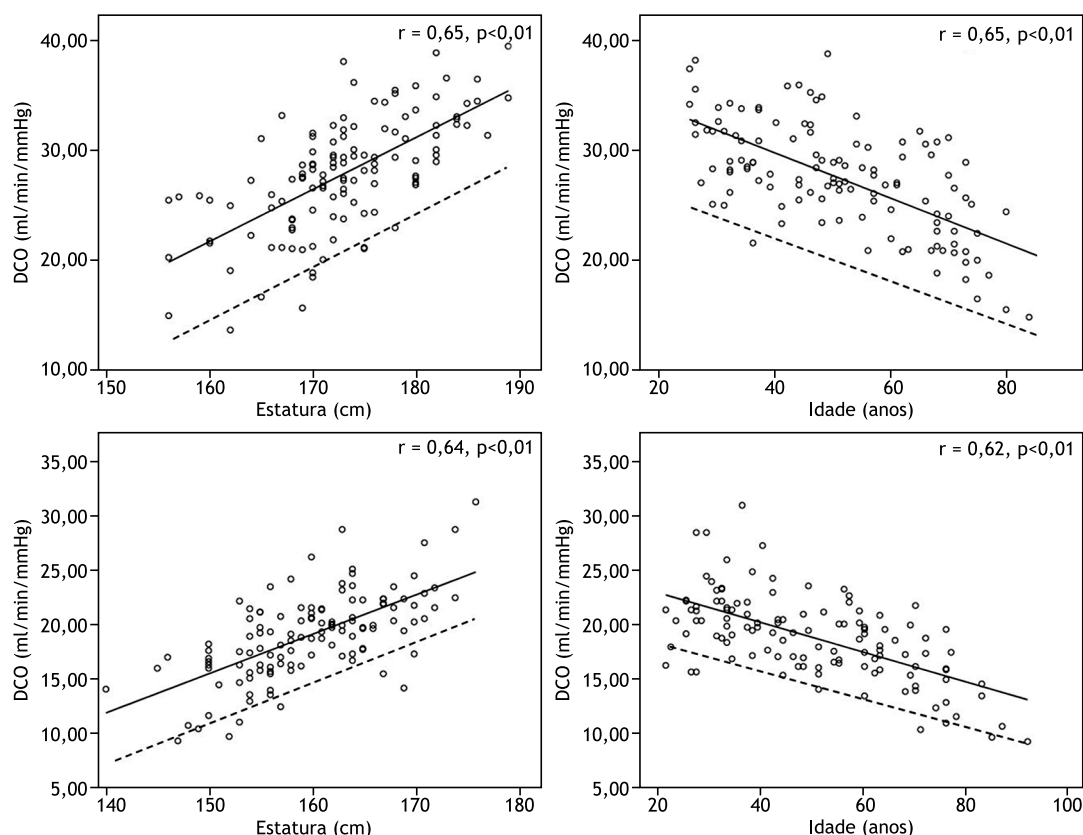


Figura 1. Dispersão dos valores para a Difusão do CO com a estatura e a idade na população de referência nos sexos masculino (acima) e feminino (abaixo).

Tabela 3. Equações de regressão, coeficiente de explicação (r^2) e limites inferiores para a difusão do CO, constante de difusão do CO e volume alveolar na população de referência dos sexos feminino e masculino.

Sexo feminino, 21-92 anos, 140-176 cm estatura, raça branca (n = 120)						
	Coeficiente estatura	Coeficiente idade	Constante	r^2 ajustado	5º percentil resíduo	Limite inferior
DCO (ml/min/mmHg)	0,244	- 0,087	- 15,32	0,53	4,18	P-4,18
VA (L)	0,058	----	- 5,06	0,40	0,83	P-0,83
KCO (ml. min ⁻¹ . mmHg ⁻¹ . L ⁻¹)	0,019	----	+ 0,98	0,05	1,05	P-1,05
Sexo masculino, 25-88 anos, 156-189 cm estatura, raça branca (n = 120)						
	Coeficiente estatura	Coeficiente idade	Constante	r^2 ajustado	5º percentil resíduo	Limite inferior
DCO (ml/min/mmHg)	0,335	- 0,148	- 22,48	0,60	5,00	P-5,00
VA (L)	0,091	----	- 9,76	0,56	1,00	P-1,00
KCO (ml. min ⁻¹ . mmHg ⁻¹ . L ⁻¹)	----	- 0,019	5,03	0,25	0,82	P-0,82

com os valores derivados pelo GLI, embora de maneira significativa: 0,99 (IC95% = 0,52-1,46), $p < 0,01$.

As comparações entre os valores médios e os limites inferiores calculados pelas equações de regressão pelos diversos autores e os valores observados no presente estudo, em indivíduos com idade e estatura representativas, são mostradas na Tabela 4. Os valores médios e limites que mais se aproximaram dos valores previstos e limites inferiores com as equações atuais foram as propostas pelo

GLI. As diferenças com as equações propostas por Neder se devem aos maiores valores observados por este autor para o VA: no sexo masculino 7,50 L vs 5,92 L, no presente estudo ($p < 0,001$), e no sexo feminino, 4,88 L vs 4,18 L ($p < 0,001$). Por equações lineares, o coeficiente de explicação (r^2) na equação de Neder foi de 0,24 no sexo masculino e 0,36 no sexo feminino, em comparação aos valores de 0,60 e 0,53 nos homens e mulheres, respectivamente, na presente amostra.

Tabela 4. Valores médios e limites inferiores calculados pela equação atual comparados a valores calculados pelas equações de outros autores em indivíduos com idade e estatura representativas.

Masculino		Autor, valor previsto médio e limite inferior				
Idade	Estatura	Atual	Crapo	Neder	Miller	GLI
26	177	32,97/27,97	41,60/33,4	40,19/30,31	35,99/28,05	32,73/25,84
50	173	28,08/23,08	34,68/26,48	35,79/25,91	29,83/21,89	27,71/21,17
75	168	22,70/17,70	27,12/18,92	30,94/21,06	23,29/15,35	22,26/16,26
Feminino		Autor, valor previsto médio e limite inferior				
Idade	Estatura	Atual	Crapo	Neder	Miller	GLI
25	167	23,25/19,07	30,85/24,25	28,38/24,40	26,18/19,68	23,73/18,47
52	161	19,44/15,26	25,43/18,83	25,28/21,30	22,2/15,73	20,46/15,72
76	156	16,13/11,95	20,69/14,09	22,58/18,60	18,76/12,26	17,43/13,05

DISCUSSÃO

Novos valores previstos para medida da DCO por respiração única foram derivados em uma amostra multicêntrica da população brasileira de raça branca.

No presente estudo, os valores para a DCO foram expressos em unidades tradicionais (mL/min/mmHg). Para conversão em mmol/min/kPa, os valores devem ser divididos por 2,987.⁽¹¹⁾

Os valores previstos para a DCO foram influenciados pelo sexo, pela idade e pela estatura. Embora o peso não afete a média da DCO em obesos, o VA pode ser menor e a kCO maior, daí a exclusão de obesos no presente estudo.⁽¹⁶⁾

Nas equações lineares, os limites inferiores devem ser calculados pela subtração do 5º percentil dos resíduos, um valor fixo, dos valores previstos.⁽²⁾ Como em outros estudos, as mulheres tiveram maior dispersão dos valores de referência, daí os limites inferiores terem sido mais distantes dos valores medianos.⁽¹¹⁾

Em adultos, a DCO, ao longo da idade, segue uma curva decrescente, com valores relativamente estáveis nos indivíduos mais jovens e declínio mais acentuado com o decorrer da idade. Isso acontece devido a uma perda mais acelerada da superfície de troca gasosa, e a uma piora da distribuição da ventilação com o envelhecimento.^(7,17)

O limite superior para a DCO não foi mostrado no presente estudo. O valor do encontro de DCO acima do limite superior é pequeno.⁽¹¹⁾ Valores para a kCO e para o VA também foram derivados. A DCO é o produto da kCO × VA, porém o relato da relação DCO/VA deve ser abandonado.⁽¹¹⁾ Há uma grande controvérsia na literatura a respeito do valor da kCO na interpretação da DCO.^(18,19) Se um indivíduo normal realizar uma inalação submáxima durante a manobra para medida da DCO, a kCO será elevada, de modo que a kCO só deve ser valorizada quando o VA se situar na faixa prevista.⁽¹¹⁾ Nestes casos, quando a kCO é reduzida, a DCO, em geral, será igualmente reduzida.

A DCO é medida durante uma manobra sustentada em inspiração plena. A inalação de um gás traçador, não absorvível, permite estimar o volume pulmonar ("uma CPT de manobra única") e a diluição sofrida pelo CO. O cálculo do VA representa uma estimativa

do volume de gás pulmonar no qual o CO é distribuído através da membrana alvéolo-capilar. É, portanto, crítico na medida da DCO. Em indivíduos normais, a soma do VA e o espaço-morto se aproxima da CPT medida por pletismografia.⁽⁹⁾

No presente estudo, a relação entre VA/CPT observada, em média $0,87 \pm 0,08$, foi menor que o relatado de $0,94 \pm 0,07$.⁽¹⁸⁾ Também diferente do que tem sido relatado, houve correlação inversa desta relação com a idade, sugerindo que, mesmo em indivíduos normais, a distribuição da ventilação, que piora com a idade, pode influenciar a medida do VA.⁽¹⁸⁾

No presente estudo, não foi feita correção da DCO para a altitude. A pressão barométrica (Pb) diminui com a altitude, resultando em menor pressão inspirada de O₂ (PiO₂), menor pressão alveolar de O₂ (PaO₂) e aumento da DCO, por menor "competição" do O₂ com o CO na ligação com a hemoglobina (Hb). Tem sido sugerido que os valores de referência para a DCO sejam ajustados para a Pb no nível do mar (760 mmHg). Em um estudo, realizado em quatro cidades na América Latina, a altitude influenciou as medidas da DCO, com valores maiores observados nas cidades do México (2.240 m) e Bogotá (2.640 m), em comparação aos observados em Santiago (650 m) e Caracas (900 m).⁽²⁰⁾ No presente estudo, as altitudes dos centros avaliados variaram de 8 m (Salvador) a 852 m (Belo-Horizonte). Quando as diversas altitudes foram incluídas na análise para predição da DCO no presente estudo, elas não mostraram influência significativa. A relação entre DCO e Pb não foi confirmada com os novos sistemas que utilizam analisadores de ação rápida.⁽¹⁰⁾ A correção da DCO para a Pb em altitudes abaixo de 1.500 m é baseada em dados escassos e deve ser mais bem avaliada.⁽¹⁰⁾

Idealmente, as medidas da DCO deveriam ser corrigidas para o nível individual da Hb, mas raros laboratórios fazem esta correção rotineiramente. No presente estudo, pacientes que referiam anemia por meio do questionário foram excluídos. A maioria dos estudos publicados para derivação de valores de referência não usou correção para o nível de Hb.⁽¹¹⁾

O espaço-morto deve ser considerado no cálculo do VA. Em 1995, a ATS sugeriu que um valor fixo de 0,15 L fosse usado; no entanto, em 2005, o valor estimado

pela equação peso $\times$ 2,2 em mL foi sugerido em não obesos.^(9,21) Por esta equação, na presente amostra, a média $\pm$ DP do espaço-morto seria, nos homens, $0,17 \pm 0,02$ L, e nas mulheres, $0,14 \pm 0,02$ L, valores muito próximos do valor fixo utilizado por *default*, de 0,15 L.

No presente estudo, os testes foram obtidos em equipamentos Sensormedics. No estudo GLI, foram usados equipamentos diversos, sendo 29,5% da marca Sensormedics. Note-se que os valores médios obtidos não diferiram entre os diversos equipamentos.

Os valores derivados no presente estudo foram menores quando comparados aos valores sugeridos por Miller, Neder e Crapo.⁽⁶⁻⁸⁾ Crapo avaliou 122 indivíduos do sexo feminino e 123 do sexo masculino, em Salt Lake City (altitude 1.400m).⁽⁶⁾ O método de seleção da amostra não foi descrito. A DCO foi corrigida para a Hb. Os autores usaram uma FIO_2 de 0,25, para simular a FIO_2 observada no nível do mar.

Miller e cols. derivaram valores para a DCO em uma amostra randomizada e estratificada do estado de Michigan.⁽⁸⁾ Valores para não fumantes foram derivados em 74 homens e em 130 mulheres. Os valores foram corrigidos para a Hb.

Neder e cols. derivaram valores de referência em 50 indivíduos de cada sexo, de 20 a 80 anos, selecionados ao acaso entre funcionários de um grande hospital em São Paulo.⁽⁷⁾ O perfil racial foi variável. A Hb não foi medida. Equações lineares foram utilizadas, porém o coeficiente de explicação foi baixo, indicando grande variabilidade nos valores previstos.

No sistema utilizado por Neder (MedGraphics), os gases expirados são analisados por cromatografia, o que

resulta em hiperestimativa dos volumes pulmonares, como demonstrado pela comparação dos valores do VA com os observados no presente estudo.^(22,23)

O projeto GLI publicou recentemente valores de referência para a DCO em crianças e adultos brancos, por compilação de dados derivados de 18 centros, obtidos após o ano 2000.⁽¹¹⁾ Os valores foram derivados pelo método LMS (lambda, mu, sigma). O resultado mais notável foi o encontro de valores menores que os sugeridos por equações mais antigas, porém semelhantes aos observados no presente estudo.

Limitações devem ser reconhecidas no atual estudo. A mais óbvia é a incerteza da extensão dos dados para a raça negra, muito prevalente no Brasil. Voluntários foram convidados para participar. A derivação de valores de referência para a função pulmonar deve incluir apenas indivíduos não fumantes, sem sintomas ou doenças cardiorrespiratórias. Para isto, um questionário epidemiológico respiratório validado deve ser aplicado. Preenchidas as condições acima referidas, o uso de voluntários para estabelecimento de valores de referência é considerado válido.^(24,25)

Diabéticos não foram excluídos da presente amostra. Brancos diabéticos têm menores valores para a DCO. Em um estudo, quando diabéticos brancos foram pareados com controles não diabéticos, a DCO foi 1,44 mL/min/mmHg menor nos diabéticos.⁽²⁶⁾

Em conclusão, novos valores previstos para a DCO foram derivados em uma amostra significativa de adultos brancos no Brasil. Os valores previstos são semelhantes aos obtidos em sistemas mais modernos compilados pelo GLI e diferem de equações propostas anteriormente.

REFERÊNCIAS

- Enright P. Official-based DLCO tests help pulmonologists to make important clinical decisions. *Respir Investig*. 2016;54(5):305-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2016.03.006>. PMID:27566377.
- Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000400008>. PMID:17982531.
- Duarte AAO, Pereira CAC, Rodrigues SCS. Validation of new Brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):527-35. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000500007>. PMID:18026650.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>. PMID:16264058.
- Johnston R. What's normal about the GLI DLCO reference values? [Internet]. 2017 [cited 2018 Feb 6]. Available from: pftforum.com/blog/whats-normal-about-the-gli-dlco-reference-values
- Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(2):185-9. PMID:7235357.
- Neder JA, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res*. 1999;32(6):729-37. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600008>. PMID:10412551.
- Miller A, Thornton JC, Warshaw R, Anderson H, Teirstein AS, Selikoff IJ. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. Predicted values, lower limits of normal, and frequencies of abnormality by smoking history. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(3):270-7. PMID:6830050.
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720-35. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034905>. PMID:16204605.
- Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>. PMID:28049168.
- Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700010. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>. PMID:28893868.
- Ferris BG. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(6 Pt 2):1-120. PMID:742764.
- Aguiar VAN, Beppu OS, Romaldini H, Ratto OR, Nakatani J. Validade de um questionário respiratório modificado (ATS-DLD-78) como instrumento de um estudo epidemiológico em nosso meio. *J Pneumol*. 1988;14(3):111-6.
- Pereira CAC, Neder JA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(Supl. 3):1-238.
- Pallant J. Multiple regression. In: Pallant J. SPSS – Survival manual. 2nd ed. Berkshire: Open University Press; 2005. p. 140-59.
- Enache I, Oswald-Mammoser M, Scarfone S, Simon C, Schlienger JL, Geny B, et al. Impact of altered alveolar volume on the diffusing

- capacity of the lung for carbon monoxide in obesity. *Respiration*. 2011;81(3):217-22. <http://dx.doi.org/10.1159/000314585>. PMID:20453485.
17. Georges R, Saumon G, Loiseau A. The relationship of age to pulmonary membrane conductance and capillary blood volume. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117(6):1069-78. PMID:666106.
 18. Hughes JM, Pride NB. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):132-9. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201112-2160CI>. PMID:22538804.
 19. van der Lee I, Zanen P, van den Bosch JM, Lammers JW. Pattern of diffusion disturbance related to clinical diagnosis: the K(CO) has no diagnostic value next to the DL(CO). *Respir Med*. 2006;100(1):101-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.04.014>. PMID:15946833.
 20. Vázquez-García JC, Pérez-Padilla R, Casas A, Schönnfeldt-Guerrero P, Pereira J, Vargas-Domínguez C, et al. Reference Values for the Diffusing Capacity Determined by the Single-Breath Technique at Different Altitudes: The Latin American Single-Breath Diffusing Capacity Reference Project. *Respir Care*. 2016;61(9):1217-23. <http://dx.doi.org/10.4187/respcare.04590>. PMID:27587868.
 21. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique: 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6):2185-98. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.6.8520796>. PMID:8520796.
 22. Thompson BR, Johns DP, Bailey M, Raven J, Walters EH, Abramson MJ. Prediction equations for single breath diffusing capacity (Tlco) in a middle-aged Caucasian population. *Thorax*. 2008;63(10):889-93. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.091959>. PMID:18390632.
 23. Jensen RL, Teeter JG, England RD, White HJ, Pickering EH, Crapo RO. Instrument accuracy and reproducibility in measurements of pulmonary function. *Chest*. 2007;132(2):388-95. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-1998>. PMID:17573502.
 24. Gräsbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(7):692-7. <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2004.118>. PMID:15327001.
 25. Gutierrez C, Ghezzi RH, Abboud RT, Cosio MG, Dill JR, Martin RR, et al. Reference values of pulmonary function tests for Canadian Caucasians. *Can Respir J*. 2004;11(6):414-24. <http://dx.doi.org/10.1155/2004/857476>. PMID:15510249.
 26. Klein OL, Kalhan R, Williams MV, Tipping M, Lee J, Peng J, et al. Lung spirometry parameters and diffusion capacity are decreased in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(2):212-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03394.x>. PMID:21790775.