

MESTRADO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES E RESPIRATÓRIAS

Preserved Ratio Impaired Spirometry: a importância de incluir Pletismografia

Carla Manuela Botelho Vieira

Orientador: Doutor Nuno Miguel Antunes Granadeiro Cortesão

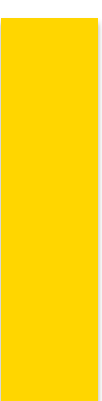
Co-orientador: Professora Doutora Francisca Almeida Saraiva Proença Garcia

M

2025



FACULDADE DE MEDICINA



Agradecimentos

Nas palavras que se seguem são prestados os devidos agradecimentos às pessoas e instituição que permitiram a realização de um projeto que significa a conclusão do meu Mestrado em Ciências Cardiovasculares e Respiratórias.

Ao Senhor Doutor Nuno Cortesão pela sua orientação, pelas críticas sempre construtivas, profissionalismo, interesse e colaboração em tantas etapas deste projeto, nas quais mostrou o rigor do seu trabalho e o interesse pela ciência.

À Senhora Professora Doutora Francisca Saraiva pela sua orientação, interesse, colaboração e, sobretudo, disponibilidade, que foram fundamentais à moldagem desta tese.

À minha família e colegas de trabalho pelo apoio incansável ao longo de todas as etapas desta formação.

Ao Hospital da Luz Arrábida e à academia *Hospital da Luz Learning Health* que se mostraram disponíveis em participar, aos quais devo todos os resultados obtidos e, em grande parte, a concretização desta tese.

A todos estes e a mais alguns que posso, despropositadamente, não ter referido, a minha gratidão.

Índice

Agradecimentos	4
Índice de Figuras	6
Índice de Tabelas	7
Lista de Abreviaturas	8
Resumo	9
Abstract	11
Introdução	13
Diagnóstico e prevalência.....	15
Fatores de risco	15
Prognóstico, comorbidades e tratamento.....	16
Transição entre <i>PRISm</i> e outras categorias pulmonares	17
Objetivos.....	18
Material e Métodos.....	19
Desenho do Estudo e Participantes.....	19
Recolha de Dados	19
Análise Estatística	20
Resultados	21
Caracterização basal da amostra.....	22
Análise transversal – 1º momento de avaliação: transição <i>PRISm</i> para alteração ventilatória restritiva.....	23
Análise longitudinal – 2º momento de avaliação: transição <i>PRISm</i> para outras alterações ventilatórias	25
Discussão	30
Conclusão	33
Considerações Éticas	34
Conflito de Interesses.....	35
Financiamento	35
Referências Bibliográficas	36

Índice de Figuras

Figura 1: Diagrama de diagnóstico diferencial do padrão <i>PRISm</i>	14
Figura 2: Diagrama de fluxo da seleção dos participantes do estudo.....	21
Figura 3: Diagrama de fluxo de evolução das categorias de função pulmonar.....	26
Figura 4: Distribuição dos valores de CVF (z-score) da primeira avaliação estratificados pelos grupos de diagnóstico da segunda avaliação	28
Figura 5: Distribuição dos valores de CPT (z-score) da primeira avaliação estratificados pelos grupos de diagnóstico da segunda avaliação	28
Figura 6: Distribuição dos valores da relação VEF1/CVF (z-score) da primeira avaliação estratificados pelos grupos de diagnóstico da segunda avaliação	29

Índice de Tabelas

Tabela 1: Características basais dos participantes do estudo.....	22
Tabela 2: Regressão logística univariável e multivariável que investiga o risco de alteração ventilatória restritiva de acordo com os valores espirométricos do primeiro momento de avaliação.....	24
Tabela 3: Relação dos parâmetros funcionais respiratórios do primeiro momento de avaliação com o diagnóstico do segundo momento de avaliação.....	27

Lista de Abreviaturas

AVR – Alteração ventilatória restritiva

CPT – Capacidade pulmonar total

CVF – Capacidade vital forçada

CVL – Capacidade vital lenta

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

FEF25 – Fluxo expiratório forçado em 25% da CVF

FEF50 – Fluxo expiratório forçado em 50% da CVF

FEF75 – Fluxo expiratório forçado em 75% da CVF

IMC – Índice de massa corporal

LIN – Limite inferior da normalidade

NHC – Número de identificação do processo hospitalar

P5 – Percentil 5

PRISm – *Preserved Ratio Impaired Spirometry*

VEF1 – Volume expiratório forçado no 1º segundo de expiração

VEF1/CVF – Razão entre volume expiratório forçado no 1º segundo de expiração e capacidade vital forçada

VR – Volume residual

VR/CPT – Relação entre volume residual e capacidade pulmonar total

Resumo

Introdução: *Preserved ratio impaired spirometry (PRISm)* refere-se a um padrão espirométrico caracterizado pela redução da capacidade vital forçada (CVF) e/ou do volume expiratório forçado no primeiro segundo de expiração (VEF1), com relação VEF1/CVF normal. Uma das causas deste padrão, em particular quando há diminuição da CVF, é uma alteração ventilatória restritiva, que só pode ser confirmada através da medição da capacidade pulmonar total (CPT).

Objetivos: Os objetivos deste estudo foram investigar a prevalência do padrão *PRISm* e se existem parâmetros espirométricos, demográficos ou clínicos que associem um padrão *PRISm* a um padrão restritivo definitivo, assim como avaliar a evolução desta alteração de forma longitudinal.

Métodos: Foi conduzido um estudo de coorte retrospectivo dos indivíduos com mais de 18 anos que tenham realizado espirometria e pletismografia no laboratório de provas funcionais respiratórias do serviço de pneumologia do Hospital da Luz Arrábida. Dados antropométricos, história de tabagismo e parâmetros funcionais de exames com padrão *PRISm* foram recolhidos. *PRISm* foi definido como CVF e/ou VEF1 < P5 e VEF1/CVF > P5 na espirometria. Através dos dados de pletismografia com CPT < P5 foram identificados os indivíduos restritivos. Foi utilizada uma análise descritiva para comparar os dois grupos *PRISm* e restritivo e a análise de regressão logística foi usada para investigar os parâmetros da espirometria com padrão *PRISm* que podem estar associados a um padrão restritivo.

Resultados: No total, 318 participantes com padrão *PRISm* na espirometria foram incluídos com mediana de idades de 66 anos; faixa, 18 – 89 e 50,9% do sexo masculino. Na avaliação subsequente por pletismografia, no mesmo dia, 188 mantiveram o padrão e em 130 foi identificado um padrão restritivo. A comparação destes grupos revelou que os doentes do grupo restritivo eram mais frequentemente do sexo masculino (72% vs. 36%, $p < 0,001$) e apresentavam valores de CVF, CPT e VR mais baixos ($p < 0,001$). Na análise multivariável

ajustada, as variáveis sexo masculino, CVF e FEF25 mostraram ser preditores independentes de maior risco de apresentar alteração restritiva.

Conclusão: Este estudo revelou que existem variáveis na espirometria que podem auxiliar na previsão de uma restrição. O sexo masculino, uma CVF diminuída e um FEF25 mais elevado revelaram estar associados a uma alteração ventilatória restritiva. É importante a realização de mais estudos, com um maior tamanho amostral, incluindo pletismografia e prova de broncodilatação em todas as suas fases, permitindo uma avaliação da evolução do padrão *PRISm*.

Palavras-chave: *PRISm*; restritivo; CVF; VEF1; relação VEF1/CVF.

Abstract

Introduction: Preserved ratio impaired spirometry (PRISm) refers to a spirometric pattern characterized by a reduction in forced vital capacity (FVC) and/or forced expiratory volume in the first second (FEV1), with a normal FEV1/FVC ratio. One of the causes of this pattern, particularly when there is a decrease in FVC, is a restrictive ventilatory defect, which can only be confirmed by measuring total lung capacity (TLC).

Objectives: The aims of this study were to investigate the prevalence of the PRISm pattern and whether there are spirometric, demographic, or clinical parameters that associate a PRISm pattern with a definitive restrictive pattern, as well as to evaluate the evolution of this change longitudinally.

Methods: A retrospective cohort study was conducted on individuals over 18 years old who had undergone both spirometry and plethysmography at the respiratory function testing laboratory of the Pulmonology Department at Hospital da Luz Arrábida. Anthropometric data, smoking history, and functional parameters from exams showing a PRISm pattern were collected. PRISm was defined as FVC and/or FEV1 < P5 and FEV1/FVC > P5 on spirometry. Restrictive individuals were identified using plethysmography data with TLC < P5. A descriptive analysis was used to compare the two groups (PRISm and restrictive), and logistic regression analysis was employed to investigate which spirometry parameters with a PRISm pattern could be associated with a restrictive pattern.

Results: In total, 318 participants with a PRISm pattern on spirometry were included, with a median age of 66 years (range, 18–89) and 50.9% being male. In the subsequent plethysmography evaluation conducted on the same day, 188 maintained the pattern, while a restrictive pattern was identified in 130. Comparison of these groups revealed that patients in the restrictive group were more frequently male (72% vs. 36%, $p < 0.001$) and had lower values for FVC, TLC, and RV ($p < 0.001$). In the adjusted multivariable analysis, the variables male

sex, FVC, and FEF25 were shown to be independent predictors of a higher risk for a restrictive defect.

Conclusion: This study revealed that there are spirometry variables that can help predict a restrictive defect. Male sex, a reduced FVC, and a higher FEF25 were shown to be associated with a restrictive ventilatory defect. Further studies with a larger sample size are important. They should include plethysmography and bronchodilator testing at all stages to allow for a better evaluation of the evolution of the PRISm pattern.

Keywords: PRISm, restrictive, FVC, FEV1, FEV1/FVC ratio.

Introdução

Preserved ratio impaired spirometry (PRISm) é um padrão espirométrico inespecífico, descrito no documento técnico que define as estratégias interpretativas para os estudos funcionais respiratórios proposto pela *American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS)* em 2005, relacionado com a oclusão/colapso do fluxo aéreo e caracterizado por CVF (capacidade vital forçada) e/ou VEF1 (volume expiratório forçado no 1º segundo de expiração) $< P5$ (Percentil 5) e VEF1/CVF (razão entre volume expiratório forçado no 1º segundo de expiração e capacidade vital forçada) $> P5$.¹ O padrão *PRISm* pode refletir três cenários distintos:

i) esforço reduzido/colaboração deficiente. No cenário de esforço reduzido, o padrão *PRISm* reflete a falha do indivíduo em inspirar ou expirar completamente, resultando num VEF1 e CVF “falsamente baixos”. O mesmo também pode ocorrer quando o fluxo é tão reduzido que o sujeito não consegue expirar por tempo suficiente para esvaziar os pulmões. Neste caso, a curva volume-tempo também pode ser informativa e ajudar a diferenciar entre encerramento da glote e interrupção repentina da expiração devido a pouco esforço e até outras causas. As curvas com este tipo de artefactos devem ser excluídas, segundo os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade *ATS/ERS*, não sendo consideradas para admitir um padrão *PRISm*;³

ii) alteração ventilatória restritiva (AVR). O padrão *PRISm* pode ser também um indicador precoce de um processo restritivo em que a redução da CVF ainda não é acompanhada de redução do volume residual (VR). Uma capacidade pulmonar total (CPT) diminuída, nestas circunstâncias, confirma a restrição ventilatória e, portanto, temos a evidência de que estamos perante uma alteração ventilatória restritiva;²

iii) uma consequência precoce de doença das pequenas vias aéreas com aprisionamento aéreo e/ou enfisema. Em contraste, na obstrução precoce, o colapso das pequenas vias aéreas

pode reduzir a CVF e aumentar o VR antes que a relação VEF1/CVF diminua. Tal como acontece com qualquer padrão que envolva uma CVF baixa, a CPT deve ser medida para confirmar a restrição, conforme clinicamente indicado. Quando o padrão inespecífico é observado num indivíduo que realiza um esforço máximo e sustentado, pode ser útil repetir a espirometria após o tratamento com um broncodilatador. Uma melhoria significativa no VEF1, na CVF ou em ambos sugeriria a presença de algum grau de responsividade brônquica e, portanto, deixaríamos de estar perante um padrão inespecífico. Outra abordagem é comparar a CVF com uma capacidade vital lenta (CVL) de duração indeterminada. Se a CVL for significativamente maior que a CVF (> 100 ml), isso significa que está a ocorrer colapso das vias aéreas durante a expiração forçada.^{4, 5, 6} Por último, especula-se ainda que os pacientes *PRISm* podem apresentar obstrução das pequenas vias aéreas, geralmente definidas como tendo menos de 2mm de diâmetro, acompanhada de pulmões considerados pequenos.⁷

Assim, é importante o diagnóstico diferencial de um padrão *PRISm* obtido por espirometria. Sublinha-se a importância da medição da CPT por forma a distinguir entre uma alteração ventilatória inespecífica e uma alteração ventilatória restritiva (Fig. 1).³

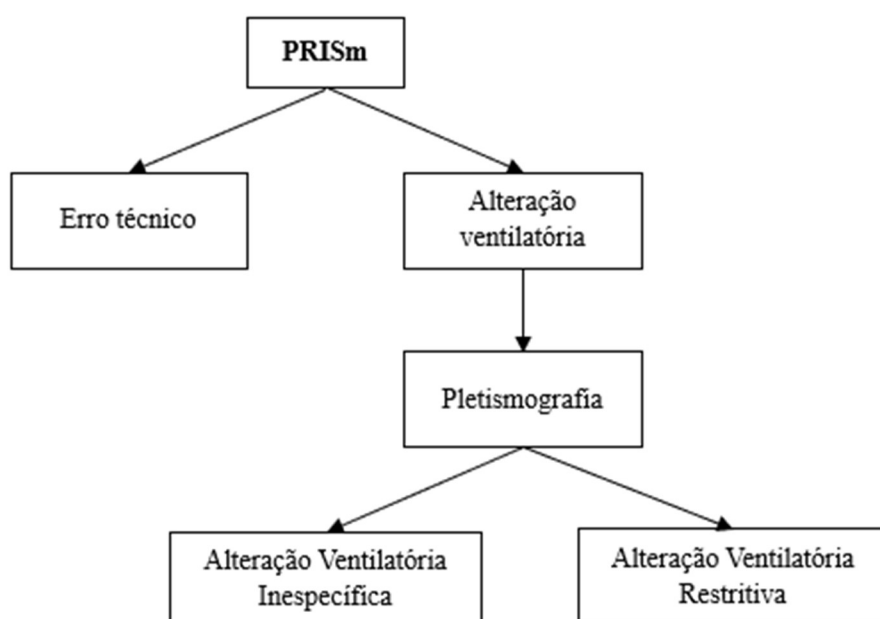


Figura 1. Diagrama de diagnóstico diferencial do padrão *PRISm*

Diagnóstico e prevalência

Estima-se que a prevalência do padrão *PRISm* na Europa e Estados Unidos da América varie entre 3% e 22,3%.^{7, 8}

Frequentemente, são encontrados valores muito díspares em relação à prevalência do padrão *PRISm* quando se comparam regiões e populações de perfis substancialmente diferentes. São observadas marcadas variações, predominantemente influenciadas por vários determinantes, como o ambiente natural da região, condições económicas, diferenças raciais e estilos de vida. Por exemplo, ao comparar o Japão com nações ocidentais, este apresenta uma população com menor taxa de obesidade, mas uma maior prevalência de fumadores, sendo estes dois fatores de risco para a prevalência do padrão *PRISm*.^{9 - 14}

Fatores de risco

Ainda que os estudos, principalmente longitudinais, sejam escassos na população *PRISm*, alguns deles identificaram fatores de risco relacionados com este padrão, que incluem sexo feminino, tabaco, obesidade, percentagem de massa gorda ao nível do tronco, diabetes, hipertensão, idade avançada, síndrome metabólica, história de tuberculose, inflamação sistémica e exposição a poeira fina.^{9, 8, 15-17}

Vários estudos têm analisado a ligação entre função respiratória e obesidade ou distribuição de gordura e encontraram uma relação negativa entre estes fatores, ou seja, a obesidade está associada a uma função respiratória tendencialmente diminuída. A prevalência do padrão *PRISm* aumenta em pacientes com maior índice de massa corporal (IMC). Através de diferentes formas, a obesidade pode exercer um impacto direto na função respiratória.^{6, 8} A acumulação de gordura pode interferir de forma mecânica com o movimento normal do diafragma, seja devido à acumulação de gordura no tórax ou no diafragma, ou porque a descida deste durante a inspiração profunda está restrita.^{18, 19, 20} Adicionalmente, a acumulação de gordura entre os

músculos e costelas pode reduzir a *compliance* da parede torácica, aumentando o trabalho respiratório em indivíduos obesos.^{21, 22}

Prognóstico, comorbilidades e tratamento

Comparando indivíduos com espirometria normal com indivíduos com espirometria *PRISm*, estes últimos têm um maior risco de hospitalização e mortalidade devido a doença respiratória e doença cardiovascular.^{6, 23-25} O padrão *PRISm* mostrou conferir um risco aumentado de mortalidade por doença coronária com uma magnitude semelhante à da diabetes e fibrilhação auricular no estudo *Association Between Preserved Ratio Impaired Spirometry and Clinical Outcomes in US Adults* que inclui 65251 participantes.²³ Outros estudos também sugerem que este padrão tem uma associação mais forte com a prevalência de doença cardiovascular, assim como a associação de maior mortalidade, comparado com a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) em grau moderado.^{8, 25, 26}

Vários estudos relacionaram a função pulmonar com a doença cardiovascular. Por exemplo, no estudo de Matthew D Jankowich et al. (2010)²⁷ verificou-se uma conexão entre a diminuição de VEF1 e a aterosclerose devido a uma correlação negativa entre o VEF1 e a pressão média de pulso. Estudos adicionais revelaram uma relação entre o declínio da função pulmonar, ou seja, diminuição no VEF1 e CVF, com doença coronária e hipertensão.^{28,-30}

O tratamento a aplicar em relação ao padrão *PRISm* pode incluir terapêutica anti-inflamatória e broncodilatadora, assim como reabilitação pulmonar e apoio nutricional.^{31, 32}

Adicionalmente, avaliações médicas regulares são cruciais para melhorar a qualidade de vida destes pacientes. O diagnóstico de *PRISm* deve ser efetuado com o maior cuidado para evitar diagnósticos errados, como o caso da DPOC. Tem sido reportado que tais diagnósticos errados resultam no uso continuado e inapropriado de terapêutica inalatória com corticosteróides e broncodilatadores.³³

Transição entre *PRISm* e outras categorias pulmonares

PRISm tem sido definido como um estado transicional entre várias categorias de função pulmonar.⁸ Nos estudos *COPDgene*, *Lovelace Smoker's Cohort*, clínica *Mayo* e no estudo *TESOAD* (*Tuscon Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease*) a transição de *PRISm* para DPOC ocorreu entre 15 e 38%.^{6, 34-36}

Os indivíduos que mantêm o padrão inespecífico ao longo do *follow-up*, normalmente apresentam maior declínio da CVF, enquanto os indivíduos que evoluem para DPOC têm uma diminuição menos acentuada da CVF, mas apresentam um declínio grave do VEF1.⁸

O padrão *PRISm* pode também estar associado a uma alteração ventilatória restritiva. No estudo *Preserved ratio impaired spirometry with or without restrictive spirometric abnormality* verificou-se que o sexo feminino, idade avançada e IMC elevado são fatores de risco para apresentar um padrão tendencialmente restritivo e, normalmente, não está associado com a transição de um padrão *PRISm* para uma alteração obstrutiva.³⁷

Objetivos

Os objetivos deste estudo foram: i) calcular a prevalência do padrão *PRISm* através de espirometria isolada e com a associação da medida da capacidade pulmonar total por pletismografia; ii) investigar se existem parâmetros espirométricos ou características demográficas e clínicas que permitam estimar a probabilidade de existência de um padrão restritivo definitivo, no mesmo momento de avaliação, e iii) avaliar a evolução do padrão *PRISm* de forma longitudinal. Para isso, num primeiro momento de avaliação, foram selecionados os pacientes com padrão *PRISm* por espirometria e que, cumulativamente, realizaram pletismografia, sendo definidos os grupos *PRISm* e restritivo. Para avaliar a evolução do padrão *PRISm* de forma longitudinal, foram recolhidos dados num segundo momento de avaliação. Este segundo momento foi definido como uma avaliação adicional, no período de estudo, dos indivíduos que apresentaram um verdadeiro padrão *PRISm* na primeira avaliação.

Material e Métodos

Desenho do Estudo e Participantes

Estudo de coorte retrospectivo tendo sido rastreados, consecutivamente, os indivíduos com mais de 18 anos que tenham realizado espirometria e pletismografia no laboratório de provas funcionais respiratórias do serviço de pneumologia do Hospital da Luz Arrábida, entre janeiro de 2019 e fevereiro de 2025. Foram selecionados todos os pacientes que apresentaram VEF1 e/ou CVF < P5 e VEF1/CVF > P5 na espirometria. A medição da CPT foi feita por pletismografia e foi considerada alteração ventilatória restritiva quando a CPT < P5, de acordo com recomendações *ERS/ATS* 2022.³

Recolha de Dados

Os indivíduos foram selecionados através do *Software ResultLink*. As variáveis de interesse (CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF, FEF25, 50 e 75, VR, CPT e relação VR/CPT), idade, sexo, peso, altura, IMC e tabagismo foram recolhidas através do software *SentrySuite* utilizado no equipamento *MasterScreen Body/Diff* da *Jaeger*, que usa um pneumotacógrafo para medição de volumes na espirometria. As variáveis da mecânica ventilatória foram recolhidas em litros, percentagem e z-score e foram definidos limites de normalidade de acordo com o valor de z-score (normal: z-score: $-1,645 \leq Z \leq +1,645$).³⁸

Análise Estatística

A prevalência do padrão *PRISm* foi calculada dividindo o número total de casos *PRISm* pelo número total de indivíduos que realizaram espirometria no mesmo período.

Os valores das variáveis contínuas encontram-se apresentados como mediana (mínimo – máximo) e os valores das variáveis categóricas encontram-se descritos em frequência absoluta (n) e relativa (%).

Para a comparação entre os grupos *PRISm* e padrão restritivo, recorreu-se ao teste *Qui-quadrado* (χ^2) para variáveis categóricas e teste *Mann-Whitney U tests* (não paramétrico) para as variáveis contínuas após confirmar a distribuição não normal dos dados através de testes de *Kolmogorov-Smirnov*. Adicionalmente, aplicaram-se modelos de regressão logística univariável e multivariável para investigar que variáveis poderão influenciar a definição do padrão restritivo na análise transversal referente ao primeiro momento de avaliação. As variáveis idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), colaboração, tabagismo, CVF, VEF1, VEF1/CVF, FEF25, FEF50 e FEF75 foram usadas como independentes na análise multivariável. A qualidade do ajuste do modelo de regressão logística foi avaliada através do teste de *Hosmer-Lemeshow* e a significância global do modelo foi verificada pelo teste *Omnibus*. O pressuposto da linearidade entre as variáveis independentes contínuas e o *logit* da variável dependente (padrão *PRISm* vs. restritivo) foi verificado pelo método *Box-Tidwell*.

Em relação ao segundo momento de avaliação, considerando o n amostral reduzido, não foram efetuados testes estatísticos e é apresentada uma análise descritiva das medianas obtidas em cada grupo.

Todas as análises de dados foram conduzidas usando o *software* IBM SPSS Statistics, versão 28.0.

Resultados

No total foram incluídos 2799 participantes com idades entre 18 e 89 anos. Participantes que não apresentaram padrão *PRISm* na espirometria e que não continham exames no seu número de processo foram excluídos da análise ($n = 2474$). Dos 325 participantes selecionados para análise das variáveis de interesse, 7 foram excluídos porque os seus dados não continham dados relativos aos valores dos débitos periféricos (FEF25, FEF50, FEF75); apresentavam $VEF1/CVF < P5$ ou continham os dados antropométricos em falta. Os restantes 318 participantes foram incluídos para análise transversal (Fig. 2). Dos 318 participantes, 64 realizaram um segundo momento de avaliação e foram incluídos para análise descritiva (Fig. 3).

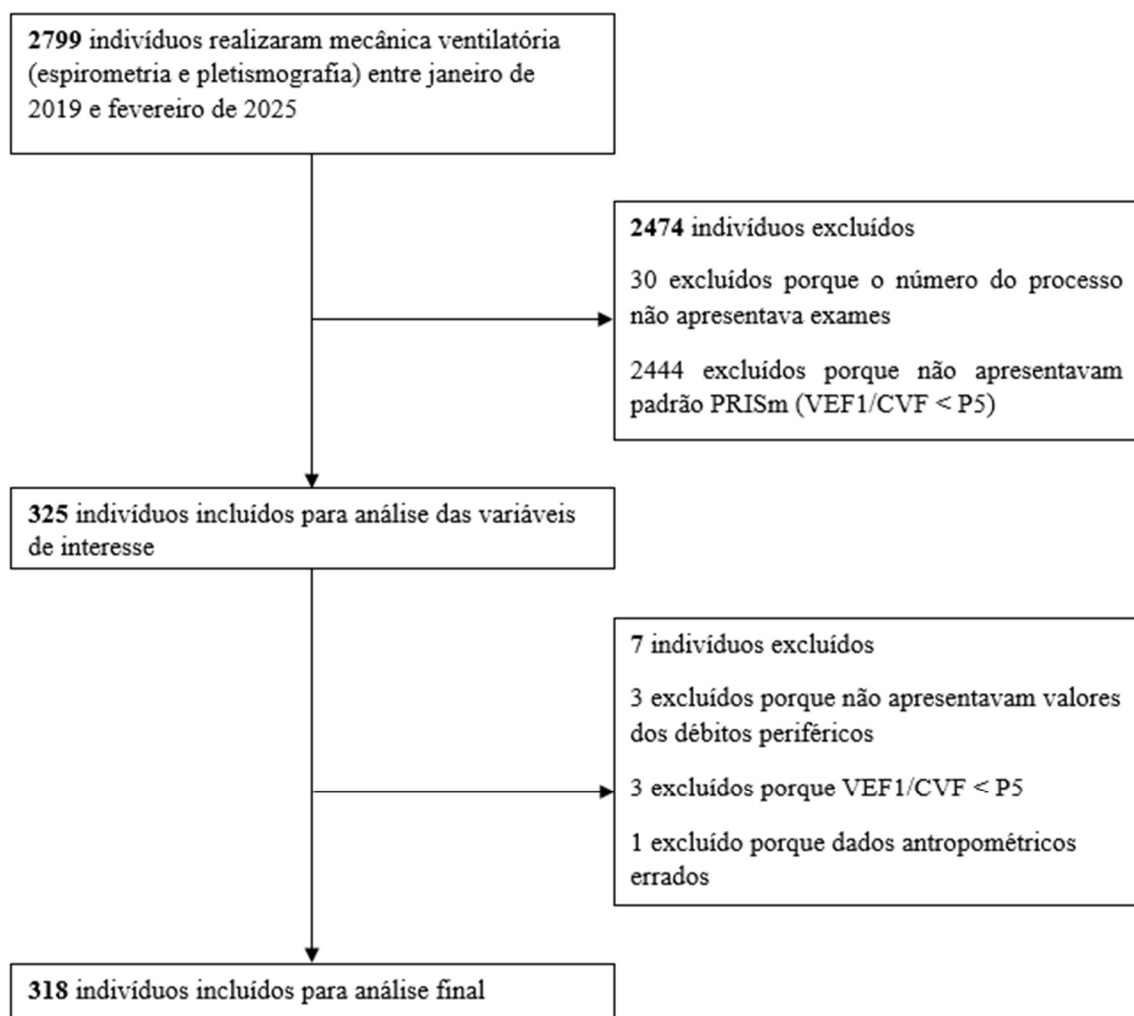


Figura 2. Diagrama de fluxo da seleção dos participantes do estudo

Caracterização basal da amostra

Os 318 indivíduos com padrão *PRISm* na espirometria apresentavam mediana de idades 66 anos, e 50,9% eram do sexo masculino. Na avaliação por pletismografia, efetuada no mesmo dia, 188 (59,1%) mantiveram o padrão *PRISm* e 130 (40,9%) obtiveram resultados conclusivos quanto ao padrão ventilatório, apresentando todos alteração ventilatória restritiva (AVR). Assim, a prevalência *PRISm* reduz de 318/2799, 11,4%, para 188/2799, 6,7%, se o estudo da função respiratória for complementado com pletismografia.

Os indivíduos do grupo AVR eram mais frequentemente do sexo masculino (72% vs. 36%, $p < 0,01$) em comparação com os indivíduos do grupo *PRISm*. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos relativamente à idade, IMC e história de tabagismo.

Em termos de parâmetros funcionais respiratórios, o grupo AVR apresentou valores medianos de CVF, CPT, VR e VR/CPT significativamente mais baixos do que o grupo *PRISm* ($p < 0,001$) e, por outro lado, valores de VEF1/CVF e FEF25, FEF50 e FEF75 significativamente mais altos ($p < 0,001$). (Tabela 1)

	Total n = 318	<i>PRISm</i> n = 188	Restritivo n = 130	<i>p</i>
Características				
Sexo masculino n (%)	162 (51)	68 (36)	94 (72)	< 0,001
Idade, anos mediana (mín a máx)	66 (18 a 89)	66 (22 a 88)	66 (18 a 88)	0,852
IMC, kg/m ² mediana (mín a máx)	27,4 (16,0 a 56,4)	27,0 (16,6 a 47,3)	27,0 (16,0 a 46,1)	0,342
Obesidade n (%)	107(33,6)	63 (34)	44 (34)	0,950
Colaboração n (%)	283 (89,0)	171 (91)	112 (86,2)	0,178
História de tabagismo				0,866
Fumador n (%)	40 (12,6)	24 (12,8)	16 (12,3)	
Ex-fumador n (%)	83 (26,1)	47 (25,0)	36 (27,7)	
Não-fumador n (%)	195 (61,3)	117 (62,2)	78 (60,0)	
Parâmetros de função pulmonar				
CVF, z-score mediana (mín a máx)	-2,0 (-6,0 a 1,7)	-1,8 (-3,8 a -0,9)	-2,3 (-4,8 a -1,4)	< 0,001

VEF1, z-score mediana (mín a máx)	-2,0 (-5,7 a 2,7)	-2,0 (-3,9 a -0,6)	-2,0 (-4,6 a -0,5)	0,483
VEF1/CVF, z-score mediana (mín a máx)	-0,4 (-1,6 a 3,5)	-0,8 (-1,6 a 3,2)	0,6 (-1,6 a 2,8)	< 0,001
VEF1/CVF aumentado n (%)	25 (7,9)	7 (4)	18 (14)	< 0,001
FEF25, z-score mediana (mín a máx)	-1,1 (-3,0 a 2,3)	-1,3 (-3,0 a 1,6)	-0,2 (-3,0 a 2,3)	< 0,001
FEF50, z-score mediana (mín a máx)	-0,6 (-3,2 a 4,3)	-0,9 (-2,6 a 3,6)	0,3 (-3,2 a 4,3)	< 0,001
FEF75, z-score mediana (mín a máx)	-0,6 (-3,3 a 2,6)	-0,7 (-2,3 a 1,8)	-0,2 (-2,9 a 2,6)	< 0,001
CPT, z-score mediana (mín a máx)	-1,5 (-5,8 a 3,7)	-0,7 (-1,6 a 3,7)	-2,6 (-5,8 a -0,6)	< 0,001
VR, z-score mediana (mín a máx)	0,0 (-5,0 a 8,8)	0,9 (-2,0 a 8,8)	-1,2 (-5,0 a 1,6)	< 0,001
VR/CPT, z-score mediana (mín a máx)	1,2 (-3,4 a 5,6)	1,8 (-2,0 a 6,0)	0,7 (-3,4 a 5,5)	< 0,001

Tabela 1. Características basais dos participantes do estudo. *PRISm*, *Preserved Ratio Impaired Spirometry*; *p*, significância; IMC, índice de massa corporal; CVF, capacidade vital forçada; VEF1, volume expiratório forçado no 1º segundo de expiração; VEF1/CVF, relação entre volume expiratório forçado no 1º segundo de expiração e capacidade vital forçada; FEF25, fluxo expiratório forçado em 25% da CVF; FEF50, fluxo expiratório forçado em 50% da CVF; FEF75, fluxo expiratório forçado em 75% da CVF; CPT, capacidade pulmonar total; VR, volume residual; VR/CPT, razão entre volume residual e capacidade pulmonar total.

Análise transversal – 1º momento de avaliação: transição *PRISm* para alteração ventilatória restritiva

O pressuposto da linearidade foi cumprido para todas as variáveis contínuas, exceto relação FEV1/CVF e IMC, pelo que estas variáveis foram categorizadas. O modelo foi considerado significativo (teste *Omnibus*: $p < 0,001$) e com boa calibração (teste *Hosmer e Lemeshow*: $p = 0,365$).

Na análise univariável verificou-se que as variáveis VEF1/CVF aumentado (z-score > 1,645), FEF25, FEF50 e FEF75 e o facto de ser homem estão associadas a um maior risco de ser restritivo (*odds ratio*, *OR*: 4,16; IC 95%, 1,68 – 10,27; $p = 0,002$; *OR*: 1,70; IC 95%, 1,35 –

2,13; $p < 0,001$; *OR*: 1,83; IC 95%, 1,49 – 2,24; $p < 0,001$; *OR*: 1,71; IC 95%, 0,34 – 2,19; $p < 0,001$; *OR*: 4,61; IC 95%, 2,84 – 7,50; $p < 0,001$, respetivamente), enquanto que o aumento da CVF está associado a um menor risco de AVR (*OR*: 0,24; IC 95%, 0,15 – 0,37; $p < 0,001$).

No modelo ajustado, o pressuposto da linearidade foi cumprido para todas as variáveis contínuas, exceto para a relação VEF1/CVF e IMC, pelo que estas variáveis foram categorizadas utilizando z-score $> 1,645$ e $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$, respetivamente, como ponto de corte.

A análise multivariável revelou que as variáveis sexo, FEF25 e CVF mostraram ser preditores independentes de maior risco de ser restritivo: o sexo masculino tem cerca de 6 vezes mais risco de apresentar uma alteração ventilatória restritiva comparativamente com o sexo feminino (Tabela 2. *OR*: 6,45; IC 95%, 3,21 – 12,94; $p < 0,001$). O mesmo se verifica no caso do FEF25, uma vez que, por cada aumento de uma unidade no z-score desta variável, existe um aumento de risco de praticamente 2 vezes do indivíduo apresentar padrão restritivo (Tabela 2. *OR*: 1,93; IC 95%, 1,17 – 3,17; $p = 0,010$). Por outro lado, no caso da CVF, quanto maior é o seu z-score, menor é o risco de apresentar uma alteração ventilatória restritiva (Tabela 2. *OR*: 0,10; IC 95%, 0,03 – 0,34; $p < 0,001$). As outras variáveis independentes da regressão logística, como história de tabagismo, idade, obesidade, colaboração e outros parâmetros da espirometria, como VEF1, VEF1/CVF, FEF50 e FEF75 não se apresentaram associadas ao padrão definido na pletismografia, no mesmo momento da espirometria (Tabela 2).

Numa análise de sensibilidade, excluindo 35 casos de má colaboração, os resultados da multivariável mantêm-se.

Variável	Restritivo		
	OR	IC 95%	<i>p</i>
Análise univariável			
Masculino (vs. feminino)	4,61	2,84 – 7,50	$< 0,001^*$
Fumador (vs. não fumador)	1,00	0,50 – 2,00	0,999

Ex-fumador (vs. não fumador)	1,15	0,68 – 1,93	0,601
Colaboração (vs. não colaboração)	0,62	0,31 – 1,25	0,181
Obesidade (vs. não obeso)	1,02	0,63 – 1,63	0,950
Idade	1,00	0,99 – 1,02	0,852
CVF	0,24	0,15 – 0,37	< 0,001*
VEF1	0,88	0,63 – 1,23	0,449
VEF1/CVF aumentado (vs. normal)	4,16	1,68 – 10,27	0,002*
FEF25	1,70	1,35 – 2,13	< 0,001*
FEF50	1,83	1,49 – 2,24	< 0,001*
FEF75	1,71	1,34 – 2,19	< 0,001*
Análise multivariável			
Masculino (vs. feminino)	6,4	3,21 – 12,94	< 0,001*
Fumador (vs. não fumador)	1,49	0,57 – 3,87	0,424
Ex-fumador (vs. não fumador)	1,00	0,48 – 2,12	0,993
Colaboração (vs. não colaboração)	1,61	0,50 – 5,14	0,425
Obesidade (vs. não obeso)	0,91	0,49 – 1,70	0,771
Idade	1,01	0,99 – 1,03	0,338
CVF	0,10	0,03 – 0,34	< 0,001*
VEF1	1,50	0,29 – 7,62	0,626
VEF1/CVF aumentado (vs. normal)	0,33	0,08 – 1,38	0,128
FEF25	1,93	1,17 – 3,17	0,010*
FEF50	1,28	0,74 – 2,21	0,376
FEF75	1,23	0,64 – 2,36	0,528

Tabela 2. Regressão logística univariável e multivariável que investiga o risco de alteração ventilatória restritiva de acordo com os valores espirométricos do primeiro momento de avaliação. OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; CVF, capacidade vital forçada; VEF1, volume expiratório forçado no 1º segundo de expiração; VEF1/CVF, razão entre volume expiratório forçado no 1º segundo de expiração e capacidade vital forçada; FEF25, fluxo expiratório forçado em 25% da CVF; FEF50, fluxo expiratório forçado em 50% da CVF; FEF75, fluxo expiratório forçado em 75% da CVF. * $p < 0,05$ significância.

Análise longitudinal – 2º momento de avaliação: transição *PRISm* para outras alterações ventilatórias

Dos 188 indivíduos que mantiveram padrão *PRISm* após pletismografia, apenas 64 realizaram uma segunda avaliação no período de estudo. No segundo momento de avaliação 35

mantiveram padrão *PRISm*, 13 apresentaram resultado normal, 10 padrão ventilatório obstrutivo e 6 restritivo (Fig. 3).



Figura 3. Diagrama de fluxo da evolução das categorias de função pulmonar

A análise descritiva dos 64 participantes com um segundo momento de avaliação sugere que alguns valores na espirometria e pletismografia do primeiro momento de avaliação podem indicar tendências para ajudar a prever a evolução para um diagnóstico diferente ou semelhante, ainda que não seja possível verificar estatisticamente, devido ao reduzido tamanho amostral. No caso dos participantes que desenvolveram restrição ($n=6$), estes apresentavam valores de z-score de CVF, CPT, VR tendencialmente mais baixos e relação VEF1/CVF tendencialmente mais elevados (Fig. 3 e Fig. 4). Por outro lado, os indivíduos que evoluíram para uma alteração obstrutiva ($n=10$), apresentavam valores de z-score mais baixos para as variáveis VEF1/CVF (Fig. 6), VEF1 e FEF25-75 e valores mais altos para a variável VR (Tabela 3).

Dos 64 participantes, apenas 5 apresentaram má colaboração no primeiro momento de avaliação, dos quais 4 mantiveram um padrão *PRISm* e 1 apresentou um estudo funcional normal.

	Total n = 64	<i>PRISm</i> n = 35	Normal n = 13	Obstrutivo n = 10	Restritivo n = 6
Parâmetros de função pulmonar avaliados no 1º momento					
CVF, z-score mediana (mín a máx)	-1,9 (-3,6 a -0,9)	-1,9 (-3,6 a -0,9)	-1,8 (-2,7 a -1,0)	-1,7 (-3,1 a -1,0)	-2,5 (-3,5 a -1,8)
VEF1, z-score mediana (mín a máx)	-2,1 (-3,9 a -0,7)	-2,1 (-3,9 a -1,5)	-2,1 (-2,6 a -0,7)	-2,0 (-3,5 a -1,7)	-2,2 (-3,6 a -1,5)
VEF1/CVF, z-score mediana (mín a máx)	-0,9 (-1,6 a 3,2)	-0,9 (-1,6 a 3,0)	-0,3 (-1,6 a 3,2)	-1,5 (-1,6 a -0,6)	0,5 (-1,3 a 1,3)
FEF25, z-score mediana (mín a máx)	-1,5 (-2,7 a 1,0)	-1,4 (-2,7 a 1,0)	-1,2 (-2,3 a 0,4)	-2,2 (-2,6 a -1,8)	-0,8 (-2,0 a 0,4)
FEF50, z-score mediana (mín a máx)	-1,0 (-2,6 a 2,2)	-0,9 (-2,6 a 1,4)	-0,8 (-1,6 a 2,2)	-1,2 (-2,3 a -0,5)	0,7 (-2,3 a 2,0)
FEF75, z-score mediana (mín a máx)	-0,7 (-2,2 a 2,2)	-0,8 (-2,1 a 2,2)	-0,6 (-1,1 a 1,8)	-0,8 (-2,2 a -0,1)	-0,1 (-1,8 a 0,7)
CPT, z-score mediana (mín a máx)	-0,7 (-1,6 a 3,4)	-0,6 (-1,6 a 3,4)	-0,9 (-1,6 a 1,2)	0,1 (-1,3 a 1,3)	-1,5 (-1,6 a -0,7)
VR, z-score mediana (mín a máx)	0,9 (-1,3 a 7,2)	0,8 (-1,3 a 7,3)	0,4 (-0,8 a 2,3)	2,5 (0,9 a 4,5)	0,6 (-0,4 a 2,1)
VR/CPT, z-score mediana (mín a máx)	2,0 (-0,9 a 5,8)	2,0 (-0,9 a 5,8)	1,3 (-0,3 a 3,8)	3,1 (1,7 a 4,1)	1,9 (1,0 a 3,8)

Tabela 3. Relação dos parâmetros funcionais respiratórios do primeiro momento de avaliação com o diagnóstico do segundo momento de avaliação. CVF, capacidade vital forçada; VEF1, volume expiratório forçado no 1º segundo de expiração; VEF1/CVF, razão entre volume expiratório forçado no 1º segundo de expiração e capacidade vital forçada; FEF25, fluxo expiratório forçado em 25% da CVF; FEF50, fluxo expiratório forçado em 50% da CVF; FEF75, fluxo expiratório forçado em 75% da CVF; CPT, capacidade pulmonar total; VR, volume residual; VR/CPT, razão entre volume residual e capacidade pulmonar total.

É possível ainda perceber que os participantes que evoluíram para um padrão ventilatório normal ou que mantiveram a sua alteração inicial *PRISm*, apresentavam valores de z-score que não tinham uma distribuição tão extrema, ou seja, não se aproximavam de valores diminuídos ou aumentados (Fig. 4, 5 e 6).

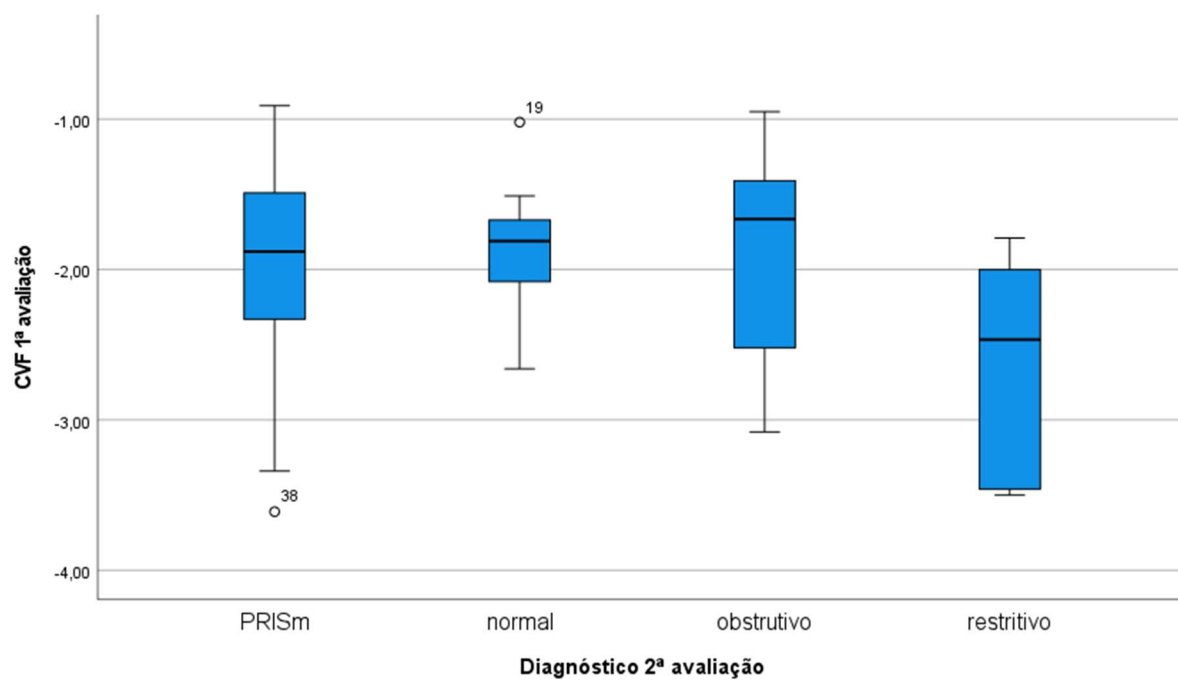


Figura 4. Distribuição dos valores de CVF (z-score) da primeira avaliação estratificados pelos grupos de diagnóstico da segunda avaliação. CVF, capacidade vital forçada.

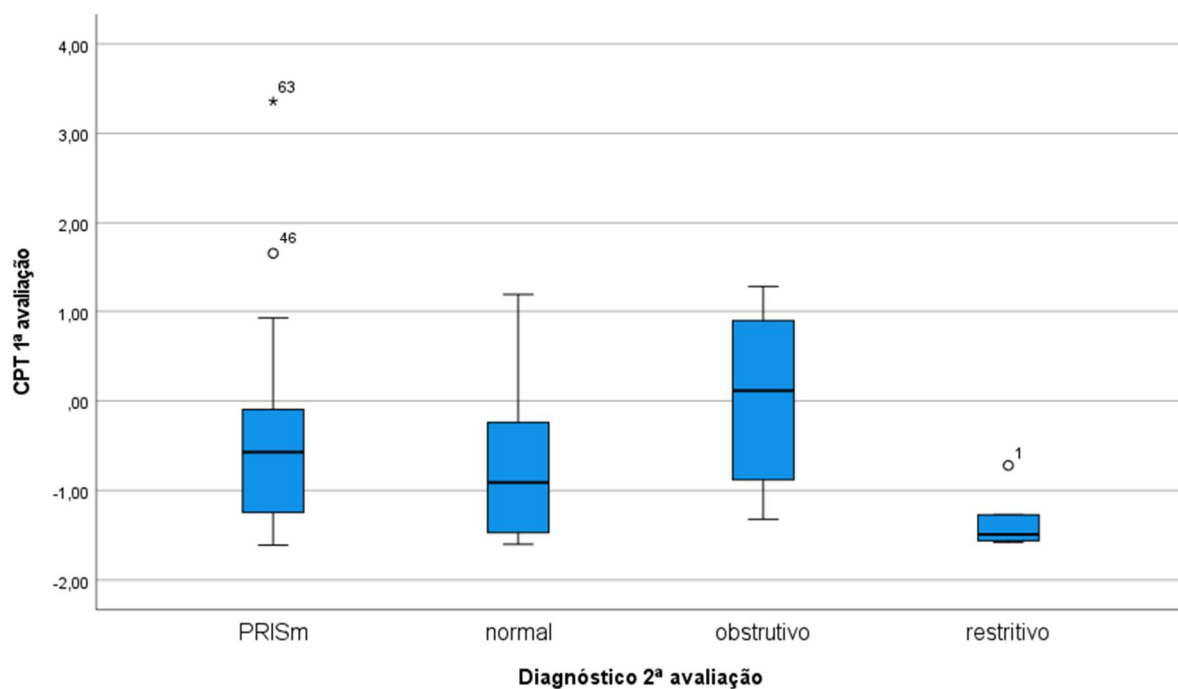


Figura 5. Distribuição dos valores de CPT (z-score) da primeira avaliação estratificados pelos grupos de diagnóstico da segunda avaliação. CPT, capacidade pulmonar total.

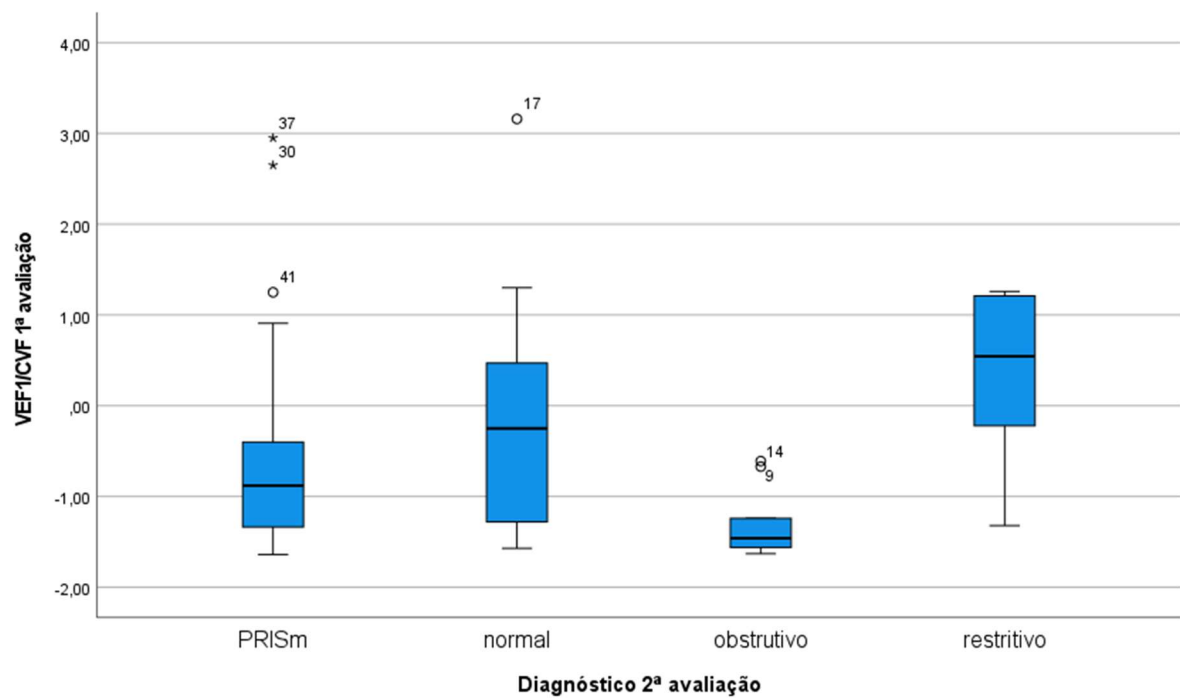


Figura 6. Distribuição dos valores da relação VEF1/CVF (z-score) da primeira avaliação estratificados pelos grupos de diagnóstico da segunda avaliação. VEF1/CVF, razão entre volume expiratório forçado no 1º segundo de expiração e capacidade vital forçada.

Discussão

A prevalência de participantes *PRISm* neste estudo seria de 11,4% em avaliação por espirometria, no entanto, ao incluir os valores de pletismografia, com acesso à CPT esta prevalência diminui para 6,7%, em concordância com outros estudos.^{7, 8} Apesar desta prevalência estar de acordo com o que nos dizem outras investigações, o nosso estudo reforça a importância de incluir os volumes pulmonares numa espirometria com diagnóstico *PRISm*, uma vez que a alteração ventilatória pode ficar definida numa primeira avaliação. Neste caso, a prevalência de 6,7% que encontramos neste estudo, refere-se a uma alteração ventilatória inespecífica.

A análise das características dos participantes em estudo permitiu-nos perceber que há diferenças significativas entre os parâmetros dos grupos *PRISm* e restritivo, apesar de ambos serem *PRISm* por espirometria. O sexo masculino, assim como valores mais baixos de CVF, VR e valores mais elevados de VEF1/CVF estão associados a uma alteração ventilatória restritiva.³⁹ Por outro lado, os participantes *PRISm* mostraram valores de VEF1/CVF e FEF25-75 mais baixos, compatível com disfunção das pequenas vias aéreas e com uma tendência mais característica de uma alteração obstrutiva, tal como verificou o estudo de Zhao et al. (2022).⁷

No presente estudo foi investigado quais são as variáveis de uma espirometria com diagnóstico *PRISm* que podem prever se o doente é restritivo. Na análise ajustada, as variáveis sexo masculino, CVF e FEF25 mostraram ser preditores independentes de maior risco do indivíduo apresentar uma alteração restritiva. Outros estudos populacionais mostraram que o sexo feminino, idade avançada e IMC elevado estão associados ao *PRISm* restritivo, no entanto, estas variáveis não revelaram ser preditores de alteração restritiva no nosso estudo.³⁷ Estas diferenças devem-se, provavelmente, ao facto do nosso estudo classificar a restrição de acordo com o valor da CPT < P5, enquanto o referido estudo define restrição apenas por espirometria, com os critérios VEF1/CVF $\geq 0,7$, VEF1 < 80% e CVF < 80%. Ou seja, os critérios de inclusão são

diferentes e o facto de usar percentagens também pode alterar muito a amostra. O uso de percentis mostra que, muitas vezes, um valor de CVF $< 80\%$ não está associado a um parâmetro diminuído para o indivíduo em questão e o *cut-off* de 0,7 para a relação VEF1/CVF também pode apresentar resultados muito díspares em relação a este estudo. O 5º percentil oferece um limite inferior da normalidade mais preciso em comparação com valores fixos de percentagens, que podem resultar em interpretações erradas, levando a casos de sub ou sobrediagnóstico.⁴¹

A colaboração é um parâmetro particularmente importante nos estudos funcionais respiratórios, uma vez que, principalmente, a capacidade vital diminuída pode ditar um diagnóstico restritivo.⁴ Neste estudo, foi definida a colaboração de acordo com o tempo de expiração. Com um tempo de expiração inferior a 6 segundos, poderia considerar-se que o doente não colaborou. No entanto, muitas vezes, este tempo está reduzido apenas porque o indivíduo já libertou todo o volume de ar disponível. Portanto, será necessário um cuidado adicional com este tipo de espirometrias, uma vez que podem apresentar os parâmetros de um padrão *PRISm* por erro técnico. É necessária esta confirmação por meio de diagnóstico adicional com acesso a medida de volumes pulmonares. Através da confirmação por pletismografia e o uso de regressão multivariável, foi possível verificar que a colaboração não é um preditor independente para o risco de restrição.

Estudos prévios demonstraram que o padrão *PRISm* é uma alteração ventilatória sujeita a flutuações e que este diagnóstico pode evoluir para outras alterações ventilatórias ao longo do tempo.⁸ O presente estudo verifica que, de facto, existe a evolução do padrão *PRISm* para outros diagnósticos. Ainda que não seja possível provar por testes estatísticos as variáveis preditoras destas alterações ventilatórias, devido ao reduzido tamanho amostral para uma análise longitudinal, verificaram-se tendências nos parâmetros funcionais. Os indivíduos que evoluíram para obstrução parecem apresentar as variáveis características desta alteração, nomeadamente VEF1/CVF e VEF1 tendencialmente mais baixas, VR e relação VR/CPT

tendencialmente mais altas, indicadores de hiperinsuflação presente na obstrução.³⁸ Por outro lado, no caso da evolução para restrição, os valores da espirometria inicial pareciam tendencialmente mais baixos no que diz respeito à CVF e CPT apesar de ainda apresentarem um valor superior ao P5. Os parâmetros da espirometria e pletismografia iniciais, parecem apresentar uma tendência mais alargada no caso da evolução para estudo funcional normal ou quando o padrão *PRISm* se mantém. Portanto, não parecem apresentar valores tão extremos e tendencialmente distribuídos perto dos limites da normalidade para as variáveis que normalmente estão alteradas no caso de obstrução ou restrição.

Os pontos fortes deste estudo são o acesso à pletismografia para confirmar uma alteração restritiva verdadeira depois de um diagnóstico *PRISm* por espirometria, o uso da regressão multivariável para ajuste de possíveis variáveis de confusão e a recolha das variáveis de interesse tendo em conta o P5 e z-score, podendo assim apresentar algumas diferenças nos achados em relação a outros estudos. No entanto, existem limitações a considerar: pelo facto de serem seleccionados apenas participantes com realização de pletismografia, muitas espirometrias isoladas foram excluídas que poderiam apresentar padrão *PRISm*; foram seleccionadas apenas provas funcionais basais e não após broncodilatação, uma vez que o tamanho da amostra seria ainda mais reduzido; por último, poderá existir um viés de informação em relação a algumas variáveis fornecidas pelos participantes, aquando da realização do exame, principalmente em relação à história de tabagismo.

Conclusão

Em conclusão, o padrão *PRISm* deve ser analisado com precaução. Este estudo mostrou que acrescentar o estudo por pletismografia reduz de 11,4% para 6,7% a prevalência do verdadeiro diagnóstico *PRISm*. A interpretação dos valores das provas de função respiratória segundo percentis e não com os valores fixos em percentagem ou o *cut-off* de 0,7 na relação VEF1/CVF também podem alterar a população com padrão *PRISm* ou restrição.

No caso de não ser possível executar o estudo de pletismografia, existem variáveis na espirometria que podem auxiliar na previsão do seu resultado. O facto de ser do sexo masculino, apresentar uma CVF diminuída e um FEF25 tendencialmente mais elevado revelaram estar associados a uma alteração ventilatória restritiva. Quanto à evolução temporal deste padrão, foi possível identificar algumas tendências de distribuição dos parâmetros funcionais no primeiro momento de avaliação que preveem a evolução da doença, ainda que não seja possível a confirmação por estudo estatístico. Ressalva-se a importância da realização de estudos adicionais, com maior tamanho amostral, principalmente para análise longitudinal, com a particularidade de incluir a pletismografia e a broncodilatação em todas as fases de avaliação.

Considerações Éticas

A Comissão de Ética do Hospital da Luz Arrábida aprovou este projeto em 09/12/2024.

O presente estudo não apresenta considerações éticas importantes, uma vez que reúne um conjunto de características que dispensam o consentimento informado dos participantes.

Segundo o Artigo 6º, nº 2 e Lei nº 12/2005 de 26 de Janeiro (Art.º 19º, nº 6) é possível a dispensa de consentimento informado em estudos clínicos sem intervenção. O mesmo se verifica em estudos com intervalo temporal alargado para a inclusão de doentes no estudo (Lei nº 12/2005 de 26 de Janeiro (Art.º 19º, nº 6)). Ainda que sejam cumpridos critérios de excecionalidade de dispensa de consentimento informado, é recomendado que na realização de estudos clínicos, mesmo que retrospectivos, se proceda à pseudoanonimização dos dados, como foi realizado no presente estudo.⁴⁰

Conflito de Interesses

Não existem conflitos de interesses a declarar.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu qualquer financiamento.

Referências Bibliográficas

1. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-68. doi: 10.1183/09031936.05.00035205. PMID: 16264058.
2. Iyer VN, Schroeder DR, Parker KO, Hyatt RE, Scanlon PD. The nonspecific pulmonary function test: longitudinal follow-up and outcomes. *Chest*. 2011 Apr;139(4):878-886. doi: 10.1378/chest.10-0804. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20724741.
3. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, Cooper BG, Culver B, Derom E, Hall GL, Hallstrand TS, Leuppi JD, MacIntyre N, McCormack M, Rosenfeld M, Swenson ER. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022 Jul 13;60(1):2101499. doi: 10.1183/13993003.01499-2021. PMID: 34949706.
4. Marott JL, Ingebrigtsen TS, Çolak Y, Vestbo J, Lange P. Trajectory of Preserved Ratio Impaired Spirometry: Natural History and Long-Term Prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Oct 15;204(8):910-920. doi: 10.1164/rccm.202102-0517OC. PMID: 34233141.
5. Fortis S, Comellas A, Kim V, Casaburi R, Hokanson JE, Crapo JD, Silverman EK, Wan ES. Low FVC/TLC in Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm) is associated with features of and progression to obstructive lung disease. *Sci Rep*. 2020 Mar 20;10(1):5169. doi: 10.1038/s41598-020-61932-0. PMID: 32198360; PMCID: PMC7083974.
6. Wan ES, Fortis S, Regan EA, Hokanson J, Han MK, Casaburi R, Make BJ, Crapo JD, DeMeo DL, Silverman EK; COPDGene Investigators. Longitudinal Phenotypes and Mortality in Preserved Ratio Impaired Spirometry in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Dec 1;198(11):1397-1405. doi: 10.1164/rccm.201804-0663OC. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Oct 1;208(7):824. doi: 10.1164/rccm.v208erratum1. PMID: 29874098; PMCID: PMC6290948.

7. Zhao N, Wu F, Peng J, Zheng Y, Tian H, Yang H, Deng Z, Wang Z, Li H, Wen X, Xiao S, Huang P, Dai C, Lu L, Zhou K, Chen S, Zhou Y, Ran P. Preserved ratio impaired spirometry is associated with small airway dysfunction and reduced total lung capacity. *Respir Res.* 2022 Oct 31;23(1):298. doi: 10.1186/s12931-022-02216-1. PMID: 36316732; PMCID: PMC9620623.

8. Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, Stricker BH, Terzikhan N, Lahousse L, Brusselle GG. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam Study. *Eur Respir J.* 2020 Jan 2;55(1):1901217. doi: 10.1183/13993003.01217-2019. PMID: 31601717.

9. Washio Y, Sakata S, Fukuyama S, Honda T, Kan-O K, Shibata M, Hata J, Inoue H, Kitazono T, Matsumoto K, Ninomiya T. Risks of Mortality and Airflow Limitation in Japanese Individuals with Preserved Ratio Impaired Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Sep 1;206(5):563-572. doi: 10.1164/rccm.202110-2302OC. PMID: 35549659; PMCID: PMC9716906.

10. Chen Y, Horne SL, Dosman JA. Body weight and weight gain related to pulmonary function decline in adults: a six year follow up study. *Thorax.* 1993 Apr;48(4):375-80. doi: 10.1136/thx.48.4.375. PMID: 8511735; PMCID: PMC464436.

11. Sun C, Kovacs P, Guiu-Jurado E. Genetics of Obesity in East Asians. *Front Genet.* 2020 Oct 20;11:575049. doi: 10.3389/fgene.2020.575049. PMID: 33193685; PMCID: PMC7606890.

12. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief.* 2015 Nov;(219):1-8. PMID: 26633046.

13. Yang JJ, Yu D, Wen W, Shu XO, Saito E, Rahman S, Gupta PC, He J, Tsugane S, Xiang YB, Gao YT, Koh WP, Tamakoshi A, Irie F, Sadakane A, Tsuji I, Kanemura S, Matsuo K, Nagata C, Chen CJ, Yuan JM, Shin MH, Park SK, Pan WH, Qiao YL, Pednekar MS, Gu D, Sawada N, Li HL, Gao J, Cai H, Grant E, Tomata Y, Sugawara Y, Ito H, Wada K, Shen CY, Wang R, Ahn YO, You SL, Yoo KY, Ashan H, Chia KS, Boffetta P, Inoue M, Kang D, Potter JD, Zheng W. Tobacco Smoking and Mortality in Asia: A Pooled Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019 Mar 1;2(3):e191474. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1474. PMID: 30924901; PMCID: PMC6450311.

14. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1885-1906. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30819-X. Epub 2017 Apr 5. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1644. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32559-X. PMID: 28390697; PMCID: PMC5439023.
15. Yoon SM, Jin KN, Lee HJ, Lee HW, Park TY, Heo EY, Kim DK, Lee JK. Acute Exacerbation and Longitudinal Lung Function Change of Preserved Ratio Impaired Spirometry. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024 Feb 23;19:519-529. doi: 10.2147/COPD.S445369. PMID: 38414720; PMCID: PMC10898477.
16. Higbee DH, Granell R, Davey Smith G, Dodd JW. Prevalence, risk factors, and clinical implications of preserved ratio impaired spirometry: a UK Biobank cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2022 Feb;10(2):149-157. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00369-6. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34739861.
17. Huang J, Li W, Sun Y, Huang Z, Cong R, Yu C, Tao H. Preserved Ratio Impaired Spirometry (PRISm): A Global Epidemiological Overview, Radiographic Characteristics, Comorbid Associations, and Differentiation from Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024 Mar 15;19:753-764. doi: 10.2147/COPD.S453086. PMID: 38505581; PMCID: PMC10949882.
18. Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med*. 2016 Jul 12;11:28. doi: 10.1186/s40248-016-0066-z. PMID: 27408717; PMCID: PMC4940831.
19. Lazarus R, Gore CJ, Booth M, Owen N. Effects of body composition and fat distribution on ventilatory function in adults. *Am J Clin Nutr*. 1998 Jul;68(1):35-41. doi: 10.1093/ajcn/68.1.35. PMID: 9665094.
20. Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Sep;128(3):501-6. doi: 10.1164/arrd.1983.128.3.501. PMID: 6614644.

21. Carey IM, Cook DG, Strachan DP. The effects of adiposity and weight change on forced expiratory volume decline in a longitudinal study of adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999 Sep;23(9):979-85. doi: 10.1038/sj.ijo.0801029. PMID: 10490805.
22. Pankow W, Podszus T, Gutheil T, Penzel T, Peter J, Von Wichert P. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. *J Appl Physiol* (1985). 1998 Oct;85(4):1236-43. doi: 10.1152/jappl.1998.85.4.1236. PMID: 9760311.
23. Wan ES, Balte P, Schwartz JE, Bhatt SP, Cassano PA, Couper D, Daviglius ML, Dransfield MT, Gharib SA, Jacobs DR Jr, Kalhan R, London SJ, Navas-Acien A, O'Connor GT, Sanders JL, Smith BM, White W, Yende S, Oelsner EC. Association Between Preserved Ratio Impaired Spirometry and Clinical Outcomes in US Adults. *JAMA*. 2021 Dec 14;326(22):2287-2298. doi: 10.1001/jama.2021.20939. Erratum in: *JAMA*. 2022 Jan 18;327(3):286. doi: 10.1001/jama.2021.23883. PMID: 34905031; PMCID: PMC8672237.
24. Sin S, Lee EJ, Won S, Kim WJ. Longitudinal mortality of preserved ratio impaired spirometry in a middle-aged Asian cohort. *BMC Pulm Med*. 2023 May 3;23(1):155. doi: 10.1186/s12890-023-02451-2. PMID: 37138264; PMCID: PMC10157957.
25. Krishnan S, Tan WC, Farias R, Aaron SD, Benedetti A, Chapman KR, Hernandez P, Maltais F, Marciniuk DD, O'Donnell DE, Sin DD, Walker B, Bourbeau J; Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Collaborative Research Group and the Canadian Respiratory Research Network. Impaired Spirometry and COPD Increase the Risk of Cardiovascular Disease: A Canadian Cohort Study. *Chest*. 2023 Sep;164(3):637-649. doi: 10.1016/j.chest.2023.02.045. Epub 2023 Mar 4. PMID: 36871842.
26. Washio Y, Sakata S, Fukuyama S, Honda T, Kan-O K, Shibata M, Hata J, Inoue H, Kitazono T, Matsumoto K, Ninomiya T. Risks of Mortality and Airflow Limitation in Japanese Individuals with Preserved Ratio Impaired Spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 Sep 1;206(5):563-572. doi: 10.1164/rccm.202110-2302OC. PMID: 35549659; PMCID: PMC9716906.
27. Jankowich MD, Taveira T, Wu WC. Decreased lung function is associated with increased arterial stiffness as measured by peripheral pulse pressure: data from NHANES III. *Am J*

Hypertens. 2010 Jun;23(6):614-9. doi: 10.1038/ajh.2010.37. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20224559.

28. Margretardottir OB, Thorleifsson SJ, Gudmundsson G, Olafsson I, Benediktsdottir B, Janson C, Buist AS, Gislason T. Hypertension, systemic inflammation and body weight in relation to lung function impairment-an epidemiological study. COPD. 2009 Aug;6(4):250-5. doi: 10.1080/15412550903049157. PMID: 19811383; PMCID: PMC3334274.

29. Enright PL, Kronmal RA, Smith VE, Gardin JM, Schenker MB, Manolio TA. Reduced vital capacity in elderly persons with hypertension, coronary heart disease, or left ventricular hypertrophy. The Cardiovascular Health Study. Chest. 1995 Jan;107(1):28-35. doi: 10.1378/chest.107.1.28. PMID: 7813294.

30. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. Respiratory function and risk of stroke. Stroke. 1995 Nov;26(11):2004-10. doi: 10.1161/01.str.26.11.2004. PMID: 7482639.

31. Young KA, Strand M, Ragland MF, Kinney GL, Austin EE, Regan EA, Lowe KE, Make BJ, Silverman EK, Crapo JD, Hokanson JE; COPDGene® Investigators. Pulmonary Subtypes Exhibit Differential Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Spirometry Stage Progression: The COPDGene® Study. Chronic Obstr Pulm Dis. 2019 Nov;6(5):414-429. doi: 10.15326/jcopdf.6.5.2019.0155. PMID: 31710796; PMCID: PMC7020848.

32. Young KA, Regan EA, Han MK, Lutz SM, Ragland M, Castaldi PJ, Washko GR, Cho MH, Strand M, Curran-Everett D, Beaty TH, Bowler RP, Wan ES, Lynch DA, Make BJ, Silverman EK, Crapo JD, Hokanson JE, Kinney GL; COPDGene® Investigators. Subtypes of COPD Have Unique Distributions and Differential Risk of Mortality. Chronic Obstr Pulm Dis. 2019 Nov;6(5):400-413. doi: 10.15326/jcopdf.6.5.2019.0150. PMID: 31710795; PMCID: PMC7020845.

33. Fortis S, Corazalla EO, Jacobs DR Jr, Kim HJ. Persistent Empiric COPD Diagnosis and Treatment After Pulmonary Function Test Showed No Obstruction. Respir Care. 2016 Sep;61(9):1192-200. doi: 10.4187/respcare.04647. Epub 2016 May 10. PMID: 27165420.

34. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Morbidity and mortality associated with the restrictive spirometric pattern: a longitudinal study. *Thorax*. 2010 Jun;65(6):499-504. doi: 10.1136/thx.2009.126052. PMID: 20522846; PMCID: PMC3036842.
35. Sood A, Petersen H, Qualls C, Meek PM, Vazquez-Guillamet R, Celli BR, Tesfaigzi Y. Spirometric variability in smokers: transitions in COPD diagnosis in a five-year longitudinal study. *Respir Res*. 2016 Nov 10;17(1):147. doi: 10.1186/s12931-016-0468-7. PMID: 27832774; PMCID: PMC5105293.
36. Iyer VN, Schroeder DR, Parker KO, Hyatt RE, Scanlon PD. The nonspecific pulmonary function test: longitudinal follow-up and outcomes. *Chest*. 2011 Apr;139(4):878-886. doi: 10.1378/chest.10-0804. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20724741.
37. Miura S, Iwamoto H, Omori K, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, Nakashima T, Fujitaka K, Hamada H, Yokoyama A, Hattori N. Preserved ratio impaired spirometry with or without restrictive spirometric abnormality. *Sci Rep*. 2023 Feb 20;13(1):2988. doi: 10.1038/s41598-023-29922-0. PMID: 36806707; PMCID: PMC9941093.
38. Barkous B, Briki C, Boubakri S, Abdesslem M, Ben Abbes N, Ben Hmid W, Ben Saad H. Routine pulmonary lung function tests: Interpretative strategies and challenges. *Chron Respir Dis*. 2024 Jan-Dec;21:14799731241307252. doi: 10.1177/14799731241307252. PMID: 39644209; PMCID: PMC11625406.
39. Wesołowski S, Boros P. Wykrywanie restrykcyjnego typu zaburzeń wentylacji w spirometrii— czy FEV1/FVC musi być podwyższone? [Restrictive pattern in spirometry: does FEV(1)/FVC need to be increased?]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79(6):382-7. Polish. PMID: 22028116.
40. Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. *Consentimento informado em investigação clínica (quando e como solicitar dispensa da sua obtenção)*. <https://www.uc.pt/site/assets/files/932301/5consentimentoinformado.pdf>

41. Dejsomritrutai W, Wongsurakiat P, Chierakul N, Charoenratanakul S, Nana A, Maranetra KN. Comparison between specified percentage and fifth percentile criteria for spirometry interpretation in Thai patients. *Respirology*. 2002 Jun;7(2):123-7. doi: 10.1046/j.1440-1843.2002.00379.x. PMID: 11985734.