

# GRAVIDADE DAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATRAVÉS DO VEF<sub>1</sub>: PERCENTUAL PREDITO VERSUS Z-SCORE

RESPIRATORY DISEASE GRAVITY OF CHILDREN AND ADOLESCENTS THROUGH FEV<sub>1</sub>: PERCENTAGE PREDICTED VERSUS Z-SCORE

Sandra Lisboa<sup>1</sup>, Luanda Dias da Silva Salviano<sup>1</sup>, Mariana Stoll Leão<sup>2</sup>, Ana Carolina Carioca da Costa<sup>1</sup>, Alessandra Lisboa Malafaia<sup>3</sup>, Shandra Lisboa Monteiro<sup>4</sup>, Tânia Wrobel Folescu<sup>1</sup>

## Resumo

**Introdução:** A espirometria é fundamental na avaliação de doenças pulmonares. A interpretação da gravidade do distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) pelo percentual previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) proposta pela *American Thoracic Society and European Respiratory Society (ATS/ERS)* é controversa, por não considerar a idade. A análise do Z-Escore proposta por *Quanjer* pode corroborar com a resolução dessa limitação. **Objetivo:** Comparar a classificação da gravidade do DVO proposta pela ATS/ERS e a estabelecida por *Quanjer*. **Métodos:** Estudo prospectivo e transversal, sendo realizados 306 testes espirométricos em crianças e adolescentes (7 e 17 anos de idade) com doença respiratória entre 2017 e 2018. Pacientes com DVO foram classificados com padrão obstrutivo quando o VEF<sub>1</sub>/capacidade vital (CV) encontrava-se abaixo do 5º percentil. Posteriormente, a gravidade do DVO foi estratificada em dois grupos: percentual predito do VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub> em Z-Escore. **Resultados:** Dos 306 avaliados, 182 (59,5%) apresentaram DVO. Observou-se maior predomínio da população com diagnóstico de asma (61%). Houve forte correlação (R=0,88) entre o Z-Escore e a porcentagem do valor predito do VEF<sub>1</sub>. Contudo, quando estratificados os critérios de classificação da gravidade do DVO, foi observada fraca concordância (kappa = 0,285). Dos pacientes com DVO moderado (48,3%) pela porcentagem do valor predito do VEF<sub>1</sub> foram classificados como graves pelo Z-Escore. **Conclusão:** Observou-se forte correlação linear entre o percentual predito do VEF<sub>1</sub> e o Z-Escore. Entretanto, existem diferenças significativas entre as classificações. O percentual previsto do VEF<sub>1</sub> tende a subestimar a gravidade do DVO em crianças e adolescentes com doenças respiratórias.

**Palavras-chaves:** Testes de Função Respiratória. Obstrução das vias respiratórias. Espirometria. Crianças. Adolescente.

## Abstract

**Introduction:** Spirometry is fundamental in the evaluation of pulmonary diseases. The interpretation of the severity of obstructive ventilatory disorder (OVD) by the predicted percentage of forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) proposed by the American Thoracic Society and European Respiratory Society (ATS/ERS) is controversial because it does not consider age. The Z-score analysis proposed by *Quanjer* can corroborate with the resolution of this limitation. **Objective:** Compare the gravity classification of DVO proposed by ATS/ERS and that established by *Quanjer*. **Methods:** Prospective and cross-sectional study. 306 spirometric tests were performed in children and adolescents (7 and 17 years of age) with respiratory disease between 2017 and 2018. Patients with OVD were classified with obstructive pattern when FEV<sub>1</sub>/vital capacity (CV) was found below the 5th percentile. Subsequently, the severity of OVD was stratified into two groups: predicted percentage of FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub> in Z-score. **Results:** Of the 306 evaluated, 182 (59.5%) presented OVD. It was observed a greater prevalence of the population with diagnosis of asthma (61%). There was a strong correlation (R = 0.88) between the Z-score and the percentage of FEV<sub>1</sub> predicted value. However, when the classification criteria for the OVD severity were stratified, poor concordance was observed (kappa = 0.285). 48.3% of the patients with moderated OVD by the percentage of predicted FEV<sub>1</sub> were classified as severe by Z-score. **Conclusion:** There was a strong linear correlation between the predicted percentage of FEV<sub>1</sub> and Z-score. However, there are significant differences between classifications. The predicted percentage of FEV<sub>1</sub> tends to underestimate the severity of OVD in children and adolescents with respiratory diseases.

**Keywords:** Pulmonary Function Tests. Obstruction of the Airways. Spirometry. Children. Adolescents.

## Introdução

Os testes de função pulmonar são importantes nas investigações e no manejo de pacientes com suspeita ou com doença respiratória previamente diagnosticada<sup>1,2</sup>. Dentre as medidas funcionais, a espirometria é parte fundamental da avaliação de muitas doenças pulmonares tais como asma, fibrose cística, malformações congênitas e outras doenças respiratórias na população pediátrica<sup>3</sup>. Os valores espirométricos são utilizados para categorizar o comprometimento da função pulmonar, sendo o limite inferior da normalidade (LIN) o indicador que fornece resultado cientificamente válido para definir anormalidade na

relação VEF<sub>1</sub>/CV e obter o diagnóstico de obstrução das vias aéreas (ATS/ERS, 2005)<sup>4</sup>.

De acordo com a ATS/ERS, o LIN é calculado a partir do valor médio e do desvio padrão esperado. Entretanto, o DS (desvio padrão) é um valor fixo, o qual independe da idade. Quanto à classificação da gravidade de DVO, as atuais recomendações da ATS/ERS definem em porcentagem do VEF<sub>1</sub> predito<sup>5</sup>. Essa abordagem usa um número arbitrário de categorias para gravidade e valores de corte. O uso do percentual previsto desta maneira pode levar a um viés relacionado à idade. Uma abordagem mais válida seria levar em consideração a distribuição subjacente dos dados normais da função pulmonar, ao classificar os resultados na categoria de gravidade<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz - IFF/Fiocruz.

<sup>2</sup> Policlínica Naval Nossa Senhora da Glória. Rio de Janeiro/RJ.

<sup>3</sup> Curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO.

<sup>4</sup> Curso de Medicina da Fundação Técnico Educacional Souza Marques.

Contato: Sandra Lisboa. E-mail: sandra.lisboa@iff.fiocruz.br

Segundo alguns autores, é a partir do LIN previsto e do valor do DS é calculado o Z-Escore, cujo princípio é que a distribuição da variável do resultado é definida pelo LIN, média e o coeficiente de variação e que variam conforme a idade<sup>5,6</sup>. A utilização do 5º percentil traduz-se na avaliação com base em 90% do limite de confiança do valor previsto, isto é, considerando 5% de erro, para os limites inferior e superior da normalidade<sup>4</sup>. Os valores de Z-Escore abaixo de 1,64 DS significam 5% de probabilidade de falso positivo<sup>5</sup>. O gráfico do DS auxilia a determinar a gravidade das alterações para valores abaixo de 1,64 DS<sup>6,7,8</sup>. Assim, fornece uma possibilidade de resolução não previsto pela ATS/ERS<sup>4</sup> em relação a diferença na idade. As atuais recomendações do Quanjer *et al.*,<sup>6</sup> estratificam os distúrbios ventilatórios obstrutivos utilizando-se o Z-Escore do VEF<sub>1</sub>. A diferença na interpretação da gravidade por % VEF<sub>1</sub> da ATS/ERS<sup>4</sup> e Z-Escore<sup>6</sup> podem gerar incertezas na avaliação do DVO<sup>7,9</sup>.

Os dados espirométricos da função pulmonar não se correlacionam de forma satisfatória com sintomas respiratórios, dispneia, exacerbações, hospitalização, limitação ao exercício e qualidade de vida. Portanto, qualquer sistema para avaliar a gravidade da limitação do fluxo aéreo com base apenas nos resultados dos exames espirométricos falhará em prever satisfatoriamente o quadro clínico<sup>10</sup>.

O viés da idade criou recentes discussões e controvérsias sobre os critérios usados para definir a obstrução das vias aéreas<sup>4</sup> e a graduação da gravidade por Quanjer *et al.*,<sup>6</sup> quando mesclado com as normas do *Global Lung Initiative* (GLI)<sup>5</sup>. Esse novo sistema de classificação é simples, facilmente memorizado e clinicamente válido. Apresentam previamente associações com desfechos clínicos e evita vieses devido ao uso de VEF<sub>1</sub>% combinado com as equações prevista do GLI, fornecendo um diagnóstico de padrão mundial, livre de viés devido a idade, altura, sexo e grupo étnico<sup>5</sup>.

Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar as recomendações da ATS/ERS<sup>4</sup> para classificação do grau do comprometimento respiratório e correlacionar com a classificação do Z-Escore da gravidade em crianças e adolescentes<sup>6</sup>.

## Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo e transversal, de crianças e adolescentes com doença respiratória, que realizaram teste espirométrico no Laboratório de Prova de Função Pulmonar (LPFP) do Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/FIOCRUZ). Os testes foram realizados no período de julho de 2017 a março de 2018. Foram incluídos no estudo todas as crianças e adolescentes encaminhadas ao LPFP, com doença respiratória. As crianças e adolescentes que não realizaram adequadamente os testes espirométrico foram excluídas do estudo.

Todas as espirometrias analisadas neste estudo foram realizadas de acordo com as normas estabelecidas pela *American Thoracic Society and European Respiratory Society* (ATS/ERS)<sup>11</sup>, para aceitabilidade e reprodutibilidade das manobras expiratórias forçadas. O espirômetro utilizado nesse estudo foi Jaeger, Master Scope® (Viasys Healthcare, Hoechst, Alemanha).

Os parâmetros espirométricos analisados foram: CV, CVF, VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub>/CV (F). Os resultados foram classificados como distúrbio ventilatório obstrutivo quando a relação VEF<sub>1</sub>/CVF se encontrava abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) do 5º percentil. Posteriormente foi realizada a classificação da gravidade da obstrução pelo VEF<sub>1</sub> e separados em dois grupos, independente da faixa etária: em percentual predito, que seguem as recomendações da ATS/ERS<sup>4</sup> e em Z-Escore, proposta por Quanjer *et al.*<sup>6</sup> (Quadro 1).

**Quadro 1** - Categorização de obstrução das vias aéreas, proposta pelo Quanjer *et al.*<sup>6</sup>. 2014.

Obstrução	Grau	VEF <sub>1</sub> % predito	VEF <sub>1</sub> Z-Escore
Leve	1	> 70%	Z-Escore ≥ -2
Moderado	2	60-69%	-2.5 ≤ Z-Escore < -2
Moderadamente grave	3	50-59%	-3 ≤ Z-Escore < -2.5
Grave	4	35-49%	-4 ≤ Z-Escore < -3
Muito Grave	5	< 35%	Z-Escore < -4

VEF<sub>1</sub>: volume expiratório no primeiro segundo; A gravidade da obstrução pulmonar recomendada pela ATS/ERS (2005) é baseada na % do predito VEF<sub>1</sub>. A gravidade da obstrução proposta do Quanjer *et al.*, é baseada no Z-score do VEF<sub>1</sub>, para classificar a severidade.

A análise estatística dos dados foi realizada com o software R versão 3.4.3. As variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e percentuais, enquanto as variáveis contínuas foram apresentadas em termos dos valores medianos, mínimos e máximos. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para descrever a relação entre o Z-Escore do volume expiratório forçado no primeiro segundo e o VEF<sub>1</sub>, como porcentagem do valor previsto. O grau de concordância entre o consenso da ATS/ERS e a gravidade do DVO indicada pelo Z-Escore foi medido através da estatística Kappa de Cohen. O nível de significância adotado nas análises foi de 5%.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IFF/Fiocruz em 20 de julho de 2017, (CAEE: 63079116.9.3001.5269) e número de parecer aprovado 2.180.717.

## Resultados

A idade mediana dos pacientes estudados foi de 12 anos, com variação de 7 a 18 anos, sendo 52,7% do sexo masculino. A maioria dos pacientes eram eutróficos (67,6%), segundo o IMC. Em relação ao diagnóstico clínico, 61% dos pacientes com DVO apresentaram asma, com mediana do VEF<sub>1</sub>% de 82 (36 - 113) e VEF<sub>1</sub> em Z-Escore de -1,67 (-5,88 - 2,91). Dos 20% com fibrose cística com DVO, foi observado uma mediana do VEF<sub>1</sub>% de 65 (29 - 100) e em Z-Escore de -3,28 (-5,71 - 1,53). Já com outros diagnósticos, 19% apresentaram DVO com mediana de VEF<sub>1</sub>% 77,5 (39 - 120) e em Z-Escore uma mediana de -2,18 (-5,27 - 1,51). Pode-se observar uma forte correlação entre as medidas para ambas faixas etárias, no sentido de que, quanto maior o Z-Escore, maior também é a porcentagem do valor previsto do VEF<sub>1</sub>. Os pacientes com fibrose cística apresentaram os piores volumes expiratórios forçados no primeiro segundo, comparativamente aos demais (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características demográficas e parâmetros da função pulmonar de crianças e adolescentes com distúrbio ventilatório obstrutivo. Laboratório de Prova de Função Pulmonar IFF/Fiocruz, RJ, 2017-2018.

Variável	n = 182
Idade (anos)	12 [7- 18] *
<b>Sexo</b>	
Masculino	96 (52,7%) **
Peso (Kg)	44,3 [14,7 - 95,8] *
Altura (cm)	151,0 [100,0 - 177,5] *
<b>IMC em Z escore</b>	
>+2 Obesidade	26 (14,3%) **
+1 e +2 Sobrepeso	24 (13,2%) **
+1 e -2 Eutrófico	123 (67,6%) **
-2 e -3 Magreza	6 (3,3%) **
≤-3 Magreza	3 (1,6%) **
<b>Prova de função pulmonar pré-broncodilatação</b>	
CV (%)	92,0 [41,0 - 150,0] *
CVF (%)	92,0 [41,0 - 150,0] *
VEF <sub>1</sub> (%)	78,0 [29,0 - 120,0] *
VEF <sub>1</sub> /CV (%)	83,0 [52,0 - 92,0] *
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	81,0 [52,0 - 92,0] *

\* Mediana [mínimo - máximo]. \*\* Frequência absoluta (n) e frequência relativa (%). IMC: índice de massa corpórea; CV: Capacidade vital; CVF: Capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Apesar da alta correlação, quando se estratifica os diferentes critérios de classificação da gravidade do DVO, observa-se uma fraca concordância entre ambos ( $\kappa = 0,285$ ). Além disso, confirma o maior poder discriminatório do Z-Escore em relação ao consenso da ATS/ERS. Comparativamente, a ATS/ERS tende a subestimar a gravidade do DVO. Por exemplo, 48,3% dos pacientes com DVO moderado segundo a ATS/ERS, foram classificados como graves pelo Z-Escore. Da mesma forma, 94,7% dos pacientes classificados com DVO grave pela ATS/ERS estavam na categoria “muito grave” segundo o Z-Escore (Tabela 2).

**Tabela 2** - Classificação da gravidade do DVO entre o consenso da ATS/ERS e z escore de crianças e adolescentes. Laboratório de Prova de Função Pulmonar IFF/Fiocruz, RJ, 2017-2018.

Variáveis	z-escore									
	Leve		Moderado		Moderado grave		Grave		Muito grave	
Kappa = 0,285	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Leve	91	76,5	14	11,8	10	08,4	04	03,4	01	-3,4
Moderado	01	03,4	04	13,8	09	31,0	14	48,3	06	94,7
Moderado grave	-	-	-	-	01	08,3	05	41,7	18	50,0
Grave	-	-	-	-	-	-	01	05,3	03	100,0
Muito grave	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

DVO: distúrbio ventilatório obstrutivo; ATS/ERS: American Thoracic Society/European Respiratory Society Task.

## Discussão

O estudo analisou a concordância entre a classificação da gravidade do DVO proposta pela ATS/ERS, por meio da porcentagem do predito do VEF<sub>1</sub> e a classificação da gravidade do DVO pelo VEF<sub>1</sub> em Z-Escore, em crianças e adolescentes que realizaram o teste espirométrico no LPPF. Na amostra estudada predominaram

os pacientes com diagnóstico de asma, seguidos de pacientes com fibrose cística e outras patologias. Ratificando o resultado do estudo realizado em 2017, por Cardoso *et al.*,<sup>12</sup> que demonstrou elevada prevalência da asma nesta faixa etária.

Neste estudo, observou-se que os pacientes com FC apresentaram um declínio maior da função pulmonar, através do VEF<sub>1</sub>, em relação à % do predito do mesmo modo que o Z-Escore, em relação à asma e as outras doenças pulmonares. Alguns estudos vêm fazendo uso do Z-Escore na avaliação da população na idade escolar com fibrose cística (FC) e sugerindo que podem ser úteis na avaliação do sucesso das intervenções precoce<sup>13,14</sup>. Entretanto, estudos relatam que a porcentagem do VEF<sub>1</sub> predito vem sendo valorizado na tomada de decisão em pacientes com FC, afim de obter uma melhor compreensão da progressão da doença pulmonar e na identificação dos grupos de risco, nos quais seja indicado tratamento mais intensivo<sup>15,16</sup>.

O valor predito da % VEF<sub>1</sub> em nosso estudo, apresentou-se maior em crianças asmática, quando comparado às outras patologias. Um estudo realizado pela *Childhood Asthma Management Program Research Group*<sup>17</sup>, encontrou um VEF<sub>1</sub> médio de 93% do previsto em crianças 5-12 anos de idade com asma persistente de leve a moderada, sugerindo que crianças com asma podem ter níveis mais altos de função pulmonar do que o sugerido no esquema de classificação de diretrizes. Contudo Murray *et al.*,<sup>18</sup> também descreve a importância da avaliação do declínio VEF<sub>1</sub>/CVF entre as crianças com asma, com elevação no estadiamento dos pacientes graves.

Nesta pesquisa houve uma forte correlação entre a classificação da gravidade do DVO através do VEF<sub>1</sub> em porcentagem e em Z-Escore, uma vez que, quanto maior o Z-Escore, maior é a porcentagem do valor previsto do VEF<sub>1</sub>. Corroborando com o resultado encontrado por *Quanjer et al.*,<sup>6</sup> que observou uma correlação ( $r = 0,99$ ) entre a % VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub> Z-Escore. Outro estudo, em crianças com asma e fibrose cística também foi demonstrado uma correlação ( $r = 0,375$ ,  $p = 0,000$ ), entre a % VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub> Z-Escore<sup>19</sup>.

Segundo *Quanjer et al.*,<sup>6</sup> a utilização do VEF<sub>1</sub> em Z-Escore para classificar os graus da gravidade do DVO, assemelham-se as da ATS/ERS<sup>4</sup>, que utiliza a %VEF<sub>1</sub>. Entretanto, os resultados encontrados por *Lex et al.*,<sup>19</sup> foram diferentes, observaram que os valores do VEF<sub>1</sub> em Z-Escore foram significativamente menores, quando comparado a % do VEF<sub>1</sub>. Neste estudo também foi observado diferença entre a classificação da gravidade do DVO utilizando o VEF<sub>1</sub> em Z-Escore e em porcentagem.

Em estudo realizado por *Tejero et al.*,<sup>9</sup> onde compararam a classificação da gravidade do DVO pela a ATS/ERS<sup>4</sup> e a proposta por *Quanjer et al.*,<sup>6</sup> encontraram grau moderado (33,2% e 35,7%) moderado/grave (39,9% e 36,2%), grau grave (18,5 % e 20,9%) e DVO muito grave (8,3% e 7,3%) respectivamente. Neste estudo foi demonstrado que a maioria dos pacientes classificados com DVO grave estavam na categoria “muito grave”.

Em 2011, *Quanjer et al.*,<sup>20</sup> descreveu em seu estudo que a classificação da gravidade do DVO utilizando o Z-Escore, resultou em mudanças relacionadas às frequências e na estratificação da gravidade estabelecidas pelas recomendações da ATS/ERS<sup>4</sup>.

Em conclusão, os resultados demonstraram forte correlação linear entre o percentual predito de VEF<sub>1</sub> e o Z-score. Entretanto, existem diferenças significativas na categorização da gravidade do DVO ao usar

o percentual predito e o Z-Escore e, aparentemente, o percentual previsto de VEF<sub>1</sub> tende a subestimar a gravidade do DVO em crianças e adolescentes com doenças respiratórias.

## Referências

1. Ranu H, Wilde M, Madden B. Pulmonary Function Tests. *Ulster Med Journal*, 2011; 80(2): 84-90.
2. 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; 169(10): 1152-1159.
3. Jat KR. Spirometry in children. *Prim Care Respir J*, 2013; 22(2): 221-229.
4. 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: 948-968.
5. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver B, *et al.* Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*, 2012; 40: 1324-1343.
6. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur Respir J*, 2014; 43(2): 505-512.
7. Ben Salah N, Bejar D, Snène H, Ouahchi Y, Mehiri N, Louzir B. The Z-score: a new tool in the interpretation of spirometric data. *Tunis Med*, 2017; 95(8): 767-771.
8. Kammoun R, Ghannouchi I, Rouatbi S, Ben Saad H. Defining and grading an obstructive ventilatory defect (OVD): 'FEV<sub>1</sub>/FVC lower limit of normal (LLN) vs. Z-score' and 'FEV<sub>1</sub> percentage predicted (%pred) vs. Z-score.' *Libyan J Med*, 2018; 13(1): 1487751.
9. Tejero E, Prats E, Casitas R, Galera R, Pardo P, Gavilán A, *et al.* Classification of airflow limitation based on Z-score underestimates mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017; 196(3): 298-305.
10. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 2009; 33(5): 1165-1185.
11. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, *et al.* General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*, 2005; 26(1):153-161.
12. Cardoso TA, Roncada C, Silva ER, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, *et al.* The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J. Bras. Pneumol*, 2017; 43(3): 163-168.
13. Van Deventer DR, Pasta DJ. Evidence of diminished FEV<sub>1</sub> and FVC in 6-year-olds followed in the European cystic fibrosis patient registry, 2007-2009. *J Cyst Fibros*, 2013; 12(6): 786-789.
14. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry: 2013 Annual Report, 2015.
15. Cystic Fibrosis Australia. Cystic Fibrosis in Australia 2013: 16th Annual Report, 2015.
16. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, *et al.* Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 2007; 151(2): 134-139.
17. Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*, 2000; 343:1054-1063.
18. Murray C, Foden P, Lowe L, Durrington H, Custovic A, Angela Simpson. Diagnosis of asthma in symptomatic children based on measures of lung function: an analysis of data from a population-based birth cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2017; 1:114-123.
19. Lex C, Korten I, Hofmann A, Renner S, Szepefalusi Z, Frischer T, *et al.* New international reference values for spirometry: Implications for clinical issues using a comparative analysis of a pediatric population. *Wien Med Wochenschr*, 2015; 165(17-18): 361-365.
20. Quanjer PH, Enright PL, Miller MR, Stocks J, Ruppel G, Swanney MP, *et al.* The need to change the method for defining mild airway obstruction. *Eur Respir J*, 2011; 37(3): 720-722.