

Avaliação da função respiratória: Comparação entre valores de referência percentuais fixos e o 5.º percentil para diagnóstico de obstrução das vias aéreas

*Lung function evaluation: Comparing fixed percentual values
and the 5th percentile for diagnosing airway obstruction*

Data de recepção / Received in: 26/11/2012

Data de aceitação / Accepted for publication in: 26/11/2012

Rev Port Imunoalergologia 2013; 21 (3): 197-205

Luís Miguel Borrego^{1,2}, Mariana Couto^{1,3,4}, Isabel Almeida¹, Lara Pimenta¹, Sara Matos¹, Mário Morais-Almeida^{1,5}

¹Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

²CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

³Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar São João, Porto

⁴Serviço e Laboratório de Imunologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

⁵Clínica Universitária de Pneumologia, Faculdade de Medicina de Lisboa

Nota: Prémio da Sociedade Luso-Brasileira de Alergia e Imunologia Clínica (SLBAIC) 2012 (Prémio *ex-aequo*)

RESUMO

Introdução: Têm sido utilizados critérios fixos para avaliação funcional de doentes com patologia respiratória. É actualmente recomendado pelas orientações internacionais a utilização preferencial do limite inferior (LLN) ou superior da normalidade (inferior ou superior ao 5.º percentil). **Objectivo:** Comparar os resultados das provas de função respiratória (PFR), utilizando os valores percentuais fixos versus 5.º percentil (método de referência) como limites da normalidade, no diagnóstico funcional de obstrução das vias aéreas. **Métodos:** Análise retrospectiva dos registos de PFR (espirometria e pletismografia corporal) efectuados pelos autores em 2011. Foi avaliada a concordância entre os dois métodos na amostra global, sendo os doentes distribuídos por faixas etárias.

Posteriormente foram seleccionadas as PFR com razão FEV_1/VC (volume expiratório máximo no 1.º segundo / capacidade vital) $< LLN$. Nestas, foram analisados os parâmetros FEV_1 , FVC (capacidade vital forçada), TLC (capacidade pulmonar total) e RV (volume residual) quando considerados o 5.º percentil versus valores percentuais fixos. A análise estatística foi realizada com SPSS 20.0, com recurso ao teste Kappa de Cohen. **Resultados:** Em 2011, 1358 indivíduos realizaram PFR. Foram excluídos 8 por dados incompletos. O grau de concordância entre os dois critérios foi $Kappa = 0,655 \pm 0,035$. Entre os 124 doentes que apresentavam obstrução pelo LLN, 32 (26%) tiveram um teste normal pelo *cut-off* de 0,70, pelo que seriam erradamente subdiagnosticados. Este facto apenas se verificou nas faixas etárias mais jovens, enquanto nos grupos etários mais idosos se observou uma elevada taxa de sobrediagnóstico (51 indivíduos – 36%). Entre os doentes com obstrução, a concordância para os restantes parâmetros foi boa, excepto para a hiperinsuflação diagnosticada por TLC. **Conclusão:** A utilização de valores percentuais fixos para diagnóstico de obstrução resulta em elevada taxa de subdiagnóstico em idades jovens e sobrediagnóstico em idades avançadas.

Palavras-chave: Asma, função respiratória, obstrução brônquica, testes diagnósticos, valores de referência.

ABSTRACT

Introduction: Fixed criteria have been classically used in the functional characterization of patients with respiratory diseases. International guidelines actually recommend the preferential use of the lower (LNN) or upper limit of normality (below or above the 5th percentile). **Objective:** To compare the results of lung function (LF) obtained in clinical practice for diagnosis of airway obstruction, using fixed percentage values versus the 5th percentile (the reference standard) as normality limits. **Methods:** Retrospective analysis of LF (spirometry and body plethysmography) performed in 2011 by the authors. It has been evaluated the concordance of both methods in the global sample, and divided by age groups. Those with criteria for airway obstruction considering the FEV_1/VC (forced expiratory volume in one second / vital capacity) ratio $< LLN$ were selected and among these, we analyzed FEV_1 , FVC (forced vital capacity), TLC (total lung capacity) and RV (residual volume) considering the 5th percentile and the fixed percentage values. Statistical analysis was performed with SPSS 20.0, using Cohen's Kappa test. **Results:** During 2011, 1358 subjects underwent LF; 8 were excluded due to incomplete data. Overall, the agreement between the two criteria was $kappa = 0.655 \pm 0.035$. Among the 124 patients who had obstruction diagnosed by LLN, 32 (26%) had a normal test with the 0.70 cut-off, and would be wrongly underdiagnosed. This occurred only in younger age groups, while in older ones a high rate of overdiagnosis (51 subjects – 36%) was observed. Among patients with airway obstruction, the agreement of the 2 criteria for the remaining parameters was good, except for inflation diagnosed with TLC. **Conclusion:** Using fixed percentage criteria for the diagnosing airway obstruction leads to a high rate of underdiagnosis in younger and overdiagnosis in older ages.

Keywords: Asthma, bronchial obstruction, diagnostic tests, lung function, reference standards.

INTRODUÇÃO

As provas de função respiratória são instrumentos essenciais na avaliação de diversas patologias, nomeadamente na asma e na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), para confirmação diagnóstica, monitorização da evolução natural, ou após intervenção terapêutica^{1,2}. A sua correcta interpretação baseia-se na avaliação dos resultados obtidos em função de equações de referência publicadas internacionalmente, que estabelecem os valores previstos de normalidade para cada parâmetro funcional respiratório, obtidos em estudos de controlos saudáveis da população em geral. Os valores previstos variam em função da idade, altura, género e etnia, sendo os valores medidos classicamente comparados com um valor previsto expresso em valor percentual. Esta avaliação pressupõe uma constância do coeficiente de variabilidade entre diferentes indivíduos, o que não se verifica de facto, estando comprovado que a variabilidade dos valores medidos não é proporcional ao valor previsto¹⁻³.

A demonstração de uma relação FEV_1/VC (volume expiratório máximo no 1.º segundo / capacidade vital) ou FEV_1/FVC (capacidade vital forçada) diminuída permanece como o critério universalmente aceite para o diagnóstico de obstrução das vias aéreas na prática clínica. Efectivamente, tem sido uma prática comum a utilização de um valor fixo de *cut-off* para esta finalidade, geralmente inferior a 0,70, com base sobretudo nos critérios apontados pelas recomendações *Global Initiative for Asthma* (GINA)⁴ e *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)⁵. Embora não havendo base epidemiológica, fisiológica ou estatística para a escolha de 0,70 (ou, na verdade, para qualquer outra proporção que pudesse ser arbitrariamente definida como um ponto de *cut-off* com esta finalidade), esta prática permanece implementada em muitos laboratórios de função respiratória, tal como na rotina clínica, um pouco por todo o mundo⁶.

As mais recentes orientações internacionais, consensualmente propostas pela *American Thoracic Society* (ATS) e pela *European Respiratory Society* (ERS), desencorajam

a definição do limite de normalidade com base em valores percentuais fixos, recomendando a utilização do 5.º percentil⁷⁻⁹. A utilização do 5.º 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^{7,10}. O seu cálculo resulta do produto de 1,645 pelo desvio-padrão residual (RSD)¹¹. Para parâmetros cujo valor seja igualmente valorizável como baixo ou como elevado (como ocorre, por exemplo, na determinação pletismográfica da capacidade pulmonar total – TLC, do volume de gás intratorácico – ITGV ou do volume residual – RV), efectua-se o mesmo raciocínio para o cálculo de limite superior da normalidade (ULN). Na espirometria não é relevante, do ponto de vista clínico, a utilização de limites superiores da normalidade, pelo que, neste contexto, apenas se utiliza a referência do limite inferior da normalidade².

Vários estudos populacionais têm documentado a existência de uma discrepância na utilização dos valores fixos de percentagem do previsto em comparação com a utilização do limite inferior de 90% do intervalo de confiança (5.º percentil)^{2,11-15}.

Foi objectivo deste trabalho comparar os resultados de função respiratória obtidos na prática clínica, utilizando os valores percentuais fixos *versus* os valores do 5.º percentil, como limite da normalidade (método de referência), para diagnóstico funcional de obstrução das vias aéreas.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Foram analisadas retrospectivamente todas as provas de função respiratória (espirometria e pletismografia corporal) em regime basal, efectuadas pelos autores no Laboratório de Exploração Funcional Respiratória, de Janeiro a Dezembro de 2011. Foram incluídos os exames de todos os indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos, a quem foi solicitado um estudo funcional respiratório pelo mé-

dico assistente do ambulatório de Imunoalergologia. Excluíram-se deste estudo todas as provas de função respiratória em que estavam dados omissos. Foram registados os dados antropométricos, bem como a idade e o género. Não foram considerados para efeitos desta análise os motivos pelos quais foi solicitado o estudo funcional respiratório ou outros detalhes clínicos, incluindo o tabagismo e o diagnóstico.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética da instituição.

Parâmetros funcionais respiratórios

Foi utilizado o equipamento Jaeger MasterScope Spirometer (v.4.65, CareFusion Ltd, San Diego, Estados Unidos da América) por um técnico especializado. Para cada indivíduo, foram registados os melhores valores dos parâmetros funcionais respiratórios, de entre pelo menos três manobras reproduzíveis tecnicamente aceitáveis.

Inicialmente foi avaliado o grau de concordância entre os dois métodos de avaliação da função respiratória (limites da normalidade e valor percentual fixo) para diagnóstico de obstrução brônquica em todos os exames funcionais respiratórios incluídos no presente estudo. Após distribuição por faixas etárias, foi avaliada em cada uma destas a proporção de exames classificados como tendo obstrução por cada um dos métodos.

Considerando os doentes que apresentaram critérios de obstrução para a razão FEV_1/VC de acordo com o método de referência, LLN, foram analisados os parâmetros razão FEV_1/VC , FEV_1 , e FVC, considerando os limites da normalidade e as percentagens do previsto ($FEV_1/VC > 70\%$, FEV_1 e FVC $> 80\%$), sendo efectuada a avaliação após distribuição por faixa etária.

De igual modo, nos doentes com obstrução, foram avaliados a TLC e o RV pelo ULN e pela percentagem superior do previsto (superior a 120% para TLC e superior a 140% do previsto para RV) para determinar hiperinsuflação, bem como o LLN e valor fixo percentual (TLC inferior a 80%) para diagnóstico de síndrome ventilatória mista.

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao SPSS versão 20.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos da América).

Utilizou-se a definição FEV_1/VC inferior ao LLN como padrão de referência para identificar e valorizar as verdadeiras obstruções funcionais das vias aéreas. Calculou-se grau de concordância com o diagnóstico de obstrução na amostra global usando o *cut-off* 0,70 com recurso ao teste de concordância *Kappa* de Cohen.

Para todo os parâmetros funcionais respiratórios foi estimada a proporção de resultados mal classificados como tendo, ou não, obstrução brônquica utilizando o método percentual fixo. Também foram calculadas sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo do método percentual fixo, em relação ao LLN, bem como o grau de concordância de cada parâmetro entre os dois métodos utilizados, pelo teste de concordância *Kappa* de Cohen.

RESULTADOS

Durante o ano de 2011 foram efectuados 1358 estudos de função respiratória, que corresponderam aos critérios de inclusão. Destes, foram excluídos 8 em que estavam omissos dados. A amostra final incluiu 1350 indivíduos, com idades compreendidas entre os 6 e os 90 anos.

Destes, 175 (13%) apresentavam obstrução com base na relação FEV_1/VC pelos dois métodos (percentagem do previsto e limite inferior da normalidade), 1092 tinham um estudo funcional respiratório normal e 83 apresentavam resultados discordantes. Globalmente, o grau de concordância entre os dois critérios foi apenas razoável (*Kappa* = 0,655 ± 0,035).

Entre os 124 doentes que apresentavam obstrução utilizando a definição do LLN, 32 (26%) teriam tido um estudo funcional considerado normal se utilizado o *cut-off* 0,70. Este subdiagnóstico funcional verificou-se sobretudo nas classes etárias mais jovens (Figuras 1 e 2).

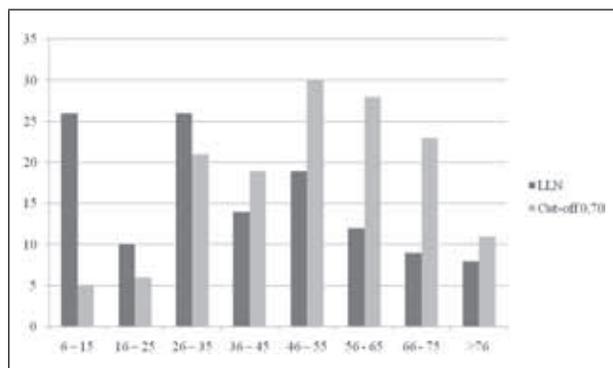


Figura 1. Número de doentes com obstrução considerando os critérios do LLN e *cut-off* 0,70, distribuídos por faixas etárias

Pelo contrário, quando utilizado o valor percentual fixo de 0,70 para diagnóstico de obstrução das vias aéreas, identificaram-se 143 casos. Entre estes, apenas 92 (64%) apresentavam uma verdadeira obstrução usando o método de referência (LLN). A utilização do *cut-off* 0,70 conduziria a um sobrediagnóstico, errado em 36% dos casos. Tal verificou-se sobretudo nas classes etárias de idades mais elevadas, nomeadamente dos 46 aos 55, dos 56 aos 65 e dos 66 aos 75 anos (Figuras 1 e 2).

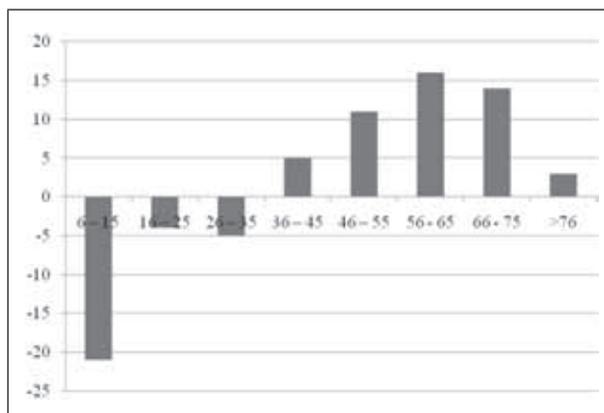


Figura 2. Número de diagnósticos errados distribuídos por faixas etárias

A utilização do método percentual fixo para diagnóstico de obstrução das vias aéreas, comparativamente à utilização do percentil 5, apresentou nesta amostra uma sensibilidade de 74%, especificidade de 96%, valor preditivo positivo de 64% e valor preditivo negativo de 97%.

Os parâmetros FEV₁, FVC e TLC nos doentes com obstrução brônquica encontram-se no Quadro 1, consi-

Quadro 1. Parâmetros de função respiratória considerando os critérios dos LLN comparativamente às percentagens fixas nos indivíduos classificados com verdadeira obstrução (FEV₁/VC < LLN)

Faixa etária (anos)	Obstrução		FEV ₁ diminuído		FVC diminuída		TLC diminuída	
	<LLN	<i>Cut-off</i> 0,70	<LLN	<80% previsto	<LLN	<80% previsto	<LLN	<80% previsto
6 – 15	26	5	8	6	4	4	0	0
16 – 25	10	6	3	3	2	2	0	0
26 – 35	26	19	11	12	3	3	0	0
36 – 45	14	14	6	6	4	4	0	0
46 – 55	19	19	13	15	3	6	1	1
56 – 65	12	12	7	10	4	4	0	0
66 – 75	9	9	8	9	5	7	0	0
>76	8	8	5	8	1	3	0	0
Total	124	92	61	69	26	33	1	1

FEV₁: Volume expiratório forçado no 1.º segundo; **FVC**: Capacidade vital forçada; **LLN**: Limite inferior da normalidade definido pelo 5.º percentil; **TLC**: Capacidade pulmonar total.

derando ambos os critérios, os LLN e as percentagens fixas. O grau de concordância entre os valores de FVC e TLC pelos dois critérios é elevada ($Kappa=0,845$ e $Kappa=1$, respectivamente), o que permite inferir que a taxa de sobrediagnóstico de defeitos ventilatórios mistos não será elevada se usado indiferentemente qualquer um dos critérios. Entre os doentes com obstrução, cerca de metade ($n=61$) apresentava redução do FEV_1 quando usado o LLN e, em 59 desses, houve concordância na diminuição deste parâmetro se usado o *cut-off* 80% do previsto ($Kappa = 0,807 \pm 0,053$).

Relativamente à hiperinsuflação, os parâmetros TLC e RV nos doentes com uma verdadeira obstrução brônquica encontram-se no Quadro 2, considerando-se ambos os critérios, os ULN e as percentagens fixas. Observou-se hiperinsuflação diagnosticada por um valor de RV acima do ULN em 86 doentes, dos quais 11 seriam erradamente classificados se usado o critério de RV acima de 140% do previsto ($Kappa=0,807 \pm 0,055$). Já no que diz respeito

Quadro 2. Parâmetros de função respiratória considerando os critérios do ULN comparativamente às percentagens fixas para diagnóstico de hiperinsuflação nos indivíduos com verdadeira obstrução ($FEV_1/VC < LLN$)

Faixa etária (anos)	TLC aumentada		RV aumentado	
	>ULN	>120% previsto	>ULN	>140% previsto
6 – 15	17	4	18	16
16 – 25	5	2	5	5
26 – 35	14	7	14	14
36 – 45	11	4	11	8
46 – 55	13	6	13	12
56 – 65	9	4	9	6
66 – 75	9	2	9	9
>76	6	2	7	5
Total	84	31	86	75

TLC: Capacidade pulmonar total; **RV:** Volume residual; **ULN:** Limite superior da normalidade.

à utilização da TLC para o mesmo fim, a taxa de concordância foi muito baixa ($Kappa = 0,243 \pm 0,053$), observando-se uma elevada taxa de subdiagnóstico quando utilizado o valor percentual fixo (Quadro 2).

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que a utilização de valores percentuais fixos para diagnóstico de obstrução das vias aéreas conduziria a uma elevada taxa de indivíduos erradamente classificados. O resultado do estudo funcional respiratório apoia muitas vezes a decisão clínica de *step-up* ou *step-down* terapêutico em doentes com asma ou DPOC, pelo que a sua correcta interpretação e classificação são fundamentais. O subdiagnóstico afectaria sobretudo classes etárias mais jovens e o sobrediagnóstico as classes etárias mais elevadas. Algumas pessoas saudáveis têm um ratio FEV_1/VC inferior a 0,70, e a proporção de indivíduos nessas circunstâncias aumenta com o avançar da idade¹⁶, o que se encontra de acordo com os resultados observados no presente estudo. A utilização do método percentual fixo para diagnóstico funcional de obstrução das vias aéreas apresentou nesta amostra uma sensibilidade e valor preditivo positivo baixos, comparativamente ao método de referência, apesar de apresentar uma boa especificidade e valor preditivo negativo. Além disso, observou-se que, quando seleccionados os doentes com uma obstrução brônquica efectivamente diagnosticada pelo critério valorizado como *gold-standard*, a posterior utilização de um critério percentual fixo para identificar alteração dos restantes parâmetros funcionais não resultou em prejuízo ou erro de classificação significativos, nomeadamente no que diz respeito a síndromes ventilatórias mistas. Já relativamente à hiperinsuflação, muitas vezes a primeira demonstração de asma ou DPOC, a utilização do valor percentual fixo deu origem a uma elevada taxa de subdiagnóstico.

Apesar da recomendação das normas GINA e GOLD para a importância da valorização do valor fixo da relação

FEV₁/FVC, bem como da classificação da gravidade da obstrução com base no FEV₁^{4,5}, a utilização de um *cut-off* fixo não tem em consideração as alterações nos valores previstos em relação à idade, altura, etnia e género. A utilização de uma percentagem fixa do previsto poderia justificar-se apenas se os parâmetros respiratórios fossem razoavelmente constantes durante a vida e se os dados absolutos, a partir dos quais deriva a equação de regressão, tivessem uma distribuição heterocedástica, de tal modo que a dispersão de dados variasse em proporção com a mudança de uma variável de previsão^{15,17}. Stanojevic *et al.*, num grande estudo populacional, comprovaram que a utilização de valores fixos em espirometria conduz a erros de classificação quanto à normalidade da mesma³.

São vários os estudos que têm documentado a existência de uma significativa divergência para os valores dos estudos funcionais respiratórios com a utilização dos valores fixos de percentagem do previsto em comparação com a utilização do limite inferior de 90% do intervalo de confiança (5.º percentil)^{2,11-15}. Embora os dois critérios se possam aproximar em algumas situações, tal ocorrência é muitas vezes casual e acontece ao longo de uma faixa muito estreita de valores¹⁵.

Os presentes resultados não se encontram de acordo com o previamente reportado por Gaspar-Marques *et al.*, que encontraram um elevado grau de concordância entre os dois métodos; no entanto, no referido estudo, os autores apenas avaliaram doentes em idade pediátrica, com um número limitado de casos incluídos na análise¹⁸. Por outro lado, refira-se que a discrepância entre os dois métodos de avaliação da função respiratória encontra-se bem definida como discordante, em adultos jovens e em idosos, o que constitui a maioria dos doentes do presente estudo. Torna-se assim importante a utilização universal do mesmo método de avaliação nos laboratórios de função respiratória para todas as faixas etárias consideradas.

Estudos populacionais¹⁶ e clínicos⁶ têm sugerido a mais-valia da utilização de valores de referência com base no percentil 5, de acordo com o reportado no presente estudo. Miller *et al.*, que efectuaram um estudo de cariz clí-

nico com base na avaliação retrospectiva de provas de função respiratória (espirometria, avaliação de volumes estáticos por pletismografia e difusão) efectuadas em diversos laboratórios de exploração funcional respiratória, concluíram que a utilização de valores fixos percentuais como referência, em relação à utilização dos valores de referência do 5.º percentil, conduziu a uma errada classificação de doença em mais de 20% dos doentes¹⁷.

Como limitações do presente estudo, devemos apontar a natureza retrospectiva da análise que, embora incluindo um grande número de indivíduos, não permite avaliar factores relacionados com os indivíduos, como a presença de tabagismo, o motivo de realização do estudo funcional respiratório ou o diagnóstico clínico. De facto, a informação clínica é de primordial importância quando se analisam os resultados de função respiratória. Güder *et al.* concluíram recentemente que, nos doentes com DPOC, a concordância tanto do critério GOLD como LLN foi apenas razoável quando considerado como *gold-standard* o diagnóstico clínico¹⁹. Mais ainda, os referidos autores demonstraram que apenas a incorporação de outros parâmetros respiratórios (FEV₁ e RV/TLC) aos critérios GOLD ou ao percentil 5 aproximava as duas definições do diagnóstico médico de DPOC e da prática clínica diária¹⁹.

Será também importante referir que não foram avaliados neste estudo outros factores, como a altura ou o género, que, além da idade, podem contribuir para as discrepâncias observadas entre os dois critérios. Não foram também analisados outros padrões, nomeadamente restritivo ou misto, pois o objectivo do trabalho centrou-se apenas no diagnóstico funcional de obstrução das vias aéreas. Por outro lado, a reversibilidade ao broncodilatador, critério que apoia também o diagnóstico nosológico de asma *versus* DPOC, e cuja avaliação é defendida pelas *guidelines* internacionais GOLD e GINA, não foi considerada nesta análise.

Não obstante, por terem sido seguidos sempre os mesmos critérios de aceitabilidade e de reprodutibilidade, pelo facto das provas terem sido executadas no mesmo

equipamento e sempre por técnicos especializados, bem como o grande número de casos estudados, conferem a este trabalho robustez. É o primeiro estudo com um elevado número de doentes e incluindo todos os grupos etários realizado em Portugal. Os resultados são sólidos e apoiados pela literatura e por outros estudos com semelhante metodologia.

Estudos prospectivos, com amostras de maior dimensão e tendo em conta variáveis como a altura e o género, bem como a presença de tabagismo e, sobretudo, o diagnóstico clínico efectuado pelo médico, deverão ser levados a cabo para suportar os resultados observados no presente estudo.

A comprovação do benefício da utilização dos valores de 5.º percentil como referência permitirá a adopção generalizada dos mesmos nos laboratórios de função respiratória, possibilitando uma correcta interpretação das alterações da função respiratória e uma melhor prestação de cuidados aos doentes com patologia respiratória.

CONCLUSÃO

A avaliação da função respiratória é um meio de confirmação diagnóstica e de avaliação da gravidade da obstrução brônquica, fornecendo informações complementares acerca de diferentes aspetos do controlo da doença. Porém, a utilização de critérios percentuais fixos resulta, quer em subdiagnóstico, quer em sobrediagnóstico de obstrução, numa percentagem significativa de casos, resultando naturalmente em prejuízo da qualidade assistencial desses indivíduos. A utilização dos valores de 5.º percentil como referência deverá ser adoptada nos laboratórios de função respiratória, possibilitando uma correcta interpretação das alterações da função respiratória e uma melhor prestação de cuidados aos doentes com patologia respiratória obstrutiva crónica.

Financiamento: Nenhum.

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum.

Contacto:

Luís Miguel Borrego
Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas
Rua Mário Botas
1998-018 Lisboa
E-mail: borregolm@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Miller MR, Pincock AC. Predicted values: how should we use them? *Thorax* 1988;43:265-7.
2. Sobol BJ, Sobol PG. Percent of predicted as the limit of normal in pulmonary function testing: a statistically valid approach. *Thorax* 1979;34:1-3.
3. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:253-60.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2011; Available from: <http://www.ginasthma.org>.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Updated 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
6. Aggarwal AN, Gupta D, Agarwal R, Jindal SK. Comparison of the lower confidence limit to the fixed-percentage method for assessing airway obstruction in routine clinical practice. *Respir Care* 2011;56:1778-84.
7. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
8. Quanjer P, Tammeling G, Cotes J, Pedersen O, Peslin R, Yernault J. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 16):5-40.
9. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
10. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:659-64.
11. Quadrelli S, Roncoroni A, Montiel G. Assessment of respiratory function: influence of spirometry reference values and normality criteria selection. *Respir Med* 1999;93:523-35.
12. Harber P, Tockman M. Defining "disease" in epidemiologic studies of pulmonary function: percent of predicted or difference from predicted? *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982;18:819-28.

13. Harber P, Schnur R, Emery J, Brooks S, Ploy-Song-Sang Y. Statistical "biases" in respiratory disability determinations. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:413-8.
14. Oliver LC, Eisen EA, Sprince NL. A comparison of two definitions of abnormality on pulmonary outcome in epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:825-9.
15. Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Comparison of fixed percentage method and lower confidence limits for defining limits of normality for interpretation of spirometry. *Respir Care* 2006;51:737-43.
16. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, *et al.* Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax* 2008;63:1046-51.
17. Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest* 2011;139:52-9.
18. Gaspar-Marques J, Martins P, Almeida I, Peralta I, Santos S, Serranho S, *et al.* Função respiratória em idade pediátrica: alterações funcionais e critérios de avaliação. *Rev Port Imunoalergologia* 2010;18(Supl.1):23.
19. Guder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP, *et al.* GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. *Respir Res* 2012;13:13.