

# Espirometria em idade pré-escolar na prática clínica

## *Pre-school spirometry in clinical practice*

Data de recepção / Received in: 15/08/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 01/10/2011

Rev Port Imunoalergologia 2012; 20 (1): 23-31

Luís Miguel Borrego, Mariana Couto, Isabel Almeida, Mário Morais-Almeida

Centro de Imunoalergologia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Nota: Prémio SPAIC – AstraZeneca 2011 (1.º Prémio)

### RESUMO

**Introdução:** A espirometria é essencial para avaliação do doente asmático, sendo exequível em idade pré-escolar. Porém não existem estudos que demonstrem as diferenças entre crianças asmáticas e outras entidades clínicas, como sibilância recorrente não atópica (SRNA) e tosse crónica, quer na espirometria quer na prova de broncodilatação (BD). **Objectivos:** Comparar os parâmetros espirométricos em crianças em idade pré-escolar com diagnóstico de asma, SRNA ou tosse crónica. Aferir os critérios recentemente publicados para a positividade da BD nas crianças em estudo. **Métodos:** Durante o ano de 2010, realizaram-se espirometrias às crianças em idade pré-escolar com diagnóstico de asma, tosse ou SRNA, seguidas em ambulatório especializado. Foi avaliada a resposta ao broncodilatador, considerando uma BD positiva (+) se variação do volume expiratório forçado ( $FEV_{0,75}$ ) > 14%. Adicionalmente foram estudadas crianças com variação  $FEV_{0,75}$  > 12% mas < 14%, para documentar quantas teriam sido incluídas no grupo BD+ caso tivesse sido utilizado o critério BD > 12% (utilizado em idade escolar e adultos). **Resultados:** Incluíram-se 88 crianças com asma e 99 com outros diagnósticos. Na maioria foi possível reportar  $FEV_1$ . A maioria das crianças com outros diagnósticos (n=60; 61%) apresentou espirometria normal com BD negativa, diferença estatisticamente significativa em relação aos asmáticos (n=36; 41%) (p=0,014). No grupo dos asmáticos, 21% tinha obstrução com BD+, contra 4% dos restantes, diferença estatisticamente significativa (p=0,001). 20% (n=20) das crianças com tosse e/ou SRNA apresentava espirometria normal com BD+; 11% apresentavam variação do  $FEV_{0,75}$  entre 12 e 14%. A BD permitiu distinguir crianças asmáticas das restantes; 40% dos asmáticos tinha BD+ independentemente da presença de obstrução. **Conclusões:** A avaliação funcional respiratória é actualmente uma realidade na prática desde a idade pré-escolar, permitindo distinguir precocemente crianças asmáticas de doentes com SR ou tosse crónica. É útil para esclarecimento e eventual diagnóstico de asma em casos de apresentação atípica. É fundamental utilizar *cut-offs* de BD adaptados, evitando sobrediagnosticar asma.

**Palavras-chave:** Asma, avaliação funcional respiratória, broncodilatação, pré-escolar, sibilância recorrente, tosse crónica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Spirometry is essential for evaluating asthmatic patients, and it is possible to perform it in preschool age children. However, there are no studies that demonstrate spirometry and bronchodilator test (BD) differences in asthmatic children and those with other clinical conditions, such as nonatopic recurrent wheezing (NRW) and chronic cough. **Aims:** To compare spirometry parameters in preschoolers diagnosed with asthma, NRW or chronic cough. To assess the recently published positive BD criteria on children in this study. **Methods:** During 2010, preschoolers with asthma, cough or NRW underwent spirometry on an outpatient basis. Bronchodilator response was evaluated, with BD considered positive (+) with a documented forced expiratory volume (FEV)<sub>0.75</sub> increase > 14%. Additionally we studied children with FEV<sub>0.75</sub> variation > 12% but < 14%, to document how many would have been included in the BD+ group if the BD > 12% criterion (used in school children and adults) was chosen. **Results:** We studied 88 children with asthma and 99 with other diagnoses. In the majority it was possible to report FEV<sub>1</sub>. Most children with other diagnoses (n=60; 61%) had normal spirometry with negative BD, a statistically significant difference in relation to asthmatics (n=36; 41%) (p=0.014). Of the asthmatics, 21% had obstruction with BD+, versus 4% of the cough/wheezing group, the differences being statistically significant (p=0.001). 20% (n=20) of children with cough/NRW had BD+ with normal spirometry and 11% had FEV variation between 12 and 14%. The BD differentiates asthmatic children from the remaining, since 40% of the asthmatics had BD+, regardless of any obstruction. **Conclusions:** Assessing lung function is now a reality in daily practice in preschool children, differentiating asthmatic children from other groups with chronic cough or wheezing. This is useful for clarification and eventual diagnosis of asthma in cases of atypical presentation. It is essential to use appropriate BD cut-offs to avoid overdiagnosing asthma.

**Key-words:** Asthma, bronchodilator, chronic cough, lung function evaluation, preschool, recurrent wheezing.

## INTRODUÇÃO

**A**s provas de função respiratória são instrumentos essenciais para avaliação e monitorização do doente asmático. A evidência de uma elevada prevalência de asma brônquica em idade pré-escolar, com o possível impacto do tratamento precoce na sua evolução, justifica a necessidade de avaliação fiável do grau de obstrução pulmonar<sup>1,2</sup>.

Nos últimos anos tem sido demonstrado que é possível efectuar esta avaliação em crianças de idade pré-escolar, particularmente a avaliação por espirometria animada<sup>3-5</sup>, tendo sido possível aferir a sua exequibilidade<sup>6</sup>. Encontram-se inclusivamente disponíveis equações de referência para esta faixa etária<sup>7,8</sup>.

O estudo funcional respiratório em idade pré-escolar tem vindo a ser utilizado na avaliação de doentes asmáticos,

não existindo estudos que comprovem a sua importância na prática clínica diária, como auxiliar de diagnóstico para a distinção de asma em relação a doentes apenas com sibilância recorrente em contexto infeccioso ou com tosse crónica<sup>9</sup>. Por outro lado, a existência de uma prova de broncodilatação positiva é importante no diagnóstico de asma brônquica, encontrando-se bem definida nas crianças mais velhas e no adulto (aumento do FEV<sub>1</sub> superior a 12% e 200mL<sup>10-12</sup>), mas a sua acuidade na criança em idade pré-escolar não se encontra bem aferida<sup>9,13</sup>, particularmente para o estabelecimento de um *cutt-off* de positividade para a prova de broncodilatação em crianças asmáticas, em relação à resposta de broncodilatação em crianças saudáveis<sup>14-17</sup>. Num trabalho recente efectuado por Borrego e colaboradores, foi proposto um limiar de 14% para FEV<sub>0.75</sub> como critério de positividade para esta prova, na comparação entre asmáticos e saudáveis<sup>18</sup>. No

entanto, são necessários estudos que permitam comprovar a importância da utilização deste *cut-off* na prática clínica diária, na distinção entre asmáticos e crianças com sibilância recorrente não atópica / tosse crónica.

## OBJECTIVOS

Comparar os parâmetros espirométricos em crianças em idade pré-escolar com diagnóstico clínico de asma, sibilância recorrente não atópica ou tosse crónica. Aferir os critérios publicados para a positividade da prova de broncodilatação nas crianças em estudo, bem como a exequibilidade da avaliação da função respiratória na prática clínica.

## MÉTODOS

Entre Janeiro e Dezembro de 2010 foram incluídas consecutivamente todas as crianças em idade pré-escolar, entre os 3 e os 6 anos, com o diagnóstico clínico de asma brônquica, de tosse crónica ou de sibilância recorrente não atópica, seguidos no ambulatório de Imunoalergologia, a quem foi solicitado um estudo funcional respiratório pelo seu alergologista assistente.

Todas as crianças com história de hospitalização anterior, nomeadamente por asma, ou com agudização da dificuldade respiratória nas últimas duas semanas, foram excluídas, assim como as nascidas com menos de 37 semanas de gestação, com peso à nascença inferior ao percentil 10 ou com patologias cardíacas, metabólicas, neurológicas ou gastrointestinais. Os pais das crianças ou seus representantes deram consentimento informado por escrito e estiveram presentes durante as medições.

Nenhuma criança poderia apresentar qualquer intercorrência infecciosa nas duas semanas prévias à realização do exame funcional respiratório. Nas crianças asmáticas a medicação broncodilatadora foi suspensa nas 48 horas prévias ao estudo.

O peso e o comprimento foram medidos com um estadiómetro calibrado, com escala digital, sendo os valores expressos em *Z-scores*, ajustados para a idade e sexo.<sup>19</sup>

A espirometria foi efectuada antes e após a administração de salbutamol (400 µg) em câmara de expansão.

A espirometria foi efectuada com o equipamento *Jaeger MasterScope spirometer* (v.4.65, CareFusion Ltd). As medições foram efectuadas com a criança sentada, utilizando uma peça bucal e pinça nasal. Foram utilizados programas de incentivo para encorajar as crianças a efectuar manobras expiratórias máximas. Todas as curvas obtidas foram inspeccionadas por dois investigadores distintos, sem identificação das crianças. Os resultados apenas foram aceites caso se tivessem obtido, pelo menos, duas curvas aceitáveis e reprodutíveis, de acordo com as recomendações internacionais<sup>4,7,9,20</sup>. Os valores foram expressos em *Z-scores*, ajustados para o sexo, a altura e a idade<sup>8,20,21</sup>. Foram considerados valores anormais todos os *Z-scores* abaixo de -2, sendo interpretado como padrão obstrutivo os valores de FEV<sub>t</sub> (volume expiratório forçado no tempo t) e de FEF<sub>25-75</sub> inferiores a -2.

As curvas obtidas após broncodilatação foram submetidas aos mesmos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade das curvas basais.

Foi avaliada a resposta ao broncodilatador, considerando uma prova de broncodilatação positiva no caso de ocorrer uma variação do FEV<sub>t</sub> após administração de salbutamol superior a 14%. Adicionalmente foram estudadas as crianças cuja variação de FEV<sub>t</sub> após administração de salbutamol fosse superior a 12% mas inferior a 14%, no sentido de documentar o número de crianças que teriam sido incluídas no grupo da broncodilatação positiva se tivesse sido utilizado o critério de broncodilatação superior a 12% utilizado em adultos e crianças em idade escolar.

## Análise dos dados

A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao SPSS versão 18.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Foi utilizada a mediana como medida de tendência

central, e o intervalo como medida de dispersão, por se tratar de uma amostra com distribuição assimétrica. As variáveis categóricas foram comparadas com recurso ao teste de Qui-quadrado. Para as variáveis contínuas utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Foi considerado um nível de significância de 0,05.

## RESULTADOS

De Janeiro a Dezembro de 2010 foram efectuadas avaliações funcionais respiratórias a 333 crianças em idade pré-escolar, tendo sido excluídas do presente estudo 146 casos por incumprimento dos critérios de inclusão/exclusão, por incumprimento dos critérios de aceitabilidade e/ou reprodutibilidade (quer na avaliação basal, quer após a broncodilatação), ou por incapacidade de obtenção de manobras expiratórias com duração superior a 0,5 segundos.

A amostra final incluiu 187 crianças, cujas características se encontram representadas no Quadro 1. Entre estas, 88 crianças apresentavam diagnóstico de asma e 99 tinham outros diagnósticos (56 com tosse crónica e 43 com sibilância recorrente, não atópica). Não se verificaram diferenças significativas entre a amostra de crianças asmáticas e a amostra de crianças com outros

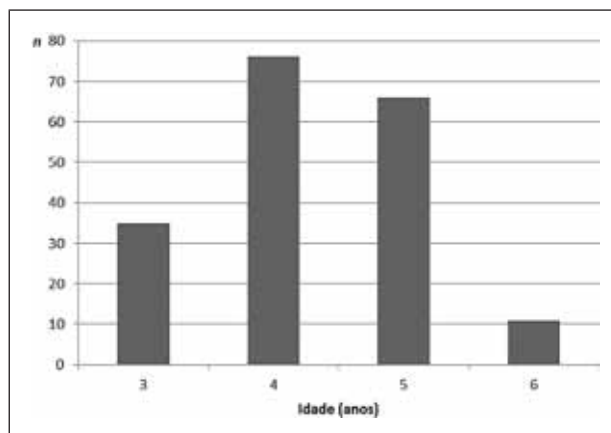


Figura 1. Distribuição da amostra por idades

diagnósticos no que diz respeito ao sexo, idade e o sucesso da espirometria relativamente à duração da manobra expiratória, isto é, ao  $FEV_t$  reportado (Quadro 1). A distribuição por idades encontra-se representada na Figura 1, verificando-se que a maioria das crianças em estudo tinha 4 e 5 anos de idade, com uma mediana de 4 anos.

No que diz respeito à duração de cada manobra na curva volume-tempo, foi possível reportar  $FEV_1$  na maior parte das crianças (Quadro 2). Em 3% da amostra apenas foi possível obter manobras expiratórias com duração de 0,5 segundos, tratando-se de crianças com 3 e 4 anos.

**Quadro 1.** Características da amostra considerando o diagnóstico de asma relativamente a outros diagnósticos (tosse crónica ou sibilância recorrente)

	Asma n = 88	Outros n = 99	P
Sexo masculino	56 (64)	59 (69)	0,571*
Idade, mediana (min-max)	4 (3 – 6)	4 (3 – 6)	0,599†
FEV <sub>t</sub> reportado na espirometria			
FEV <sub>1</sub>	69 (78)	72 (73)	0,801*
FEV <sub>0,75</sub>	17 (19)	23 (23)	0,343*
FEV <sub>0,5</sub>	2 (2)	4 (4)	0,414*

Dados apresentados como n (%), excepto se referido em contrário.

\* teste Qui-quadrado. † teste de Mann-Whitney; FEV<sub>t</sub>: volume expiratório forçado

**Quadro 2.** Colaboração e exequibilidade do estudo funcional respiratório por idades

	3 anos n=34	4 anos n=76	5 anos n=66	6 anos n=11	Amostra global n=187
FEV <sub>t</sub> reportado					
FEV <sub>1</sub>	22 (65)	56 (74)	55 (83)	8 (73)	141 (76)
FEV <sub>0.75</sub>	11 (32)	15 (20)	11 (17)	3 (27)	40 (21)
FEV <sub>0.5</sub>	1 (3)	5 (6)	0	0	6 (3)

Dados reportados como n (%). FEV: volume expiratório forçado.

Refira-se que, independentemente da idade, 21% das crianças apenas conseguiram efectuar manobras expiratórias de 0,75 segundos. Reportar FEV<sub>0.75</sub> permitiu um ganho efectivo importante na medida em que foi possível aumentar a obtenção de parâmetros válidos de função respiratória de 67% das crianças aos 3 anos para 97%, de 74 para 94% das crianças com 4 anos, de 83 para 100% aos 5 anos e de 73 para 100% aos 6 anos. Globalmente a utilização de FEV<sub>0.5</sub> e FEV<sub>0.75</sub> permitiu avaliar mais 46 (24%) das crianças em estudo.

Os resultados da exploração funcional obtidos para asmáticos e crianças com outros diagnósticos estão representados no Quadro 3. A maior parte das crianças com outros diagnósticos (n=60; 61%) apresentou uma função respiratória normal com prova de broncodilatação negativa, sendo esta diferença estatisticamente significativa em

relação aos asmáticos (n=36; 41%) (p=0,014). A maioria dos asmáticos (n=52; 59%) apresentou uma função respiratória com alterações (padrão obstrutivo e/ou broncodilatação positiva).

Entre as crianças com função respiratória normal e com prova de broncodilatação positiva e crianças com padrão obstrutivo e prova de broncodilatação negativa, não foram encontradas diferenças entre asmáticos e crianças com outros diagnósticos. No entanto 20% (n=20), das crianças com tosse crónica e/ou sibilância recorrente apresentava uma função respiratória basal com prova de broncodilatação positiva.

No grupo dos asmáticos, 21% tinha um padrão obstrutivo com prova de broncodilatação positiva versus apenas 4% do grupo das crianças com tosse crónica ou sibilância induzida por infecções que tinham este padrão, sendo as

**Quadro 3.** Resultados da avaliação funcional respiratória nas crianças asmáticas em comparação com crianças com outros diagnósticos (tosse crónica e sibilância recorrente)

	Asma	Outros	p
PFR normal BD negativa, n (%)	36 (41)	60 (61)	0,014
PFR normal BD positiva, n (%)	17 (19)	20 (20)	0,696
PFR normal BD 12-14%, n (%)	11 (13)	11 (11)	0,827
Padrão obstrutivo com BD positiva, n (%)	18 (21)	4 (4)	0,001
Padrão obstrutivo com BD 12-14%, n (%)	5 (6)	1 (1)	0,102
Padrão obstrutivo com BD negativa, n (%)	1 (1)	3 (3)	0,317

BD: prova de broncodilatação; PFR: provas funcionais respiratórias.

**Quadro 4.** Avaliação da broncodilatação nas crianças asmáticas em comparação com crianças com outros diagnósticos (tosse crónica e sibilância recorrente)

	Asma (n=88)	Tosse crónica (n=56)	Sibilância recorrente (n=43)	P
BD positiva n (%)	35 (40)	12 (22)	12 (28)	<0,001

BD: Prova de broncodilatação.

diferenças entre grupos estatisticamente significativas ( $p=0,001$ ).

Refira-se que 11% das crianças com tosse crónica ou sibilância recorrente apresentavam uma variação do FEV<sub>t</sub> após broncodilatação entre 12 e 14%.

Quando analisada a prova de broncodilatação exclusivamente, independentemente da presença de obstrução (Quadro 4), verifica-se que esta tem a capacidade de distinguir crianças asmáticas de crianças com outras patologias, sendo que 40% dos asmáticos tinha uma prova positiva.

No grupo de crianças com tosse crónica ou sibilância recorrente, 24 destas tinham uma prova de broncodilatação positiva (Quadro 3), correspondendo a 12 crianças de cada categoria (Quadro 4).

## DISCUSSÃO

O presente estudo permitiu inferir da exequibilidade da avaliação funcional respiratória em idade pré-escolar, bem como demonstrar a utilidade da espirometria nesta faixa etária como auxílio quer no diagnóstico, quer na avaliação da gravidade, permitindo também distinguir os asmáticos dos restantes grupos de crianças nos parâmetros avaliados.

Trata-se de um estudo pioneiro, porquanto avalia a utilidade da espirometria em idade pré-escolar na prática clínica diária, com inclusão de crianças asmáticas e crianças com sibilância recorrente ou tosse crónica, permitindo a comparação dos valores obtidos entre estes grupos.

Não se documentaram diferenças significativas entre os grupos em estudo no que refere à distribuição por sexo

e idade, inferindo-se a possibilidade de comparação entre os grupos, atendendo à sua semelhança. Também não se verificaram diferenças nas taxas dos FEV<sub>t</sub> reportados entre as crianças asmáticas e as crianças com outros diagnósticos, pelo que se infere da sua exequibilidade independentemente do diagnóstico clínico.

Ressalta-se também o elevado impacto dos resultados em termos de sucesso alcançado. Os estudos que incidem sobre esta temática têm vindo, ao longo dos tempos, a reportar resultados encorajadores, com taxas de exequibilidade na espirometria rondando os 85%<sup>1,6,23,24</sup>. No presente trabalho, apesar de a maioria da amostra ser constituída por crianças com 4 e 5 anos, provamos que existe um benefício em reportar FEV<sub>t</sub> inferiores a 1 segundo, uma vez que mesmo crianças mais velhas não conseguem, frequentemente, obter manobras com duração superior a 1 segundo, tendo sido possível aumentar em 24% o número de crianças em idade pré-escolar em que foi possível obter parâmetros de função respiratória.

Foram excluídas todas as crianças com asma grave, traduzida por hospitalização prévia, ou com agudização da asma nas últimas duas semanas, o que se reflectiu num menor número de crianças asmáticas, mas permitiu obter um grupo mais homogêneo para comparação com os restantes.

Todas as crianças tiveram como critérios de exclusão a história de parto pré-termo e atraso de crescimento intra-uterino, uma vez que ambos podem ter um impacto negativo na função respiratória<sup>25-26</sup>.

Foi possível encontrar diferenças estatisticamente significativas entre crianças com função respiratória dentro da normalidade nas crianças com sibilância recorrente ou

tosse crónica, em relação às asmáticas, salientando-se nas primeiras que 60 (61%) tinha uma avaliação normal. Refira-se ainda que 52 (59%) dos asmáticos apresentavam uma função alterada, corroborando o seu diagnóstico clínico.

Saliente-se que 20 (20%) crianças com sibilância recorrente ou tosse crónica apresentavam espirometria basal normal com broncodilatação positiva e que 4 (4%) apresentavam padrão obstrutivo com broncodilatação positiva, podendo nestes casos suspeitar-se de uma asma não diagnosticada, sendo muito importante a vigilância mais apertada nestes doentes, podendo inclusivamente a avaliação funcional respiratória tornar-se fundamental para o auxílio diagnóstico e esclarecimento de casos de asma brônquica de apresentação atípica.

A asma é uma das doenças crónicas mais comuns na infância em quase todos os países industrializados. Embora a sua prevalência nesta idade seja superior à dos adultos, a informação disponível sobre aspectos específicos da asma em idade pediátrica, em particular em crianças com menos de 5 anos, é limitada<sup>27</sup>. Consensual é, porém, a necessidade de intervenção terapêutica, estando publicadas *guidelines* específicas<sup>27,28</sup>, e sendo reconhecida a importância da precocidade do diagnóstico<sup>27-29</sup>. Neste contexto distingue-se a utilidade da avaliação funcional respiratória num campo em que os dados semiológicos se sobrepõem e em que a heterogeneidade da apresentação dos diferentes fenótipos é ampla.

Por outro lado, 11 (11%) crianças com sibilância ou tosse crónica apresentavam uma função respiratória basal dentro da normalidade mas com uma broncodilatação entre 12 e 14% (cumprindo os critérios dos adultos e crianças mais velhas), o que pode sugerir que a utilização deste *cut-off* de 12% implicaria a classificação da prova de broncodilatação como positiva, com implicações de dúvidas acrescidas para o clínico, que erradamente poderia ser induzido a iniciar terapêutica com base neste pressuposto isolado, que se pode então documentar em crianças não asmáticas.

Efectivamente, foi demonstrado por Borrego e colaboradores e por Dundas e colaboradores<sup>17,18</sup> que o *cut-off* usualmente utilizado em adultos e crianças a partir da

idade escolar é demasiado baixo para esta faixa etária, postulando-se existir uma maior broncomotricidade. No estudo de Borrego e colaboradores foi inclusivamente demonstrado que cerca de 15% das crianças saudáveis podem apresentar um aumento do  $FEV_t > 12\%$  após a administração de salbutamol, não devendo ser utilizado este limiar de decisão nesta faixa etária pelo risco de sobre-diagnóstico.

Por outro lado, estimando-se a pouca frequência com que as crianças asmáticas em idade pré-escolar são estudadas funcionalmente, realçamos que 21% destas crianças asmáticas tinham padrão de obstrução das vias aéreas com prova de broncodilatação positiva, e com diferenças significativas em relação ao grupo de crianças com tosse ou sibilância recorrente. Este facto permite inclusivamente categorizar as crianças asmáticas quanto à gravidade, bem como monitorizar a sua evolução ao longo do tempo, nomeadamente após intervenção terapêutica.

Não se documentaram diferenças significativas na comparação entre os grupos em estudo quanto à existência de estudo funcional respiratório normal e prova de broncodilatação positiva. Tal facto dever-se-á, possivelmente, ao reduzido tamanho da amostra, uma vez que, quando analisada isoladamente, independentemente do resultado do estudo funcional, a prova de broncodilatação permitiu discriminar os diferentes grupos, tendo 40% dos asmáticos uma resposta positiva à broncodilatação.

## CONCLUSÕES

A avaliação funcional respiratória é uma realidade actual na prática clínica em idade pré-escolar, à semelhança do que acontece nos grupos etários mais avançados, permitindo distinguir as crianças asmáticas de outros grupos de doentes com sibilância recorrente ou tosse crónica, muito frequentes na prática clínica diária.

Neste trabalho, ressalva-se ainda a utilidade da avaliação funcional para o esclarecimento e eventual diagnóstico de asma em casos de apresentação mais atípica. Tal revela-se



de extrema importância, uma vez que a asma é uma das doenças crónicas mais prevalentes em idade pré-escolar, cuja detecção tardia e tratamento inadequado podem culminar em alterações irreversíveis.

Por outro lado, enfatiza-se a importância da utilização de *cut-offs* apropriados para esta faixa etária, no que respeita à prova de broncodilatação, uma vez que a utilização dos critérios usados em idade escolar e nos adultos determinará diagnósticos erróneos de asma em crianças com sibilância recorrente ou tosse crónica.

Será importante, de futuro, analisar o impacto da avaliação funcional respiratória na decisão clínica, bem como a sua importância na monitorização dos doentes asmáticos desde a idade pré-escolar.

**Conflito de interesses:** Nenhum a declarar

**Financiamento:** Nenhum

*Contacto:*

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

## REFERÊNCIAS

1. Crenesse D, Berlioz M, Bourier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: Reliability of forced expiratory manoeuvres. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:56-61.
2. Marchal F, Loos N. Lung function testing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 18:21-3.
3. Turner SW, Craig LC, Harbour PJ, Forbes SH, McNeill G, Seaton A, et al. Spirometry in 5-year-olds – Validation of current guidelines and the relation with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:1144-51.
4. 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;169:1152-9.
5. Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y, et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and “asthmatic” preschool children. *Chest* 2005; 28:1146-55.
6. Borrego LM, Pinto PL, Neuparth N, Pinto JR. Espirometria pré-escolar: Estudo de uma população – Que implicações? *Rev Port Imunoalergologia* 2005; 13:225-31.
7. Kirkby J, Stanojevic S, Welsh L, Lum S, Badier M, Beardsmore C, et al. Reference equations for specific airway resistance in children: the Asthma UK initiative. *Eur Respir J* 2010;36:622-9.
8. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:547-52.
9. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
10. Galant SP, Morphew T, Amaro S, Liao O. Value of the bronchodilator response in assessing controller naive asthmatic children. *J Pediatr* 2007; 151:457-62.
11. 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.
12. Pellegrino R, Antonelli A, Mondino M. Bronchodilator testing: an endless story. *Eur Respir J* 2010;35:952-4.
13. Wildhaber JH, Hammer J. Asthma and wheezing disorders. In: Merkus P, Frey U (Eds.). *Paediatric lung function*. Sheffield: European Respiratory Journals Ltd; 2010:209-24.
14. Stocks J. Pulmonary function tests in infants and young children. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A (Eds.). *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: Elsevier; 2006:129-67.
15. Stocks J. Clinical implications of pulmonary function testing in preschool children. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:26-9.
16. Beydon N, M'buila C, Bados A, Peiffer C, Bernard A, Zaccaria I, et al. Interrupter resistance short-term repeatability and bronchodilator response in preschool children. *Respir Med* 2007;101:2482-7.
17. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60:13-6.
18. Borrego LM, Stocks J, Almeida I, Stanojevic S, Antunes J, Leiria-Pinto P, et al. Repeatability of lung function and bronchodilation in asthmatic and healthy preschool children. *Archives in Childhood* 2012 (submitted).
19. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PRM, White EM, Preece MA. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:17-24.
20. Lum S, Stocks J. Forced expiratory manoeuvres. In: Merkus P, Frey U (Eds.). *Paediatric lung function*. Sheffield: ERS Journals Ltd; 2010:46-65.
21. Stanojevic S, Wade A, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J* 2010;36:12-9.



22. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioural sciences. 2nd ed. Hillsdale: Erlbaum Associates; 1988.
23. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terril D, Heilman D, et al. Spirometric pulmonary function in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):619-23.
24. Mariostica P, Weist A, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J, et al. Spirometry in 3 to 6 years old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:67-71.
25. Hoo AF, Dezateux C, Henschen M, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr* 2002;141:652-8.
26. Hoo AF, Stocks J, Lum S, Wade AM, Castle RA, Costeloe KL, et al. Development of lung function in early life: influence of birth weight in infants of nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:527-33.
27. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
28. Strachan D, Gerritsen J. Long-term outcome of early childhood wheezing: population data. *Eur Respir J Suppl* 1996;21:42s-7s.
29. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention in Children 5 years and younger World Health Organization; 2009; Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).