

PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA

LUNG FUNCTION TESTS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ASTHMA

Gustavo F. Wandalsen

Laboratório de Função Pulmonar em Lactentes da Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica da UNIFESP;
São Paulo, SP, Brasil

Apesar de subutilizadas, as provas funcionais são muito úteis no seguimento objetivo de crianças com asma, podendo avaliar e documentar o impacto de intervenções terapêuticas e de alterações com a evolução da doença. Nas crianças maiores, a espirometria é a principal prova empregada. O VEF_1 , principal parâmetro obtido, se correlaciona com a gravidade da doença, risco de crises e necessidade de hospitalização em exacerbações. Contudo, a sensibilidade do teste é maior quando todos os parâmetros são avaliados em conjunto. Aumento igual ou superior a 7% no VEF_1 , em relação ao valor previsto, indica resposta positiva aos broncodilatadores, sendo a reversibilidade brônquica uma das principais características da asma. As avaliações do pico de fluxo expiratório podem auxiliar no manejo dos asmáticos, mas são pouco sensíveis na detecção de obstrução brônquica. Testes de broncoprovocação, mais empregados na investigação clínica, mensuram o grau de hiper-responsividade brônquica. Esses testes podem contribuir no diagnóstico de casos atípicos de asma e na definição da gravidade da doença. Crianças maiores de seis anos habitualmente são capazes de realizar tais testes. Boa parte das crianças menores, entre dois e seis anos, quando bem instruídas, também o fazem. Nos últimos anos houve grande avanço na padronização dos testes de função pulmonar em lactentes. Esses exames, ainda restritos a centros especializados, forneceram valiosa contribuição para o entendimento das doenças respiratórias de crianças.

Palavras-chave: Função pulmonar, espirometria, asma, pico de fluxo expiratório.

Lung function tests are very useful in the management of asthmatic children. They are able to evaluate and quantify the impact of therapeutic interventions, as well as changes with the progress of the disease. Even though, they remain underemployed. In older children, spirometry is the main lung function test. FEV_1 , the most important parameter, correlates with asthma severity, risk of exacerbations and hospitalizations. The sensitivity of the test, however, is higher when all parameters are analyzed together. Improvement in FEV_1 , equal or higher than 7% indicate positive response to bronchodilators, an important asthma characteristic. Expiratory peak flow can contribute to the management of asthma, but has low sensitivity in the detection of bronchial obstruction. Bronchial challenges quantify the degree of bronchial responsiveness. These tests can help in the diagnosis of atypical cases and in the definition of asthma severity. Children older than six years usually can correctly perform these tests. A significant proportion of younger children, if well trained, can also perform it. In the last years there was a great improvement in the standardization of lung function tests in infants. These tests, restricted to specialized centers, brought valuable contribution to the understanding of lung diseases in children.

Key words: Lung function, spirometry, asthma, expiratory peak flow.

De modo geral, as provas de função pulmonar são utilizadas para detectar, quantificar e classificar as disfunções mecânicas do sistema respiratório. Nas crianças, as provas funcionais têm as mesmas indicações e aplicações que nos adultos.

Nas doenças respiratórias crônicas, como a asma, as provas funcionais são muito úteis no seguimento objetivo de crianças, podendo avaliar e documentar o impacto de intervenções terapêuticas e de alterações com a evolução da doença⁽⁵⁾. Além disso, não é raro o encontro de grandes discrepâncias entre a avaliação ou percepção do paciente dos seus sintomas e os achados funcionais objetivos⁽²⁴⁾. Infelizmente, as provas de função pulmonar ainda são subutilizadas. Dados europeus, obtidos de entrevista com asmáticos de diversos países, demonstraram que menos de

um terço das crianças com asma havia realizado algum tipo de prova de função pulmonar no último ano e metade delas nunca as havia realizado⁽²²⁾.

Embora seja altamente recomendado que as provas de função pulmonar façam parte do manejo de crianças com doenças respiratórias, algumas limitações e adaptações são necessárias para sua realização. Didaticamente, a abordagem das provas funcionais de crianças pode ser dividida pelas principais faixas etárias: escolares e adolescentes (maiores de seis anos); pré-escolares (dois a seis anos) e lactentes (menores de dois anos).

Provas de Função Pulmonar em Escolares e Adolescentes

Nas crianças maiores e nos adolescentes são poucas as diferenças em relação à realização e interpretação das provas de função pulmonar.

Espirometria

Entre todas as provas de função pulmonar existentes, a espirometria é a mais empregada, tanto no estudo de adultos,

Recebido em 24/07/2008

Aceito em 20/10/2008

Endereço para correspondência: Dr. Gustavo F. Wandalsen. Rua dos Otonis, 725. CEP: 04025-002. São Paulo-SP, Brasil.

Gazeta Médica da Bahia

2008;78 (Suplemento 2):117-121

© 2008 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

como em crianças. Esta prova é utilizada para determinar fluxos e volumes expiratórios forçados. Apesar de necessitar da colaboração e compreensão da criança, é um teste de realização simples.

A espirometria avalia fluxos e volumes pulmonares, entre a capacidade pulmonar total (CPT) e o volume residual (VR). Na Figura 1 estão esquematizados os volumes e capacidades pulmonares. Os valores obtidos pela espirometria são derivados da manobra de capacidade vital forçada (CVF) que consiste em uma expiração forçada máxima, após uma inspiração máxima. Essa manobra pode ser expressa graficamente pela curva de fluxo-volume ou pela curva de volume-tempo (Figura 2).

Os principais parâmetros empregados na interpretação da espirometria são⁽²⁰⁾:

- CVF: A capacidade vital forçada (CVF) representa o total de ar expirado, desde a CPT até o VR. A CVF é uma medida indireta do volume pulmonar que pode estar reduzida nos distúrbios ventilatórios restritivos ou nos esforços sub-ótimos. Na asma, a CVF pode estar diminuída nos casos mais graves, estando usualmente menos alterada que o VEF_1 .
- VEF_1 : O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) é o volume de ar expirado no primeiro segundo da manobra da CVF. Este parâmetro está tipicamente diminuído nos distúrbios obstructivos, como na asma, havendo uma correlação linear entre o grau de obstrução ao fluxo aéreo e a sua diminuição. Apesar de ser dependente do esforço da criança, este é o parâmetro espirométrico mais reprodutível. É utilizado na avaliação da reversibilidade das vias aéreas e em testes de bronco-provocação.
- VEF_1/CVF : A relação entre o VEF_1 e a CVF é considerada um dos parâmetros mais sensíveis para a detecção de obstrução ao fluxo aéreo. As crianças e os adolescentes expiram mais de 80% de sua CVF no primeiro segundo.
- PFE: O pico de fluxo expiratório (PFE) corresponde ao maior fluxo expiratório observado. É um parâmetro muito dependente do esforço e, por isso, utilizado para avaliar o grau de colaboração da criança.
- $FEF_{25-75\%}$: É o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF. Mede o fluxo na porção intermediária da CVF, incluindo o fluxo de vias aéreas de médio e pequeno calibre. Como a maioria dos fluxos expiratórios, usualmente encontra-se diminuído nos asmáticos. Por sua maior variabilidade, o limite inferior da normalidade situa-se na faixa de 65 a 70% dos valores previstos.

A análise do formato das curvas de volume-tempo e fluxo-volume também é importante na interpretação da espirometria. A avaliação da qualidade do teste e a suspeita de outros diagnósticos podem ser feitas desta forma. Erros comuns de técnica como falta de esforço máximo, tosse durante o exame e falta do tempo mínimo de expiração são facilmente reconhecidas. Por outro lado, doenças que determinam obstrução das vias aéreas extra-torácicas como tumores e disfunção das cordas vocais, apresentam alterações típicas da alça inspiratória da curva de fluxo-volume^(2,21).

Os critérios para se aceitar as curvas de crianças são muito semelhantes aos de adultos. As maiores diferenças são encontradas no tempo expiratório mínimo, sendo, em menores de 10 anos, aceitável curvas com pelo três segundos, desde que haja platô por pelo menos um segundo⁽²⁰⁾. Os valores espirométricos encontrados devem ser comparados a valores de normalidade ou de referência. Os valores de referência mais utilizados para crianças são os de Mallozi, obtidos na população brasileira e de Polgar, derivado de crianças estrangeiras⁽²¹⁾.

Não há consenso na literatura com relação a melhor forma de quantificar os distúrbios espirométricos. No Quadro 1 está exposta uma sugestão, modificada do Consenso Brasileiro de Espirometria⁽²¹⁾.

A avaliação funcional dos asmáticos é de reconhecida importância no diagnóstico e na avaliação do tratamento, sendo a manutenção da função pulmonar normal um dos objetivos a serem alcançados⁽²⁶⁾. No seguimento da criança asmática, muitas vezes é mais importante considerar os valores encontrados em relação aos seus próprios valores anteriores, do que em relação aos valores de referência. Assim, se pode comparar o valor atual com o seu melhor valor prévio⁽²⁶⁾.

A gravidade do distúrbio espirométrico não corresponde à gravidade da asma. Dessa forma, asmáticos intermitentes e persistentes leves devem apresentar espirometria normal quando fora de crise aguda, com VEF_1 normal. Por sua vez, na asma persistente moderada e grave podemos encontrar alterações, mesmo que a criança esteja assintomática ou com seus sintomas basais. No Quadro 2, está exposta a gravidade da asma segundo as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, com os respectivos valores esperados de VEF_1 ou PFE nas consultas⁽²⁶⁾.

Na asma, o VEF_1 é o principal parâmetro obtido pela espirometria. Já se demonstrou correlação de seus valores com a gravidade da doença, risco de crises e necessidade de hospitalização em crises agudas^(10,23). Apesar disso, nenhum parâmetro, isoladamente, é capaz de descrever completamente as alterações funcionais encontradas nos asmáticos e a sensibilidade da espirometria em detectar alterações é maior quando analisamos todos os parâmetros em conjunto e não apenas o VEF_1 ⁽⁷⁾.

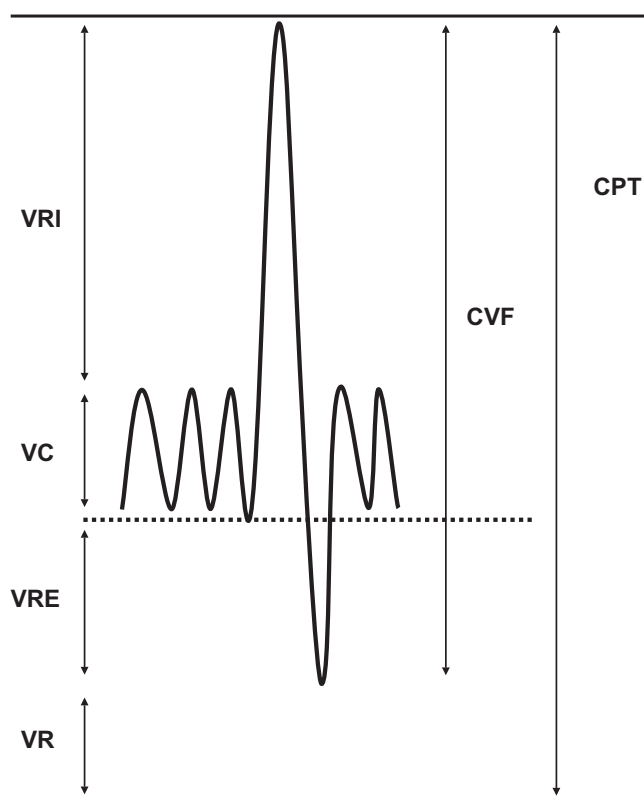
Nas crianças asmáticas, o $FEF_{25-75\%}$ alterar-se precocemente na asma, sendo parâmetro sensível para o diagnóstico de obstrução, principalmente nas formas mais leves da doença^(7,16,19). Além disso, alterações no $FEF_{25-75\%}$ correlacionam-se fortemente com a presença de hiperreatividade brônquica em asmáticos⁽¹⁾.

Crianças, com mais de seis anos, geralmente são capazes de realizar corretamente as manobras espirométricas. Treinamento adequado e a utilização de dispositivos de incentivo, contudo, auxiliam nas taxas de sucesso e na qualidade do exame⁽²⁰⁾.

Avaliação da Reversibilidade

A obstrução reversível ao fluxo aéreo faz parte da própria definição da asma e auxilia muito no seu diagnóstico. A

Figura 1. Volumes pulmonares e as principais capacidades. Volumes: volume de reserva inspiratória (VRI), volume corrente (VC), volume de reserva expiratória (VRE) e volume residual (VR). Capacidades: capacidade vital forçada (CVF) e capacidade pulmonar total (CPT).

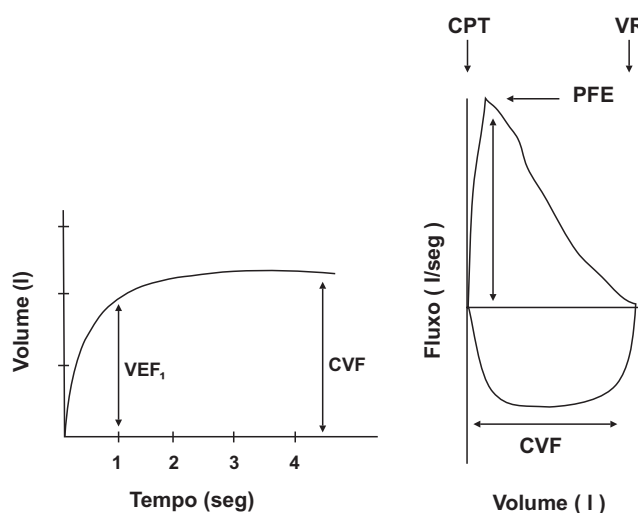


Quadro 1. Classificação dos distúrbios ventilatórios segundo a gravidade.*

	VEF ₁ (%)	CVF (%)	VEF ₁ /CVF (%)	FEF _{25-75%} (%)
Leve	79-60	79-60	79-60	<70
Moderado	59-41	59-51	59-41	
Grave	≤40	≤50	≤40	

* Adaptado do I Consenso Brasileiro de Espirometria⁽⁵⁾.

Figura 2. Curva de volume-tempo e fluxo-volume. Os seguintes parâmetros são indicados: volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁), capacidade vital forçada (CVF), capacidade pulmonar total (CPT), pico de fluxo expiratório (PFE) e volume residual (VR).



Quadro 2. Valor esperado do VEF₁ ou PFE segundo a gravidade da asma*.

Gravidade	Intermitente	Persistente Leve	Moderada	Grave
VEF ₁ ou PFE	≥ 80% previsto	≥ 80% previsto	entre 60% e 80% previsto	≤ 60% previsto

* Adaptado das IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma⁽⁷⁾.

avaliação da resposta aos broncodilatadores faz parte do estudo espirométrico, sendo particularmente importante para a asma, uma vez que é a forma mais direta de se pesquisar essa reversibilidade.

O VEF₁ é o parâmetro mais importante desta avaliação e, as duas formas mais utilizadas de se avaliar a resposta aos broncodilatadores (Bd) são:

- Percentagem de incremento em relação ao valor inicial. É calculado pela fórmula: $(\text{VEF}_1 \text{ pós-Bd} - \text{VEF}_1 \text{ pré-Bd}) / \text{VEF}_1 \text{ pré-Bd} \times 100$ (aumento igual ou superior a 12% do VEF₁ já indica resposta positiva).
- Percentagem de incremento em relação ao valor previsto. É calculado pela fórmula: $(\text{VEF}_1 \text{ pós-Bd} - \text{VEF}_1 \text{ pré-Bd}) \times 100 / \text{VEF}_1 \text{ previsto}$ (aumento igual ou superior a 7% indica resposta positiva).

Para a realização deste teste utiliza-se 400 µg de salbutamol ou fenoterol administrados por via inalatória e avalia-se a resposta após 15 minutos⁽²⁰⁾.

Em crianças, a avaliação da resposta ao broncodilatador pela variação em relação aos valores previstos é mais recomendada, uma vez que esta análise é independente da idade, estatura, sexo e dos valores basais de função pulmonar, além de identificar maior número de respondedores em comparação com outras existentes⁽³⁰⁾.

Pode-se avaliar também a reversibilidade das vias aéreas, quando não há resposta aos broncodilatadores, após o uso de corticosteróide oral por duas semanas (1 a 2 mg/kg/dia de prednisona ou prednisolona). Aumentos do VEF₁ superiores a 20% são sugestivos de asma⁽²⁶⁾.

Pico de Fluxo Expiratório

O pico de fluxo expiratório (PFE) mensurado em aparelhos portáteis é um método rápido, prático e barato de estimar a função pulmonar de crianças. Trata-se de exame que requer menor compreensão e coordenação por parte das crianças. Para sua realização solicita-se à criança que “sopre” com toda sua força no bocal do aparelho, após uma inspiração profunda. Deve-se realizar pelo menos três manobras e registrar a melhor⁽²⁰⁾.

Há, em geral, boa correlação entre o PFE e os parâmetros espirométricos como o VEF₁. O PFE, porém, não é muito sensível para detectar obstrução ao fluxo aéreo e, casos de obstrução leve e até mesmo acentuada podem não ser diagnosticados^(12,15). Por isso este método, em geral, é utilizado no acompanhamento de asmáticos e não no seu diagnóstico. Entretanto, aumento do PFE superior a 30%, após uso de broncodilatador é sugestivo de asma, assim como amplitude (diferença média entre manhã e noite) superior a 20% em medidas sequenciais de duas a três semanas⁽²⁶⁾.

Alguns autores já questionaram o papel do PFE no manejo de pacientes asmáticos. Há evidências que a adesão dos pacientes ao controle diário dos valores de PFE é ruim e que seu registro diário pode não trazer benefícios adicionais ao registro de sintomas e do uso de medicação de resgate^(14,29).

Testes de Broncoprovocação

Os testes de broncoprovocação (TBP) são utilizados na pesquisa da hiper-responsividade brônquica (HRB). A HRB não é um achado exclusivo da asma, mas contribui para o seu diagnóstico. TBP não são empregados na rotina pediátrica, sendo úteis em casos atípicos e em estudos epidemiológicos e clínicos. TBP podem ser realizados com diversos estímulos, farmacológicos ou não, sendo que o teste com exercício e com metacolina são os mais padronizados e úteis em crianças. TBP usualmente utilizam o VEF₁ como parâmetro objetivo de resposta ao estímulo empregado.

A metacolina é um agente para-simpático que induz broncoconstrição, atuando nos receptores muscarínicos da musculatura brônquica. TBP com metacolina consistem em inalar concentrações crescentes de metacolina até que se produza uma queda de 20% no VEF₁ basal, ou que se alcance a concentração máxima. A concentração que provoca esta queda do VEF₁, denominada CP₂₀, é utilizada na interpretação do teste. Os dois protocolos mais conhecidos são os de Cockcroft e Yan⁽³⁾.

O grau de hiper-reatividade brônquica pode ser estratificado da seguinte forma⁽³⁾:

- > 16,0 mg/mL: normal
- Entre 4,0 e 16,0 mg/mL: borderline
- Entre 1,0 e 4,0 mg/mL: hiper-reatividade leve
- < 1,0 mg/mL: hiper-reatividade moderada-grave.

Ao contrário do teste com exercício, a metacolina é um teste muito mais sensível que específico, para o diagnóstico da asma. É raro encontrar um asmático com teste negativo, mas pacientes com outras doenças como rinite alérgica e fibrose cística podem apresentar teste positivo. Asmáticos geralmente

apresentam CP₂₀ menor de 8,0 mg/mL. Há uma correlação significativa entre a gravidade da asma e a CP₂₀, porém esta correlação não deve ser utilizada como único parâmetro em sua classificação⁽³⁾.

Teste com Exercício

O exercício induz o estreitamento das vias aéreas na maioria dos asmáticos, decorrente de alterações térmicas e osmóticas ocorridas na mucosa respiratória, pela perda de água. Essa perda de água depende da intensidade do exercício, que deve ser realizado sob condições conhecidas de temperatura e umidade⁽³⁾. Há diversos protocolos padronizados, sendo que a bicicleta ergométrica e a corrida em esteira são os mais utilizados. Neste último, a criança é mantida em exercício sub-máximo (80-90% do máximo previsto) por 4 a 6 minutos. Controla-se o teste com espirometrias antes e após o exercício (5 em 5 minutos, por 30 minutos). Quedas do VEF₁ entre 10 e 15% são indicativas de teste positivo⁽³⁾.

TBP com exercício têm alta especificidade (>90%) no diagnóstico da asma, porém com sensibilidade bem inferior, sendo mais úteis para confirmar o diagnóstico do que para afastá-lo⁽¹¹⁾.

Provas de Função Pulmonar em Pré-Escolares

A avaliação da função pulmonar em pré-escolares (entre 2 e 6 anos) era, até pouco tempo atrás, considerada impraticável de ser realizada. Nessa faixa etária, as crianças costumam não ser suficientemente cooperativas para realizar os testes voluntariamente, mas são grandes demais para serem sedadas, como os lactentes⁽⁴⁾. Alguns estudos mais recentes, contudo, demonstraram que com treinamento adequado e pequenas adaptações nos critérios empregados, boa parte das crianças dessa faixa etária é capaz de realizar manobras aceitáveis e reprodutíveis^(6,8).

Além da espirometria, outras técnicas de função pulmonar, como a de oscilação forçada e as de diluição de gases, são viáveis nessa faixa etária⁽⁴⁾. Tais técnicas, entretanto, empregam equipamentos bem mais caros que a espirometria e ainda são pouco comuns no nosso meio.

Provas de Função Pulmonar no Lactente

Nas últimas duas décadas houve um grande progresso nas técnicas de avaliação da função pulmonar de lactentes, permitindo o desenvolvimento de um grande número de estudos clínicos e epidemiológicos. Desta forma pôde-se comparar a função pulmonar de lactentes saudáveis com lactentes com doenças respiratórias, pesquisar a hiper-responsividade brônquica em lactentes e também, estudar o efeito de medicamentos como os broncodilatadores e os corticosteróides inalados⁽¹⁷⁾.

Entre as suas principais contribuições, o estudo da função pulmonar de lactentes auxiliou a realização de estudos longitudinais que permitiram diferenciar distintos fenótipos de lactentes sibilantes na infância⁽¹⁸⁾. Além disso, foram úteis na definição do papel das infecções respiratórias virais nesta

idade, assim como de alguns outros fatores como tabagismo materno durante a gestação e prematuridade^(25,27,32).

A técnica de avaliação da função pulmonar que se mostrou mais promissora nos lactentes foi a que avalia fluxos expiratórios forçados, através da compressão toráco-abdominal rápida com volume pulmonar elevado, empregando uma jaqueta inflável⁽¹⁷⁾. Esta técnica, conhecida pela sigla de RVRTC, se assemelha muito com a espirometria, realizada por crianças maiores, e permite a obtenção dos mesmos parâmetros (CVF, VEF₁, FEF_{25-75%})⁽⁹⁾, possibilitando o seguimento da função pulmonar do nascimento à idade adulta⁽⁸⁾.

RVRTC já demonstrou ser reprodutível⁽³¹⁾, discriminar adequadamente lactentes normais de lactentes com doença respiratória⁽²⁸⁾ e detectar obstrução brônquica em lactentes assintomáticos⁽¹³⁾.

Apesar dos enormes progressos observados nesse campo, as provas de função pulmonar em lactentes ainda persistem, basicamente, como ferramentas para pesquisa. Em quase todas as técnicas disponíveis, é necessário que o lactente esteja sedado durante o exame. Além disso, são exames que necessitam de equipe especialmente treinada, são demorados e utilizam equipamentos de alto custo. Tais fatos restringem seu campo para centros especializados.

Referências

1. Alberts WM, Ferris MC, Brooks SM, Goldman AL. The FEF_{25-75%} and the clinical diagnosis of asthma. *Annals of Allergy* 1994; 73: 221-225.
2. American Thoracic Society. Standardization of spirometry – 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136.
3. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-329.
4. Beydon N, Davies S, Lombardi E, Allen J, Arets H, 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.
5. Castile R. Pulmonary function testing in children. In: Chernick V, Boat T, Kendig E. *Disorders of the respiratory tract in children*. WB Saunders Company, 1998. p 196-213.
6. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:56-61.
7. Dela Bianca A, Carvalho P, Nobre A, Wandalsen G, Mallozi M, Naspitz C, et al. Avaliação espirométrica de crianças e adolescentes asmáticos acompanhados em ambulatório especializado. *Rev bras alerg imunopatol* 2005; 28: 161-65.
8. Eigen H, Bieler H, Grant D, Chritoph K, Terrill D, Heilman D, Ambrosius W, Tepper R. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:619-623.
9. Feher A, Castile R, Kisling J, Angelicchio C, Filbrun D, Flucke R, Tepper R. Flow limitation in normal infants: a new method for forced expiratory maneuvers from raised lung volumes. *J Appl Physiol* 1996;80:2019-2025.
10. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery Dw, Weiss ST. FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 (1): 61-7.
11. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J* 1999; 14:659:668.
12. Golberg S, Springer C, Avital A, Godfrey S, Bar-Yishay E. Can peak expiratory flow measurements estimate small airway function in asthmatic children? *Chest* 2001; 120: 482-88.
13. Jones MH, Howard J, Davis S, Kisling J, Tepper RS. Sensitivity of Spirometric Measurements to Detect Airway Obstruction in Infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1283-1286.
14. Kamps A, Roorda R, Brand P. Peak flow diaries in childhood asthma are unreliable. *Thorax* 2001; 56: 180-82.
15. Klein R, Fritz G, Yeung AMcQuaid E, Mansell A. Spirometric patterns in childhood asthma: peak flow compared with other indices. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 372-79.
16. Lebecque P, Klakulanda P, Coates AL. Spirometry in the asthmatic child: is FEF_{25-75%} a more sensitive test than FEV₁/FVC? *Pediatric Pneumology* 1993; 16: 19-22.
17. LeSouëf P, Castile R, Turner D, Motoyama E, Morgan W. Forced expiratory maneuvers. In: Stocks J, Sly P, Tepper R, Morgan W. *Infant respiratory function testing*. Wiley-Liss Inc, 1996. p 379-410.
18. Martinez F, Wright A, Taussig L, Holberg C, Halonen M, Morgan W and The Group Healthy Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332:133-8.
19. McFadden ER, Linden DA. A reduction in maximum mild-expiratory flow rate: A spiographic manifestation of small airway disease. *Am J Med* 1972; 52: 725-737.
20. Miller M, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
21. Pereira C, Lemle A, Algranti E, Jansen J, Valença L, Nery L, et al. I Consenso Brasileiro sobre espirometria. *J Pneumol* 1996; 22(3):105-164.
22. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802-807.
23. Schuh S, Johnson D, Stephens D, Callahan S, Canny G. Hospitalization patterns in severe acute asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1977; 23: 184-192.
24. Souza-Machado A, Cavalcanti M, Cruz A. Má percepção da limitação aos fluxos aéreos em pacientes com asma moderada a grave. *J Pneumol* 2001; 27: 185-92.
25. Stick S, Burton P, Gurrin L, Sly P, Le Souëf P. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996; 348:1060-64.
26. Stürbulov R, Bernd L, Solé D. IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma. *Rev bras alerg imunopatol* 2006; 29:222-45.
27. Tager I, Hanrahan J, Tosteson T, Castile R, Brown R, Weiss S, Speizer F. Lung function, pre and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:811-817.
28. Turner DJ, Lanteri CJ, Lesouef PN, Sly PD. Improved detection of abnormal respiratory function using forced expiration from raised lung volume in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 1995-1999.
29. Uwyedy K, Springer C, Avital A, Bar-Yishay E, Godfrey S. Home recording of PEF in Young asthmatics: does it contribute to management? *Eur Resp J* 1996; 9: 872-79.
30. Waalkens HJ, Markus PJFM et al. Assessment of bronchodilator response in children with asthma. *Eur Respir J* 1993; 6: 645-51.
31. Wandalsen G, La Scala C, Lanza F, Molero Jr J, Solé D. Influence of sighs in the raised volume rapid thoracic compression technique (RVRTC) in infants. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 360-65.
32. Young S, Duane L, Arnott J, Diepeveen D, Le Souëf P, Landau L. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:331-340.