



# Avaliação da resposta ao broncodilatador em pacientes pediátricos com bronquiolite obliterante pós-infecciosa: uso de diferentes critérios de identificação de reversibilidade das vias aéreas

Rita Mattiello<sup>1</sup>, Paula Cristina Vidal<sup>2</sup>, Edgar Enrique Sarria<sup>3</sup>, Paulo Márcio Pitrez<sup>1</sup>, Renato Tetelbom Stein<sup>1</sup>, Helena Teresinha Mocelin<sup>4</sup>, Gilberto Bueno Fischer<sup>4</sup>, Marcus Herbert Jones<sup>1</sup>, Leonardo Araújo Pinto<sup>1</sup>

1. Centro Infant, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.
2. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI – Erechim (RS) Brasil.
3. Curso de Medicina, Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC – Santa Cruz do Sul (RS) Brasil.
4. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA – Porto Alegre (RS) Brasil.

**Recebido:** 6 abril 2015.

**Aprovado:** 30 novembro 2015.

Trabalho realizado no Instituto de Pesquisas Biomédicas, Centro Infant, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é uma entidade clínica que tem sido classificada como obstrução fixa e constrictiva do lúmen por tecido fibrótico. Entretanto, estudos recentes utilizando oscilometria de impulso relataram resposta ao broncodilatador em pacientes com BOPI. O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta broncodilatadora em pacientes pediátricos com BOPI, comparando critérios diferentes para a definição da resposta. **Métodos:** Foram avaliados pacientes pediátricos com diagnóstico de BOPI tratados em um de dois ambulatórios de pneumologia pediátrica na cidade de Porto Alegre (RS). Parâmetros espirométricos foram medidos de acordo com recomendações internacionais. **Resultados:** Foram incluídos 72 pacientes pediátricos com BOPI no estudo. As médias dos valores pré- e pós-broncodilatador foram claramente inferiores aos valores de referência para todos os parâmetros, especialmente  $FEF_{25-75\%}$ . Houve uma melhora pós-broncodilatador. Quando medidos como aumentos percentuais médios,  $VEF_1$  e  $FEF_{25-75\%}$  melhoraram em 11% e 20%, respectivamente. Entretanto, quando os valores absolutos foram calculados, as médias de  $VEF_1$  e  $FEF_{25-75\%}$  aumentaram somente em 0,1 l. Verificamos que a idade da agressão viral, história familiar de asma e alergia não tiveram efeitos significativos na resposta ao broncodilatador. **Conclusões:** Pacientes pediátricos com BOPI têm uma obstrução das vias aéreas periféricas que responde ao tratamento, mas não uma reversão completa com o broncodilatador. O conceito de BOPI como obstrução fixa e irreversível parece não se aplicar a essa população. Nossos dados sugerem que a obstrução de vias aéreas em pacientes com BOPI é variável, e esse achado pode ter importantes implicações clínicas.

**Descritores:** Bronquiolite obliterante; Infecção/complicações; Obstrução das vias respiratórias; Broncodilatadores.

## INTRODUÇÃO

A bronquiolite obliterante é uma forma de doença pulmonar obstrutiva crônica secundária a uma agressão grave ao trato respiratório inferior. A doença se caracteriza pelo estreitamento das vias aéreas distais, o que leva a distúrbio obstrutivo crônico. Em crianças, a forma mais comum é a bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI).<sup>(1,2)</sup> Há relatos de BOPI secundária à infecção por influenza, parainfluenza, vírus sincicial respiratório e *Mycoplasma pneumoniae*; porém, determinados sorotipos de adenovírus parecem ser o agente infeccioso mais associado à BOPI.<sup>(2-4)</sup> Embora a BOPI tenha sido relatada em várias regiões do mundo, os países sul americanos historicamente relataram os maiores números de casos.<sup>(1)</sup> Na maioria desses relatos, a BOPI foi classificada como doença que provoca constrição das vias aéreas, apresentando algum grau de obstrução luminal por tecido

fibroso, juntamente com inflamação crônica. A obliteração total do lúmen por tecido fibrótico foi observada em até 23% dos pacientes.<sup>(4,5)</sup>

O diagnóstico de BOPI deve ser baseado não apenas em uma história clínica sugestiva e em achados característicos na TCAR, mas também em evidências espirométricas de comprometimento obstrutivo moderado a grave.<sup>(6,7)</sup> Alguns autores consideram a BOPI um distúrbio que envolve obstrução fixa. Porém, há certa controvérsia em relação à função pulmonar em pacientes com BOPI, o que demanda mais pesquisas em diversos níveis.

A questão da resposta ao uso de broncodilatador em pacientes com BOPI é importante, em virtude do seu possível impacto no manejo clínico da BOPI. A maioria dos autores sugere que pacientes com BOPI não apresentariam resposta significativa ao broncodilatador, pois há evidências consideráveis de que esses indivíduos

## Endereço para correspondência:

Leonardo A. Pinto, Instituto de Pesquisas Biomédicas, Centro Infant, Avenida Ipiranga, 6690, 2º andar, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel.: 55 51 3320-3000 ou 55 51 3320-2221. Fax: 55 51 3320-3000. E-mail: leonardo.pinto@puccrs.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

apresentam obstrução fixa das vias aéreas.<sup>(1,6-9)</sup> Porém, em um estudo anterior, foi relatado que pacientes com diagnóstico de BOPI apresentaram tal resposta.<sup>(7)</sup> No presente estudo, avaliamos a resposta ao broncodilatador em uma grande amostra de pacientes pediátricos diagnosticados com BOPI, comparando critérios diferentes para a definição da significância da resposta.

## MÉTODOS

### Pacientes e procedimentos

Trata-se de um estudo transversal envolvendo crianças e adolescentes com BOPI, todos eles com diagnóstico anterior de BOPI e em acompanhamento no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital São Lucas, pertencente à Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, ou do Hospital da Criança Santo Antônio, que faz parte do Complexo Hospitalar Santa Casa. A média de idade dos pacientes foi de 10 anos (variação: 4-17 anos). As equipes médicas de ambos os hospitais têm experiência clínica no diagnóstico de BOPI em pacientes pediátricos. Para os fins deste estudo, foram incluídos resultados de espirometria para todos os pacientes. Todas as espirometrias realizadas nos dois hospitais preencheram os requisitos de aceitabilidade e reprodutibilidade da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS).<sup>(10)</sup>

O diagnóstico de BOPI foi baseado em uma combinação de dados clínicos, epidemiológicos e de imagem, como descrito anteriormente.<sup>(1)</sup> O diagnóstico de BOPI foi baseado nos seguintes critérios: bronquiolite aguda grave ou pneumonia viral durante os dois primeiros anos de vida em indivíduos anteriormente saudáveis; evidência de obstrução persistente das vias aéreas após o evento agudo (identificada por meio de exame físico ou teste de função pulmonar); achados sugestivos de doença pulmonar crônica (por ex.: hiperinsuflação, atelectasia, espessamento das paredes das vias aéreas e bronquiectasia) na radiografia de tórax; achados de padrão em mosaico e aprisionamento aéreo na TC de tórax. O diagnóstico de BOPI foi descartado se o paciente apresentasse qualquer outra condição que progreda para sintomas respiratórios permanentes, incluindo doenças pulmonares como fibrose cística e displasia broncopulmonar, e também imunodeficiências. A história familiar de asma e alergia (rinite, eczema, etc.) foi obtida na rotina clínica.

Os parâmetros espirométricos (CVF, VEF<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75%</sub> e a relação VEF<sub>1</sub>/CVF) foram medidos de acordo com recomendações internacionais para aceitabilidade e reprodutibilidade.<sup>(10)</sup> Os parâmetros de função pulmonar foram medidos apenas se os pacientes estivessem livres de exacerbações respiratórias e clinicamente estáveis há pelo menos duas semanas. Antes dos testes, os β<sub>2</sub>-agonistas de curta e de longa duração foram suspensos, respectivamente, por 12 h e 48 h, embora os corticosteroides inalatórios tenham sido mantidos conforme a prescrição. Os valores

espirométricos foram escolhidos a partir das três melhores manobras de CVF aceitáveis e reprodutíveis, e a manobra com a maior soma de CVF e VEF<sub>1</sub> foi selecionada. Os valores e equações de referência empregados para a espirometria foram os descritos por Stanojevic et al.<sup>(11)</sup> Todos os dados de função pulmonar foram expressos em valores de escore Z. A gravidade do comprometimento funcional foi definida com base no VEF<sub>1</sub>, de acordo com as recomendações da ATS/ERS.<sup>(10)</sup> Os principais métodos de análise da resposta ao broncodilatador são descritos no Quadro 1. Além disso, foram analisados fatores que podem ter influenciado a resposta ao broncodilatador.

### Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em média ± desvio-padrão ou em mediana e intervalo interquartil, enquanto as variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas. Cada parâmetro de função pulmonar foi expresso em escore Z, utilizando-se a equação de regressão e a variância derivadas dos valores da população de referência.<sup>(8,11)</sup> Para analisar os dados sobre a resposta ao broncodilatador, utilizou-se o procedimento de equação de estimativa generalizada<sup>(10-13)</sup> de um modelo linear generalizado, que permite a análise de medidas repetidas; a matriz de correlação de trabalho foi autorregressiva.<sup>(14)</sup> Um modelo linear misto foi utilizado para determinar se a resposta ao broncodilatador (desfechos) foram afetadas pela idade do paciente no momento da agressão viral, pela história familiar de asma ou por alergia. Para todas as análises, o nível de significância estatística adotado foi de  $p < 0,05$ . O processamento e a análise dos dados foram realizados com o programa IBM SPSS Statistics, versão 18.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa de ambas as instituições. Todos os pacientes participantes consentiram verbalmente em ser incluídos no estudo, e os pais ou responsáveis pelos participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

## RESULTADOS

Foram avaliados 72 pacientes pediátricos com BOPI. Os pacientes haviam sido monitorados periodicamente, desde a infância, em ambulatórios. As características da amostra estudada são apresentadas na Tabela 1. Dos 72 pacientes avaliados, 55 (76,4%) eram do

**Quadro 1.** Descrição de diferentes métodos (equações) para o cálculo da resposta ao broncodilatador.

Variação percentual em relação à medição anterior (pré-broncodilatador): $(VEF_{1,pós} - VEF_{1,pré}) / (VEF_{1,pré} \times 100)$
Variação percentual da porcentagem do valor previsto: $(VEF_{1,pós} - VEF_{1,pré}) / (VEF_{1,previsto} \times 100)$
Variação absoluta do volume em relação à medição anterior (pré-broncodilatador): $VEF_{1,pós} - VEF_{1,pré}$

Pós: pós-broncodilatador; e pré: pré-broncodilatador.

sexo masculino. A maioria dos pacientes havia sido diagnosticada com BOPI durante o primeiro ano de vida.

Os parâmetros de função pulmonar dos pacientes, expressos em valores de escore Z, são apresentados na Tabela 2. As médias dos valores pré- e pós-broncodilatador para todos os parâmetros foram anormais, especialmente as do  $FEF_{25-75\%}$ . Houve uma melhora pós-broncodilatador significativa nos fluxos expiratórios, embora os valores não tenham atingido a normalidade para a idade. Como pode ser observado na Tabela 3, a melhora foi significativa quando se calculou a média da variação percentual em relação à medição anterior (aumentos de 11% e 20% para  $VEF_1$  e  $FEF_{25-75\%}$ , respectivamente). Porém, quando se calculou a média da variação absoluta do volume, a melhora foi mais modesta (apenas 0,1 l tanto para  $VEF_1$  como para  $FEF_{25-75\%}$ ).

Na análise multivariada das variáveis de desfecho (Tabela 4), nenhuma das variáveis preditoras (idade da agressão viral, alergia e história familiar de asma) permaneceu nos modelos. Verificamos que a idade da agressão viral, história familiar de asma e alergia não tiveram efeitos significativos na resposta ao broncodilatador.

## DISCUSSÃO

Dos 72 pacientes pediátricos com BOPI, 42 (58,3%) demonstraram resposta significativa ao broncodilatador quando o ponto de corte foi uma variação percentual de 9%, como realizado por Jones et al.<sup>(12)</sup> Quando utilizamos um ponto de corte de 12%, conforme recomendação da ATS/ERS e de outros estudos,<sup>(10,13)</sup> a resposta ao broncodilatador ainda foi significativa em 34 pacientes (47,2%).

Embora não haja consenso sobre o que constitui reversibilidade, os três métodos mais comuns de expressar a resposta ao broncodilatador são em variação percentual em relação ao valor espirométrico inicial, em variação percentual da porcentagem do

valor previsto e em variação absoluta do volume. No presente estudo, a reversibilidade foi analisada pelos três métodos (Tabela 3). Há relatos de que expressar a variação do  $VEF_1$  ou da CVF em porcentagem do valor previsto apresenta vantagens sobre expressá-la em variação percentual em relação ao momento basal.<sup>(15)</sup> As diretrizes da ATS/ERS recomendam a utilização da variação percentual em relação ao momento basal e a variação absoluta do  $VEF_1$  ou da CVF para caracterizar a resposta ao broncodilatador no sujeito individual. De acordo com Pellegrino et al., tanto aumentos pós-broncodilatador de 12% no  $VEF_1$  como variações de 200 ml em relação ao momento basal durante uma única sessão de espirometria sugerem que o grau de broncodilatação é "significativo".<sup>(13)</sup> Como ressalva, os autores salientaram que a falta de resposta durante a prova broncodilatadora não exclui a possibilidade de uma resposta clínica posterior à terapia broncodilatadora.

Em um estudo realizado na Argentina em 1999, Teper et al. relataram obstrução brônquica fixa em 13 lactentes com doença pulmonar crônica após infecção grave por adenovírus.<sup>(16)</sup> Desde então, é aceito que a BOPI deve ser considerada uma DPOC irreversível. Porém, essa conclusão foi baseada apenas no fato de o grau de melhora naqueles pacientes não ter atingido o ponto de corte de 30% considerado o limiar para confirmação da broncodilatação, o que é diferente de não apresentar nenhuma resposta. Mais de duas décadas depois, Castro-Rodriguez et al., utilizando oscilometria de impulso e não espirometria, observaram uma resposta significativa ao broncodilatador em crianças com BOPI no Chile.<sup>(8)</sup> O conceito de que a BOPI se caracteriza por obstrução irreversível pode ser explicado pelo reduzido calibre das vias aéreas em crianças jovens, o que torna difícil quantificar a broncodilatação em testes de função pulmonar, ou pela hiper-reatividade das vias aéreas, adquirida, mais tarde na vida.

A variação percentual do  $VEF_1$  após a administração do broncodilatador na população em geral difere de um estudo para outro, em função de a amostra estudada ser composta por adultos ou por crianças em idade escolar. Em um estudo envolvendo crianças entre 5 e 10 anos de idade, o ponto de corte que proporcionou o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para a resposta ao broncodilatador foi o de variação de 9% no  $VEF_1$ , medido em porcentagem do valor previsto.<sup>(15)</sup> Verificou-se que um ponto de corte semelhante foi adequado para indicar broncodilatação em uma população de crianças em idade escolar ( $\geq 6$  anos de idade) na Espanha.<sup>(17)</sup> Quando aplicamos tal ponto de corte, a maioria dos nossos pacientes apresentou uma resposta significativa ao broncodilatador. Quando tentamos identificar os fatores associados à alta taxa de resposta ao broncodilatador em nossa amostra, verificamos que nem idade da agressão viral, nem história familiar de asma, nem alergia tiveram efeitos significativos na magnitude da resposta ao broncodilatador.

**Tabela 1.** Características dos pacientes pediátricos com bronquiolite obliterante pós-infecciosa.<sup>a</sup>

Variáveis	(N = 72)
Sexo, masculino	55 (76)
Idade, anos	10 (4-17)
Idade da agressão viral, meses	11 (1-36)
Alergia	38 (53)
História familiar de asma	22 (31)

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%) ou em média (variação).

**Tabela 2.** Parâmetros de função pulmonar expressos em escores Z para pacientes pediátricos com bronquiolite obliterante pós-infecciosa (N = 72).<sup>a</sup>

Variáveis	Pré-BD	Pós-BD
CVF (escore Z)	-2,47 ± 1,51	-2,07 ± 1,51
$VEF_1$ (escore Z)	-4,00 ± 1,59	-3,52 ± 1,69
$VEF_1$ /CVF (escore Z)	-2,60 ± 0,88	-2,32 ± 1,02
$FEF_{25-75\%}$ (escore Z)	-4,14 ± 1,35	-3,73 ± 1,59

BD: broncodilatador. <sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp.

**Tabela 3.** Resposta ao broncodilatador em pacientes pediátricos com bronquiolite obliterante pós-infecciosa, considerando-se os diferentes métodos de definição de reversibilidade.<sup>a</sup>

Variáveis	Resposta ao BD
VEF <sub>1</sub> (variação percentual em relação à medição anterior)	11,05 (4,40-19,85)
FEF <sub>25-75%</sub> (variação percentual em relação à medição anterior)	20,00 (2,10-40,57)
VEF <sub>1</sub> (variação da % do previsto)	5,26 (2,47-10,33)
FEF <sub>25-75%</sub> (variação da % do previsto)	3,85 (0,31-9,68)
VEF <sub>1</sub> (variação absoluta do volume, in l)	0,10 (0,04-0,18)
FEF <sub>25-75%</sub> (variação absoluta do volume, in l)	0,10 (0,01-0,24)

BD: broncodilatador.<sup>a</sup>Valores expressos em mediana (intervalo interquartil).

**Tabela 4.** Análise de fatores com possível influência na resposta ao broncodilatador em pacientes pediátricos com bronquiolite obliterante pós-infecciosa (abordagem baseada em modelo linear geral).

Parâmetros	$\beta$	IC95%	p
Resposta ao BD no VEF <sub>1</sub> , variação percentual em relação à medição anterior			
Idade da agressão viral, meses	0,02	(-0,25 a 0,31)	0,853
Alergia	3,06	(-2,89 a 9,02)	0,313
História familiar de asma	1,66	(-4,02 a 7,35)	0,566
Resposta ao BD no VEF <sub>1</sub> , variação da % do previsto			
Idade da agressão viral, meses	0,02	(-0,10 a 0,15)	0,712
Alergia	2,06	(-0,71 a 4,84)	0,145
História familiar de asma	-0,77	(-3,55 a 1,99)	0,582
Resposta ao BD no VEF <sub>1</sub> , variação absoluta do volume			
Idade da agressão viral, meses	0,00	(-0,00 a 0,00)	0,859
Alergia	0,03	(-0,01 a 0,08)	0,193
História familiar de asma	0,00	(-0,05 a 0,05)	0,932

BD: broncodilatador.

A reversibilidade da obstrução das vias aéreas pode indicar uma predisposição inata para BOPI em crianças que anteriormente (antes do evento viral desencadeante) apresentaram fenótipo de hiper-reatividade das vias aéreas.<sup>(8)</sup> Alternativamente, crianças com BOPI podem apresentar obstrução variável e não fixa das vias aéreas, o que permitiria diferentes graus de reversibilidade. É importante notar que quando a medida foi a variação absoluta do volume, observamos um aumento mediano de apenas 0,1 l, e a significância de uma variação tão pequena é questionável. Em crianças que desenvolvem BOPI, a obstrução mais grave se dá ao nível das vias aéreas inferiores, o que pode explicar a maior resposta ao  $\beta_2$ -agonista que observamos em termos do FEF<sub>25-75%</sub>. Porém, o FEF<sub>25-75%</sub> é considerado altamente variável em grupos controle, e tal variação não é, portanto, facilmente interpretada.<sup>(13)</sup> Para o VEF<sub>1</sub>, a determinação da variação percentual em relação ao valor inicial pode refletir limitação do fluxo aéreo, mas é considerada mais dependente do valor do VEF<sub>1</sub> pré-broncodilatador do que de outros componentes do processo.<sup>(18)</sup> Em nossos indivíduos com BOPI, o grau de broncodilatação provavelmente esteve relacionado ao grau de obstrução basal secundária à complexa degradação do funcionamento dos brônquios, que inclui processo inflamatório crônico, cicatrizes, alteração do tônus broncomotor e aprisionamento aéreo.

É difícil estimar o impacto de um aumento mediano de 0,1 l no VEF<sub>1</sub> (11% em relação ao valor

pré-broncodilatador) em pacientes pediátricos com BOPI que apresentam obstrução muito grave. Porém, no contexto de um escore Z do VEF<sub>1</sub> basal de -2,47, não se deve subestimar nosso achado. Há controvérsia a respeito da reversibilidade da obstrução das vias aéreas na BOPI. Em virtude da variabilidade da resposta intrassujeito ao broncodilatador entre indivíduos saudáveis, provavelmente não há um teste ou método único que possa avaliar adequadamente essa resposta complexa, especialmente em indivíduos com obstrução grave, que podem apresentar maior variabilidade. Além disso, conforme recomendado nas diretrizes da ATS/ERS,<sup>(10)</sup> deve-se preferir uma avaliação longitudinal da resposta ao longo de um período de várias semanas a avaliações únicas.<sup>(19-21)</sup> A ausência de melhora do VEF<sub>1</sub> após a prova broncodilatadora pode ser um desincentivo à realização de ensaios clínicos com  $\beta_2$ -agonistas.

Com base em nossos achados no presente estudo, concluímos que pacientes pediátricos com BOPI apresentam uma obstrução das vias aéreas periféricas que pode melhorar com o uso de  $\beta_2$ -agonistas. Embora a função pulmonar de tais pacientes não atinja a normalidade após o uso de broncodilatador, ela com certeza apresenta uma resposta que pode proporcionar uma percepção de benefício clínico. Para que tal conhecimento tenha aplicações terapêuticas, porém, mais ensaios clínicos são necessários para a avaliação da real eficácia do uso de broncodilatadores em longo prazo em pacientes com diagnóstico de BOPI.

## REFERÊNCIAS

1. Castro-Rodríguez JA, Giubergia V, Fischer GB, Castañón C, Sarria EE, Gonzalez R, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: the South American contribution. *Acta Paediatr*. 2014;103(9):913-21. <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12689>
2. Fischer GB, Sarria EE, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodríguez JA. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(4):233-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2010.07.005>
3. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*. 2006;61(6):503-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.044909>
4. Zhang L, Silva FA. Bronchiolitis obliterans in children [Article in Portuguese]. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(3):185-92. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.49>
5. Mauad T, Dolnikoff M; São Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33(6):466-74. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10097>
6. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):453-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000400010>
7. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, et al. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):337-43. <http://dx.doi.org/10.2223/jped.1807>
8. Castro-Rodríguez JA, Daszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(10):947-53. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20472>
9. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Loroni L, Bertelli L, Colonna S, et al. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(4):381-90. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20784>
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
11. 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(6):547-52. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200903-0323OC>
12. Jones M, Castile R, Davis S, Kisling J, Filbrun D, Flucke R, et al. Forced expiratory flows and volumes in infants. Normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):353-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.2.9903026>
13. 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(5):948-68. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
14. Edwards LJ. Modern statistical techniques for the analysis of longitudinal data in biomedical research. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30(4):330-44. [http://dx.doi.org/10.1002/1099-0496\(200010\)30:4<330::AID-PPUL10>3.0.CO;2-D](http://dx.doi.org/10.1002/1099-0496(200010)30:4<330::AID-PPUL10>3.0.CO;2-D)
15. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax*. 2005;60(1):13-6. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.029934>
16. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr*. 1999;134(6):730-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70289-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70289-1)
17. Pardo Martínez C, Fuertes Fernández-Espinar J, Nerín De la Puerta I, González Pérez-Yarza E. Cut-off point for a positive bronchodilation test [Article in Spanish]. *An Esp Pediatr*. 2002;57(1):5-11. [http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033\(02\)77885-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1695-4033(02)77885-5)
18. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS, Kerstjens HA, Koëter GH, Dekhuijzen PN, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. *Thorax*. 1992;47(6):429-36. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.47.6.429>
19. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest*. 2000;117(2 Suppl):42S-7S. [http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.2\\_suppl.42S](http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.2_suppl.42S)
20. Wang W, Shen KL, Zeng JJ. Clinical studies of children with bronchiolitis obliterans [Article in Chinese]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2008;46(10):732-8.
21. Wang YT, Thompson LM, Ingenito EP, Ingram RH Jr. Effects of increasing doses of beta-agonists on airway and parenchymal hysteresis. *J Appl Physiol* (1985). 1990;68(1):363-8.