

Artigo Original de Investigação

Espirometria em idade pré-escolar

Spirometry in preschool children

Ana Filipa Dias¹, Liliana Andrade e Raposo^{1,2*}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa

² Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital Pulido Valente

A espirometria tem sido utilizada ao longo das últimas décadas como modo de avaliação da função respiratória em adultos e crianças, maioritariamente aplicada a indivíduos com idades superiores a seis anos. Atualmente, um número significativo de trabalhos tem vindo a reportar sucesso no treino das crianças em idade pré-escolar (dos dois aos seis anos), na realização de espirometria. O objetivo da presente revisão de literatura foi analisar os artigos mais recentes e relevantes no que diz respeito à realização de espirometria em idade pré-escolar, identificando quais são os critérios a avaliar na realização da espirometria bem como as normas de controlo de qualidade que melhor se aplicam a esta faixa etária.

Foram procurados trabalhos na base de dados *Pubmed*, tendo sido analisados 30 artigos, após exclusão dos trabalhos que não se incluíam na temática a abordar.

Os parâmetros a avaliar neste grupo são diferentes dos utilizados nos adultos, sugerindo-se a valorização do FEV_{0,5} e FEV_{0,75} em detrimento do FEV₁ devido à incapacidade destas crianças na manutenção do tempo expiratório superior a 1 segundo. O parâmetro que mais parece influenciar a determinação das equações de referência é a altura da criança. É importante recorrer a programas de incentivo que demonstraram ser eficazes na melhoria da colaboração para a realização da espirometria.

Os métodos de interpretação da espirometria mostraram ser diferentes entre crianças e adultos, utilizando-se preferencialmente no primeiro grupo, os *Z-scores*. Prevê-se num futuro próximo a validação da utilização desta técnica nesta faixa etária, bem como a sua aplicação na prática clínica diária.

Spirometry has been used over the past decades as a way to assess respiratory function in adults and children, applied mostly to individuals older than six. Currently, a significant number of papers are reporting success in training children in preschool age (from two to six years) to perform a spirometry. The aim of the present review is to analyze the most

recent and relevant papers, regarding the use of spirometry in preschool children, identifying the criteria to be used to assess the performance of the spirometry and the quality control standards that are better to apply to this age group.

After searching the Pubmed database, a total of 30 papers were analyzed after exclusion of studies that did not address the subject of interest.

The assessment parameters in this age group are different from those used in adults, being suggested the use of $FEV_{0.5}$ and $FEV_{0.75}$ instead of FEV_1 due to the inability of these children to maintain an expiration time greater than 1 second. It seems that the most important parameter with a higher influence in reference equations is the child height. It is important to use incentive programs that proved to be effective in improving the children's adherence collaboration to the tests.

The methods for the interpretation of spirometry are different in children and adults, using preferably the Z-scores in the first group. It is expected, in the near future, that the validation of this technique in this age group, as well as its application in daily clinical practice, will happen.

PALAVRAS-CHAVE: *Espirometria; idade pré-escolar; provas funcionais respiratórias; criança.*

KEY WORDS: *Spirometry; preschool age; pulmonary function tests; child.*

Submetido em 10 janeiro 2014; Aceite em 18 fevereiro 2014; Publicado em 31 março 2014.

* **Correspondência:** Liliana Raposo.

Email: liliana.raposo@cardiocvp.net

INTRODUÇÃO

As provas funcionais respiratórias, nomeadamente a espirometria são utilizadas há várias décadas na avaliação da função respiratória dos adultos e adolescentes. Sendo consideradas fundamentais para a confirmação diagnóstica de diversas patologias do foro respiratório, para o controlo da sua evolução natural ou para avaliação da resposta à terapêutica instituída, uma correta execução da técnica e a interpretação dos resultados é mandatória¹. Os procedimentos de orientação técnicos e interpretação dos resultados encontram-se standardizados para a população adulta², mas a sua realização e interpretação na idade pré-escolar tem sido objecto de estudo nos últimos anos pelas peculiaridades que esta faixa etária apresenta.

A idade pré-escolar corresponde ao intervalo entre os dois e os seis anos e constitui um dos maiores desafios em termos de avaliação funcional respiratória, quer pelas dificuldades de coordenação e colaboração destas crianças na execução das manobras exigidas, quer pela inadequação dos critérios de realização e avaliação publicados para a idade adulta, muitas vezes utilizados neste grupo. Por estes motivos os estudos funcionais respiratórios nesta faixa etária estiveram durante largos anos apenas restritos à investigação³.

A comunidade científica tem tido especial atenção para a avaliação funcional respiratória na idade pré-escolar, e diferentes métodos de medição, nomeadamente no que respeita ao tempo de execução das provas ou os parâmetros a avaliar têm sido sugeridos, especialmente para a espirometria, com resultados encorajadores⁴. Neste grupo torna-se

fulcral a interação avaliador/criança, de modo a que esta colabore na realização das provas. Alguns trabalhos têm demonstrado que é possível efetuar a avaliação respiratória neste grupo, particularmente recorrendo à espirometria animada, tendo sido possível aferir a sua viabilidade. A sua reprodutibilidade mostra que pode ser utilizada na prática clínica diária⁵.

O aumento da incidência das doenças respiratórias pediátricas, geralmente de natureza obstrutiva, e a elevada morbidade devido a doenças crónicas com tendência para o seu incremento, obriga a que exista uma metodologia uniforme a aplicar na avaliação da função respiratória neste grupo, de forma a se proceder a uma correta interpretação dos resultados adquiridos⁶.

Observando como exemplo a asma brônquica, a evidência cumulativa do aumento da sua incidência em crianças, com o possível impacto do tratamento precoce na sua evolução, justifica a necessidade da implementação de provas de função pulmonar fiáveis para avaliar o grau de obstrução pulmonar nestas idades. O diagnóstico tardio e o tratamento inadequado da asma brônquica grave na criança condicionam o progressivo aumento da limitação ao fluxo aéreo, com o aumento do risco de morte em idade adulta⁶.

Pela relevância que esta temática envolve e devido a alguma incerteza acerca dos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade a serem empregues, bem como quais as equações de referência a utilizar, diversos trabalhos foram realizados na tentativa de uniformizar os critérios de realização e interpretação de resultados nessa faixa etária que originaram a elaboração de um documento pelas *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) em 2007⁷. Apesar da importância de que o documento se reveste, este foi elaborado com base em estudos com populações e metodologias diferentes, i.e. com crianças a partir dos três anos de idade, com populações muito reduzidas, ou que incluíam crianças com patologia/sintomatologia respiratória.

Após esta importante publicação, continuaram a surgir na comunidade científica nacional e internacional, trabalhos sobre este tema. Assim, parece-nos pertinente compilar uma visão abrangente sobre este assunto, sendo o objetivo do presente trabalho analisar os artigos mais recentes e relevantes no que diz respeito à realização da espirometria em idade pré-escolar, identificando quais são os critérios a avaliar na realização desta técnica, bem como as normas de controlo que qualidade que melhor se aplicam a esta faixa etária.

METODOLOGIA

Tendo por objetivo o anteriormente apresentado, foi realizada uma revisão simples da literatura. Para aceder aos artigos publicados acerca deste tema, foi utilizado o motor de busca *Pubmed*, usando as seguintes palavras-chave: “*spirometry*” AND/OR “*Children*” AND/OR “*pulmonary function tests*” AND/OR “*preschool spirometry*” com os filtros ativados: *English language; Children 2-5 years; Journal articles and reviews; full text available*. Um total de 889 artigos foi encontrado. Após a leitura do título, do resumo e do texto, excluíram-se 616 trabalhos que não se enquadravam no tema do estudo, 83 por se encontrarem repetidos e 129 por ser utilizada uma população com idade superior a seis anos. Os restantes 40 e outros encontrados em referências bibliográficas nos artigos anteriormente referidos (27), encontram-se na lista de referências apresentada subsequentemente.

A ESPIROMETRIA NA CRIANÇA EM IDADE PRÉ-ESCOLAR

Os primeiros passos com vista à normalização dos procedimentos técnicos e clínicos relativamente à espirometria foram direccionados para o adulto. Estas normas estão completamente estandardizadas em vários documentos elaborados ao longo dos anos². Alguns autores, aplicando esses critérios a crianças em idade pré-escolar, realizaram diversos trabalhos que alertaram para o facto dos critérios utilizados

para os adultos, não deverem ser utilizados com rigor em crianças, pelas particularidades existentes nessa faixa etária⁸⁻¹⁰.

Um dos primeiros passos dados na diferenciação dos critérios de aceitabilidade das manobras executadas nessa faixa etária relativamente aos adultos, foi o tempo expiratório. Um estudo conduzido por Kanengiser e Dozor¹¹ que avaliou as espirometrias realizadas por 98 crianças com idade entre os três e os cinco anos seguindo as recomendações da ATS/ERS de 2005 para os adultos, veio alertar para a necessidade de criar diferentes critérios de avaliação para as crianças nesta faixa etária. Os valores obtidos simultaneamente para o volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV_1) e para a capacidade vital forçada (FVC) foram aceites em apenas 30% das manobras e somente em crianças com cinco anos de idade. Alguns anos mais tarde, Arets et al¹⁰ concluíram que apenas 15% das crianças obtinham manobras de duração superior a seis segundos, o que veio reforçar a necessidade da criação de critérios adequados para este grupo^{8,9}, nomeadamente quanto à duração da manobra expiratória nesta faixa etária.

Com o objetivo de identificar quais os critérios de aceitabilidade das manobras, a partir do tempo expiratório obtido em crianças pertencentes a esta faixa etária, Crenesse et al¹² desenvolveram um estudo em que incluíram 473 crianças entre os três e os cinco anos de idade. Referiram que a capacidade de obter manobras com duração superior a um segundo aumentava com a idade da criança, reportando índices de sucesso crescentes em consonância com a faixa etária. Também Nystad et al¹³ alertaram para a necessidade de utilização de outros parâmetros na avaliação da função respiratória neste grupo, após a avaliação de 652 crianças entre os três e os seis anos de idade, concluindo que 10% não conseguiam manobras expiratórias com duração de um segundo, particularmente as mais novas. Concordantemente Burity et al¹⁴, concluíram ao avaliar 240 crianças saudáveis, entre os três e os seis anos de idade, que apesar das manobras terem tempos expiratórios de curta duração, traduzindo-se em termos abruptos, podem apresentar resultados reprodutíveis. Um

estudo desenvolvido em Portugal está também de acordo com os autores anteriores, afirmando que a fiabilidade da metodologia empregue para a realização de espirometria, e os critérios utilizados para a escolha das curvas débito-volume no que diz respeito à aceitabilidade e reprodutibilidade das manobras, devem ser diferentes dos utilizados para o adulto, uma vez que na criança em idade pré-escolar as manobras expiratórias são de menor duração¹⁵. Esses achados parecem resultar das crianças terem vias aéreas proporcionalmente maiores que seus volumes pulmonares, e uma força de retração elástica do pulmão maior que a dos adultos, expirando a totalidade da sua capacidade vital (VC) em poucos segundos^{16,17}.

Devido à presença de um tempo expiratório reduzido em crianças, percebeu-se que a utilização do FEV_1 , tão importante na avaliação da gravidade das alterações ventilatórias nos adolescentes e adultos, não poderia ser utilizado com o mesmo rigor na idade pré-escolar, especialmente nas crianças de menor idade. Dois estudos envolvendo crianças com idades inferiores a seis anos utilizaram equações com o parâmetro volume expiratório máximo aos 0,75 segundos ($FEV_{0,75}$), observando ser esse um dos parâmetros mais adequados para esta faixa etária^{18,19}.

Baseados em alguns dos trabalhos anteriores¹⁰⁻¹³, foram publicadas pela ATS em 2007 novas diretrizes relativamente às provas de função pulmonar em idade pré-escolar, nas quais se reforça a importância da utilização de parâmetros como o volume expiratório máximo aos 0,5 segundos ($FEV_{0,5}$) e o $FEV_{0,75}$ na sua avaliação, em detrimento do FEV_1 ⁷.

Num trabalho de Stanojevic et al.²⁰, foi apontado que em idade pré-escolar, mesmo quando se consegue atingir um FEV_1 , o seu valor clínico permanece questionável. Concluíram que é mais apropriado utilizar o $FEV_{0,75}$ ou o $FEV_{0,5}$ como meio para distinguir a normalidade neste grupo etário, o que veio reforçar uma vez mais a necessidade da utilização de critérios adequados a esta população. Um trabalho de Santos et al.³ estudou 1239 crianças nas quais foi possível reportar o FEV_1 em 801 crianças com idade média de 4,5 anos (65%), o $FEV_{0,75}$ em 268 crianças com idade

média de 4 anos (22%) e o FEV_{0.5} em 23 crianças com idade média de 3,5 anos (2%). Concluíram que a espirometria em idade pré-escolar é exequível na prática clínica diária, com um aumento do sucesso em crianças mais velhas e que o registo de manobras com duração de 0,5 ou 0,75 segundos permite a avaliação funcional respiratória de um maior número de crianças. Desde a publicação do documento, vários estudos têm sido conduzidos para verificar a validação destes critérios, na interpretação dos resultados espirométricos neste grupo, todos com resultados concordantes com os anteriores^{8,14,16,21}.

De acordo com as *guidelines* publicadas em 2007⁷, que referem que a par da interpretação dos resultados da espirometria destas crianças, é necessária uma avaliação cuidadosa dos aspectos morfológicos das curvas, Borrego et al⁵ verificaram que na criança em idade pré-escolar é mandatório cumprir os critérios de qualidade da manobra pela sua inspeção visual, não sendo possível cumprir os restantes critérios, particularmente a duração da manobra de expiração forçada superior a seis segundos. Concordantemente, outro estudo²² refere a importância da visualização dos aspectos morfológicos das curvas, nomeadamente da porção inspiratória.

Amplamente reconhecida pela comunidade científica como método de diagnóstico e *follow-up* de patologias respiratórias, a espirometria assenta primordialmente na colaboração do indivíduo aquando da realização das manobras. As crianças com idades entre os dois e os seis anos podem ter dificuldades em compreender as explicações para a realização de manobras expiratórias adequadas e distraem-se facilmente durante a abordagem inicial. Desta forma, os técnicos de Cardiopneumologia que realizam os exames devem ser atenciosos, mostrar entusiasmo e ser conhecedores das limitações inerentes a este grupo etário²³. A idade pré-escolar é uma fase específica, não só pela falta de colaboração das crianças para a realização das manobras forçadas, mas também pela necessidade de utilização de estratégias especiais na realização dos testes. A avaliação da função pulmonar é importante não apenas como um parâmetro clínico, mas também

como um instrumento de medida do adequado crescimento e desenvolvimento pulmonar infantil²⁴.

Nestas crianças torna-se difícil obter essa colaboração, sendo necessária uma motivação por reforço positivo, com várias tentativas e erros²⁵. O ambiente do laboratório de função pulmonar deve ser acolhedor e lúdico com o objetivo de aumentar a interação avaliador/criança²³, sendo fundamental para a obtenção de resultados fiáveis neste grupo, o encorajamento, a empatia e a confiança com a criança.

A utilização de *software* de incentivo à colaboração destas crianças, constituído por um conjunto de jogos (velas, balões, *bowling*, apitos), denomina-se de espirometria animada²⁵. Este tipo de *software* tem sido tema de vários estudos, no que respeita à sua utilização nesta faixa etária, com o objetivo de perceber se os resultados obtidos por este meio, são ou não, aceitáveis e adquiridos com maior facilidade. Em 2001, Vilozni et al.²⁶ publicaram um estudo em que foram incluídas 112 crianças em idade pré-escolar, obtendo-se uma taxa de sucesso de 70%, na obtenção de espirometrias aceitáveis e reprodutíveis através da utilização de animação. Também Santos et al³, efetuaram uma análise retrospectiva de provas funcionais respiratórias realizadas em crianças entre dois e seis anos de idade utilizando a espirometria animada, antes e após 400 µg de salbutamol. Das 1239 provas funcionais respiratórias realizadas, 1092 (88%) cumpriram critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade recomendados para esta faixa etária.

Relativamente às equações de referência para a espirometria em crianças em idade pré-escolar, são vários os estudos que tentaram perceber qual ou quais seriam as mais adequadas, para este grupo.

De acordo com alguns autores mencionados adiante, na faixa etária dos dois aos seis anos apenas a altura da criança influencia as equações de referência, ao contrário das dos adultos que são influenciadas por outros dados antropométricos além da mesma, como a idade, o género ou a raça. Zapletal e Chalupová²⁷ num estudo realizado com 173 crianças saudáveis

entre os três e os seis anos de idade, demonstrou que os valores dos parâmetros espirométricos estudados estavam positivamente correlacionados com a altura da criança, sendo a correlação com a idade menos expressiva, tendo concluído que a altura parece ser o parâmetro que mais influencia os resultados da espirometria. Também Eigen et al²⁸ que estudaram crianças em idade pré-escolar, publicaram equações de referência para os valores espirométricos que se baseiam numa equação única, exclusivamente dependente do logaritmo natural da altura da criança em estudo, sendo independente da idade e do peso. Reportaram 82% de sucesso nas espirometrias das 259 crianças estudadas. De acordo com os anteriores, Ranganathan et al⁸ afirmaram que a altura é o factor que exerce maior influência sobre a VC na infância, sendo a relação entre ambas bem descrita por equações exponenciais.

No que respeita à interpretação dos resultados espirométricos, as orientações da ATS/ERS de 2007 mencionam a utilização de Z-scores ou percentis, em detrimento das percentagens do previsto. Consiste num programa informático de análise estatística que permite gerar equações dos valores previstos por regressão linear múltipla utilizando as variáveis espirométricas como variáveis dependentes e a altura, peso, idade, género e raça como variáveis independentes no modelo de regressão²⁹.

Este método permite a geração de equações que expressam os resultados em Z-scores o que facilita a interpretação dos resultados em espirometria na idade pré-escolar⁷. Alguns autores, nomeadamente em Portugal, analisaram a eficácia da utilização dos Z-scores. Num estudo com 53 crianças em idade pré-escolar, foi obtida uma taxa de sucesso de 85% na avaliação funcional respiratória por espirometria animada, utilizando este método. Os valores foram expressos em Z-scores, e conforme as *guidelines* de 2007, ajustados para o género, altura e idade. Foram reportados resultados de acordo com a literatura internacional, com valores de normalidade entre ± 2 ³⁰. Também Veras e Pinto²⁴ realizaram uma análise aos resultados da espirometria em crianças com idades inferiores a seis anos, que incluiu 74 crianças e obteve uma taxa de sucesso de 82%, com uma

melhoria no desempenho do teste nas idades entre os cinco e os seis anos. Os resultados foram analisados através de Z-scores, constatando-se que 21,6 % das crianças apresentavam um padrão obstrutivo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação da função respiratória em idade pré-escolar reveste-se de particularidades metodológicas, e tem vindo a ganhar um interesse crescente na comunidade científica nacional e internacional.

A evolução dos espirómetros, as animações utilizadas e a discussão sistemática sobre esta temática possibilitam o debate sobre quais serão os melhores parâmetros para a análise efetiva das medidas da função pulmonar nestas idades.

A espirometria, sendo um instrumento de quantificação objetiva do compromisso pulmonar, possibilita a sua aplicação em crianças mais novas, com benefícios evidentes e com a garantia de atempadamente acompanhar o curso natural de determinadas doenças.

A existência de padrões unânimes de avaliação pré-escolar para a espirometria é essencial para facilitar as comparações intraindividuais e a comparação de resultados entre diversos laboratórios de função respiratória. Contudo, continuam a ser necessários mais estudos para a correta standardização dos procedimentos técnicos e equipamentos a utilizar nesta faixa etária.

REFERÊNCIAS

1. Lum, Stocks. Forced expiratory manoeuvres. *Eur Respir Mon.* 2010; 47: 46–65.
2. et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26: 319–38.
3. Santos, Almeida, Couto, Morais-Almeida, Borrego. Feasibility of routine respiratory function testing in preschool children. *Revista Portuguesa de Pneumologia.* 2013; 19: 38–41.

4. Larsen, Kang, Guilbert, Morgan. Assessing respiratory function in young children: Developmental considerations. *allergy clin immunol.* 2005; 115: 657–666.
5. Borrego, Couto, Almeida, Morais-Almeida. Espirometria em idade pré-escolar na prática clínica. *Rev Port Imunoalergologia.* 2012; 20: 23–31.
6. Marchal, Loos. Lung function testing in preschool children. *Pediatr Pulmonol.* 1999; *Supplement* 18: 21–3.
7. Beydon, Davis, Lombardi et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Pulmonary function testing in preschool children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2007; 175: 1304–45.
8. Ranganathan, Stocks, Dezateux et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2004; 169: 928–33.
9. Seed, Wilson, Coates. Children should not be treated like little adults in the PFT lab. *Respiratory Care.* 2012; 57: 61–74.
10. Arets, Brackel, van der Ent. Forced expiratory manoeuvres in children: Do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur respir J.* 2001; 18: 655–60.
11. Kanengiser, Dozor. Forced expiratory manoeuvres in children aged 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol.* 1994; 18: 144–9.
12. Crenesse, Berlioz, Bourrier, Albertini. Spirometry in children aged 3 to 5 years: Reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32: 56–61.
13. Nystad, Samuelsen, Nafstad, Edvardsen, Stensrud, Jaakkola. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax.* 2002; 57: 1021–1027.
14. Burity, Pereira, Rizzo, Sarinho, Jones. Efeito da terminação precoce da expiração nos parâmetros espirométricos em crianças pré-escolares saudáveis. *J Bras Pneumol.* 2011; 37: 464–470.
15. Borrego, Pinto, Neuparth, Pinto. Espirometria pré-escolar: Estudo de uma população – Que implicações? *Rev Port Imunoalergologia.* 2005; 13: 225–31.
16. Borrego, Pinto, Neuparth, Pinto. Função respiratória na criança em idade pré-escolar. *Rev Port Imunoalergologia.* 2004; 12: 365–72.
17. Ruppel, Enright. Pulmonary function testing. *Respiratory Care.* 2012; 57: 165–175.
18. Pesant, Santschi, Praud, Geoffroy, Niyonsenga, Vlachos-Mayer. Spirometric pulmonary function in 3- to 5-year-old children. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42: 263–271.
19. Piccioni, Borraccino, Forneris et al. Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: A cross-sectional study. *Respiratory Research.* 2007; 8: 14.
20. Stanojevic, Wade, Cole et al. Spirometry centile charts for young caucasian children: The Asthma UK Collaborative Initiative. *Amer Jf Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 547–52.
21. Vilozni, Barker, Jellouschek, Heimann, Blau. An interactive computer-animated system (SpiroGame) facilitates spirometry in preschool children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2001; 164: 2200–2205.
22. Gaffin, Shotola, Martin, Phipatanakul. Clinically useful spirometry in preschool-aged children: Evaluation of the 2007 American Thoracic Society guidelines. *J Asthma.* 2010; 47: 762–767.
23. Pérez-Yarza, Villa, Cobos et al. Forced spirometry in healthy preschool children. *An Pediatr.* 2009; 70: 3–11.
24. Veras, Pinto. Feasibility of spirometry in preschool children. *J Bras de Pneumol.* 2011; 37: 69–74.
25. Antunes, Borrego. Importância da avaliação funcional respiratória em idade precoce. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia.* 2009; 17: 489–505.
26. Vilozni, Efrati, Barak, Yahav, Augarten, Bentur. Forced inspiratory flow volume curve in healthy young children. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44: 105–111.
27. Zapletal, Chalupová. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol.* 2003; 35: 200–207.
28. Eigen, Bieler, Grant et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2001; 163: 619–623.
29. Cole, Stanojevic, Stocks, Coates, Hankinson, Wade. Age- and size-related reference ranges: A case study of spirometry through childhood and adulthood. *Statistics in Medicine.* 2009; 28: 880–898.
30. Borrego, Stocks, Leiria-Pinto et al. Lung function and clinical risk factors for asthma in infants and young children with recurrent wheeze. *Thorax.* 2009; 64: 203–209.