



studi clinici

Valutazione della magnitudo della risposta al broncodilatatore in bambini e in adolescenti con asma*

Maria Helena Bussamra, MD; Alberto Cukier, MD, FCCP; Rafael Stelmach, MD; Joaquim Carlos Rodrigues, MD

Obiettivo dello studio: I criteri di risposta al broncodilatatore sono stati determinati negli adulti; tuttavia, l'applicabilità di tali criteri a bambini e adolescenti è limitata. Abbiamo misurato la funzione polmonare in pazienti asmatici per determinare la risposta al broncodilatatore.

Disegno sperimentale: Studio in doppio cieco.

Setting: Pazienti ambulatoriali dell'Unità di Pneumologia, Istituto di Criança e Centro di Cura e Ricerca dell'Asma, Ospedale Universitario, Facoltà di Medicina, Università di San Paolo.

Pazienti: Sessanta pazienti di età compresa fra 6 e 20 anni (mediana, 12 anni).

Procedure: Sono state effettuate la spirometria e la pletismografia prima e dopo inalazione in cieco del placebo e del broncodilatatore (400 µg di salbutamolo mediante inalatore dosimetrato).

Misure e risultati: Circa il 90% dei pazienti aveva asma da lieve a moderata persistente. Il FEV₁ medio basale era il 79,6% del valore teorico. La distribuzione delle variazioni dei differenti parametri di funzione polmonare è stata analizzata dopo inalazione del placebo. Il novantacinquesimo percentile è stato adottato come criterio per una significativa risposta al broncodilatatore. Dopo il test al broncodilatatore, i pazienti sono stati classificati sulla scorta del criterio derivato dall'inalazione del placebo e delle linee guida dell'American Thoracic Society. I parametri stabiliti come valori di cutoff erano di 265 ml, 14,2% e 10% di FEV₁ espresso come volume assoluto, percentuali confrontate con quella basale e con il valore teorico, rispettivamente; e 55% della conduttanza specifica della via aerea (sGaw) espressa come percentuale di confronto con quella basale. Sulla base dei dati spirometrici, 37 pazienti (61%) hanno avuto reversibilità dell'ostruzione, mentre 48 pazienti (80%) sono stati classificati come *responders* sulla scorta delle variazioni delle sGaw. Le classificazioni basate sulle variazioni del FEV₁ espresso come volume assoluto e come percentuale del valore teorico hanno mostrato una correlazione notevole con la classificazione internazionale.

Conclusioni: I valori di cutoff stabiliti per la valutazione della risposta al broncodilatatore nella popolazione attuale sono in accordo con quelli segnalati in letteratura. Le sGaw erano il parametro più sensibile per l'identificazione delle variazioni di calibro delle vie aeree.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 2:5-10)

Parole chiave: asma; ostruzione bronchiale; risposta al broncodilatatore; bambini

Abbreviazioni: ATS = American Thoracic Society; FEF_{25-75%} = flusso espiratorio forzato misurato fra il 25% e il 75% di FVC; Raw = resistenze delle vie aeree; RV = volume residuo; sGaw = conduttanza specifica delle vie aeree; TLC = capacità polmonare totale

I broncodilatatori sono somministrati ordinariamente nei laboratori di funzione polmonare per deter-

minare sia che un disturbo ventilatorio ostruttivo sia reversibile sia se un individuo normale mostri una

*Dalla Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança (Dott. Bussamra e Rodrigues), University of São Paulo Medical School; Pulmonary Division (Dott. Cukier e Stelmach), Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

Manoscritto ricevuto il 13 febbraio 2004; revisione accettata il 30 agosto 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Maria Helena Bussamra, MD, Rua Girassol, 464 ap52 São Paulo, SP, Brazil; CEP 05433001; e-mail: nena.ferreira@uol.com.br

(CHEST 2005; 127:530-535)

significativa risposta al farmaco.¹ La reversibilità dell'ostruzione bronchiale è uno dei criteri per la diagnosi di asma² e molti studi clinici hanno usato tale parametro come criterio per la selezione di pazienti asmatici. Negli adulti, il FEV₁ è il migliore singolo parametro spirometrico per la valutazione delle alterazioni del grado di ostruzione bronchiale.³ La misura delle variabili pletismografiche come parte di una prova al broncodilatatore può fornire informazioni supplementari in gruppi selezionati di pazienti.^{4,5} In pratica, alterazioni nella resistenza e nella conduttanza sono apparentemente più sensibili della spirometria nella descrizione dei cambiamenti di calibro delle vie aeree.^{6,7} A seconda della situazione clinica, l'esecuzione di entrambe le prove è suggerita.

La determinazione del valore di cutoff (es. il livello a cui la risposta del broncodilatatore può essere considerata positiva) è arbitraria. Tuttavia, poiché le variazioni nei parametri di funzione polmonare sono state trovate essere continue e unimodali, una risposta positiva può essere determinata somministrando un placebo a individui con ostruzione delle vie aeree. Sulla base di queste informazioni, può essere calcolato il limite superiore dell'intervallo di confidenza ed i valori sopra questo limite possono essere considerati indicare un vero miglioramento funzionale dopo broncodilatatore.⁸

I criteri attualmente usati per la classificazione della risposta al broncodilatatore sono stati determinati nelle popolazioni di adulti. Tuttavia, dati riguardanti misure obiettive per la determinazione della risposta al broncodilatatore in bambini sono limitati o assenti a seconda di quali parametri funzionali sono studiati. In considerazione dell'importanza e della rilevanza di esaminare la risposta al broncodilata-

tore in pazienti con asma, il presente studio è stato effettuato con i seguenti obiettivi specifici: (1) stabilire un cutoff per le variazioni nei parametri spirometrici che indichi una risposta positiva al broncodilatatore in bambini ed in adolescenti con l'asma e (2) confrontare il criterio della risposta al broncodilatatore ottenuto per questa popolazione con quello standardizzato dall'American Thoracic Society (ATS).

MATERIALI E METODI

Sessanta pazienti con una diagnosi clinica di asma⁹ seguiti presso l'Unità di Pneumologia, Istituto di Crianza e Centro di Cura e Ricerca dell'Asma, Ospedale Universitario, Facoltà di Medicina, Università di San Paolo, hanno partecipato allo studio. La Tabella 1 riassume le caratteristiche cliniche dei pazienti. La gravità dell'asma è stata classificata secondo l'International Consensus on the Diagnosis and Management of Asthma.^{2,9} I test di funzione respiratoria sono stati effettuati come parte della valutazione ambulatoriale routinaria e i broncodilatatori sono stati sospesi almeno 12 h prima dell'esame. I pazienti che non avevano mai effettuato una spirometria sono stati istruiti a effettuare correttamente la prova definitiva in una data successiva. Criteri di esclusione erano il sospetto o la conferma di qualunque altra malattia basale o complicazioni, come pure riacutizzazioni di asma nelle 4 settimane prima della valutazione e una esecuzione inadeguata della manovra di FVC. Tutti i pazienti vivevano nell'area urbana di San Paolo ed erano non fumatori. Non abbiamo informazioni sull'esposizione al fumo di tabacco. Anche se i pazienti provenivano da famiglie a basso reddito, avevano altezza e peso nel range di normalità. Studi precedenti^{22,24} circa la condizione nutrizionale dei nostri pazienti hanno mostrato lievi deficit di sviluppo soltanto in pazienti con fibrosi cistica.

I test funzionali respiratori sono stati effettuati sempre di mattina dallo stesso esaminatore che ha seguito le raccomandazioni internazionali.^{10,11} Sono stati usati uno spirometro a campana (GS; Warren Collins; Braintree, MA) e un pletismografo (BP/plus; Warren Collins). I risultati sono riportati come valori assoluti e come percentuale dei valori previsti per altezza, sesso ed età sulla scorta delle equazioni di Polgar e Promadhat¹² e Polgar e Weng.¹³

L'esame è stato effettuato in tre momenti: in condizioni basali, 10 minuti dopo somministrazione di placebo ed ancora 15 minuti dopo un'inalazione spray di 400 µg di salbutamolo (Aerolin; GlaxoWellcome Sa; Aranda de Duero, Spagna) somministrata con l'aiuto di un distanziatore (Aerochamber; Trudell Medical International; London, ON, Canada). La somministrazione del placebo è consistita nella stessa procedura di inalazione, ma il contenitore del farmaco è stato chiuso con un film di materia plastica e quindi non vi era erogazione di farmaco al paziente. La distribuzione delle variazioni dei parametri funzionali dopo somministrazione del placebo è stata analizzata calcolando la media, la deviazione standard ed i percentili per ogni parametro. Le variazioni di FEV₁ espresse come percentuale rispetto al valore basale e la percentuale dei valori teorici erano calcolati usando rispettivamente le formule: (FEV dopo placebo - FEV₁ prima del placebo) ÷ FEV₁ prima del placebo e (FEV dopo placebo - FEV₁ prima del placebo) ÷ FEV₁ in % del predetto. Il test di Wilcoxon è stato usato per confrontare le variazioni dopo placebo fra differenti gruppi di età.¹⁴ I pazienti sono stati classificati secondo la gravità di asma come lievi (lievi intermittenti più lievi persistenti), moderati e severi. Il test esatto di Fisher è stato usato per confrontare le variazioni dopo placebo fra i due gruppi.¹⁴ Per determinare l'influenza dell'età e la severità di

Tabella 1—Caratteristiche delle Popolazione*

Caratteristiche	Data
Età, anni	
Range	6-20 incompleto
Mediana	12
Sesso	
Femmine	31 (51,7)
Maschi	29 (48,3)
Dell'asma	
Lieve intermittente	2 (3,3)
Lieve persistente	13 (21,7)
Moderata persistente	42 (70)
Severa persistente	3 (5)
Farmaci continui	
Corticosteroidi inalatori	42 (82)
LABA (β-agonisti Long-acting)	15 (25)

*I dati sono presentati come N. o N. (%); n = 60.

asma sulla risposta al broncodilatatore, è stata effettuata l'analisi multivariata di misure ripetute;¹⁵ un $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

L'accordo fra il criterio di risposta al broncodilatatore secondo l'ATS e il criterio ottenuto nel presente studio è stato determinato con il test di McNemar ($p < 0,05$ indica l'assenza di accordo) e con il κ index.¹⁴ Il comitato etico dell'Ospedale Universitario, Scuola Medica dell'Università di São Paulo ha approvato lo studio e i pazienti o le persone responsabili del paziente hanno firmato un libero consenso informato per partecipare allo studio.

RISULTATI

Soltanto i seguenti parametri funzionali considerati di interesse per l'interpretazione della risposta del broncodilatatore sono stati analizzati: FVC, FEV₁, flusso espiratorio forzato fra il 25% e il 75% di FVC (FEF_{25-75%}), conduttanza specifica delle vie aeree (sGaw), resistenze delle vie aeree (Raw) e volume residuo (RV). I risultati delle analisi funzionali polmonari effettuate in condizioni basali, dopo broncodilatatore e dopo placebo e la distribuzione nelle variazioni (Δ) di questi parametri dopo somministrazione di placebo sono indicati nelle Tabelle 2, 3. Se-

Tabella 2—Risultati dei tests di funzione respiratoria eseguiti in condizioni basali, e dopo placebo e somministrazione di broncodilatatore

Parametri*	Condizione	Media	DS
FVC % teorico	Base	102,8	17,5
	Placebo	100,6	21,2
	BD	104,9	18,3
FEV ₁ % teorico	Base	79,6	18,3
	Placebo	80,3	17,5
	BD	92,0	16,8
FEV ₁ /FVC	Base	74,3	10,9
	Placebo	75,6	10,5
	BD	84,7	8,8
FEF _{25-75%} % teorico	Base	55,9	26,0
	Placebo	57,8	24,0
	BD	82,2	26,7
TLC	Base	122,8	20,5
	Placebo	121,3	20,4
	BD	121,1	19,9
RV	Base	203,7	62,9
	Placebo	207,4	62,8
	BD	194,7	62,9
RV/TLC	Base	36,2	7,3
	Placebo	37,0	7,7
	BD	34,6	8,1
Raw	Base	3,6	1,6
	Placebo	3,3	1,4
	BD	1,8	0,6
sGaw	Base	0,11	0,06
	Placebo	0,12	0,05
	BD	0,23	0,07

*I parametri sono espressi come % del teorico,^{12,13} eccetto che per FEV₁/FVC.

Tabella 3—Variazione dei parametri di funzione respiratoria dopo placebo in paragone ai valori basali

Variazione	Media (DS)	95° Percentile	5° Percentile
Δ FEV ₁ , mL	13 (155)	265	
Δ FEV ₁ *	1,5 (8,7)	14,2	
Δ FEV ₁ †	0,6 (5,9)	10,3	
Δ FVC, mL	-19,8 (113)	165	
Δ FVC*	-0,5 (4,9)	7,8	
Δ FEF _{25-75%} *	11 (47,3)	63	
Δ sGaw*	10 (23,2)	55	
Δ RV, mL	7,5		-400
Δ RV*	2,5 (19,4)		-22,3
Δ Raw*	-7,5 (16,9)		-34,6

*Variazione di percentuale comparata al basale.

†Variazione di percentuale comparata al valore teorico.

condo il parametro funzionale polmonare, il novantesimo o quinto percentile sono stati usati come rispettivo valore di cutoff, indicante una risposta positiva al broncodilatatore. I valori stabiliti come valori di cutoff erano di 265 mL, del 14,2% e 10% di FEV₁ espresso come volume assoluto, percentuali paragonate a quella basale e, rispettivamente, al valore teorico; e 55% della conduttanza specifica delle vie aeree (sGaw) espressa come percentuale di confronto a quella basale. Le variazioni di FEF_{25-75%} osservate non hanno mostrato una distribuzione normale, alterando così la stessa interpretazione usata per la variazione degli altri parametri.

Tabella 4—Distribuzione dei pazienti asmatici nella risposta broncodilatatrice, comparando il criterio ATS col criterio ottenuto nel presente studio*

Variazione	Non Corrisponde al Criterio ATS	Corrisponde al Criterio ATS	Totale	κ
Δ FEV ₁ , mL				
≤ 265	20 (33,3)	6 (10)	26 (43,3)	0,658
> 265	4 (6,67)	30 (50)	34 (56,7)	
Δ FEV ₁ †				
≤ 14,2	24 (40)	5 (8,3)	29 (48,3)	§
> 14,2	0 (0)	31 (51,7)	31 (51,7)	
Δ FEV ₁ ‡				
≤ 10,3	19 (31,7)	4 (6,7)	23 (38,3)	0,685
> 10,3	5 (8,3)	32 (53,3)	37 (61,7)	
Δ sGaw†				
≤ 55	10 (16,7)	2 (3,33)	12 (20)	§
> 55	14 (23,3)	34 (56,7)	48 (80)	
Δ Raw†				
≥ -34,6	10 (16,7)	3 (5)	13 (21,7)	§
< -34,6	14 (23,3)	33 (55)	47 (78,3)	

*I dati sono presentati come N. o N. (%); n = 60.

†Variazione di percentuale comparata al basale.

‡Variazione di percentuale comparata al valore teorico.

§ $p < 0,05$, test di McNemar.

Il comportamento dei parametri di funzione polmonare dopo somministrazione del broncodilatatore è indicato in Tabella 4. Trentasei pazienti (60%) hanno avuto una risposta positiva applicando il criterio stabilito dall'ATS¹⁰ per la classificazione delle risposte al broncodilatatore, es. un aumento in FEV₁ o FVC di 200 ml e 12% in confronto al valore di base. Nessun aumento isolato o significativo in FVC è stato osservato, es. tutti i pazienti con una significativa risposta al broncodilatatore hanno potuto essere identificati considerando soltanto le alterazioni del FEV₁. Quarantotto pazienti (80%) hanno mostrato le variazioni nelle sGaw > 55% e così sono stati classificati come responders al broncodilatatore. Le variazioni in FVC, FEF_{25-75%} e RV erano inadatte ed inadeguati per la classificazione del paziente.

DISCUSSIONE

In questa popolazione di giovani asmatici, la distribuzione delle variazioni dei parametri di funzione polmonare è stata determinata dopo inalazione di placebo. Il novantacinquesimo percentile è stato adottato come valore di cutoff, indicante una risposta positiva al broncodilatatore. I parametri stabiliti come i valori di cutoff erano di 265 mL, 14,2% e 10% di FEV₁ espresso come volume assoluto, percentuale rispetto al valore basale e rispettivamente percentuale dei valori teorici, e sGaw del 55% espressa come percentuale rispetto al valore basale.

Dati riguardanti la spontanea variabilità funzionale fra i bambini sono limitati e qualsiasi cutoff scelto per distinguere variazioni "normali" da "anormali" è arbitrario. La determinazione empirica delle distribuzioni di percentile consente clinicamente una più utile e adatta interpretazione in termini di valutazione funzionale dei bambini o degli adolescenti in fase di crescita.¹⁶ La inalazione di placebo da parte della popolazione studiata ha consentito la determinazione della variabilità prevista nei differenti parametri funzionali analizzati. Tranne che per FEF_{25-75%}, tutti i parametri hanno mostrato nella distribuzione una variazione normale e unimodale quando si stabilisce il novantacinquesimo o quinto percentile come cutoff.

Soltanto pazienti asmatici sono stati inclusi nel presente studio e tutti i soggetti hanno partecipato in sequenza alla fase del broncodilatatore e del placebo. Nel loro classico studio, Sourk e Nugent¹⁷ hanno analizzato i dati simili ottenuti in 79 adulti, ma soltanto 42 pazienti avevano inalato il placebo e questo sottogruppo includeva non soltanto asmatici ma anche pazienti con BPCO, fumatori e individui con tosse cronica. A tale riguardo, non sembra adeguato applicare un criterio di risposta al broncodila-

tatore, stabilito in base ai risultati delle analisi funzionali polmonari ottenute per pazienti con BPCO, a pazienti con asma.¹⁸ Analogamente bambini e adolescenti con asma possono mostrare una più grande risposta al broncodilatatore che non gli adulti asmatici semplicemente a causa del tempo di evoluzione della malattia. La durata dell'asma è collegata al grado di limitazione del flusso d'aria e alla sua reversibilità,¹⁹ ed istituzione precoce del trattamento anti-infiammatorio impedisce questa alterazione irreversibile della funzione polmonare.²⁰

La casistica attuale è consistita principalmente in pazienti con asma persistente moderata (75%). Questo rilievo può essere spiegato dal fatto che l'ospedale rappresenta un centro di riferimento per casi gravi di malattia respiratoria. La probabilità di una risposta positiva al broncodilatatore è più alta in questi pazienti²¹ perché essi mostrano i segni funzionali dell'ostruzione. Tuttavia, l'infiammazione potrebbe contribuire fortemente all'ostruzione delle vie respiratorie, circostanza che non è esclusivamente resa reversibile tramite l'azione dei broncodilatatori.²²

Non è stato possibile confermare o escludere l'ipotesi che la gravità della malattia potrebbe interferire con il cutoff stabilito per una risposta significativa al broncodilatatore perché soltanto 15 pazienti sono stati classificati come asmatici lievi (intermittente e persistenti). Le possibili differenze correlate all'età nelle variazioni dei parametri studiati non sono state osservate quando i pazienti sono stati classificati secondo un'età > 12 anni o < 12 anni, valore che corrisponde all'età mediana della popolazione studiata.

I valori di cutoff del FEV₁ ottenuti sono simili a quelli segnalati in letteratura.^{10,17,23} Il cutoff per la percentuale del predetto di Δ FEV₁ era del 6,8% nei bambini > 12 anni, in accordo con i valori proposti da Pereira²⁴ per i pazienti brasiliani adulti con malattia ostruttiva. L'accordo fra i criteri ottenuti e quelli proposti dall'ATS è stato osservato quando la risposta al broncodilatatore è stata stabilita in base alle variazioni di FEV₁ espresso come volume assoluto e percentuale del valore previsto, come dimostrato dagli indici κ relativamente alti (> 0,60). Malgrado l'accordo fra i criteri, differenze concettuali o metodologiche dovrebbero essere considerate. L'applicazione routinaria dei criteri ATS potrebbe condurre a una classificazione inadeguata dei pazienti con caratteristiche particolari, quali i bambini asmatici.

Controversie continuano ad esistere per quanto riguarda il cutoff che indica una positiva risposta al broncodilatatore, in parte perché non esiste nessun consenso su come dovrebbe essere espressa la risposta al broncodilatatore.²⁵ Un modo per segnalare le variazioni di FEV₁ è rispetto al valore previsto:

(FEV₁ postbroncodilatatore - FEV₁ prebroncodilatatore)/FEV₁ teorico.²⁴ Questo indice ha il vantaggio di essere indipendente dal grado dell'ostruzione iniziale e la risposta è corretta per altezza, età e sesso del paziente.^{8,26,27} Adottando un aumento nella percentuale del teorico di FEV₁ come criterio di risposta al broncodilatatore ($\Delta > 10,3\%$), potevamo identificare 37 pazienti con una risposta significativa rispetto ad un massimo di 34 pazienti quando è stato considerato l'aumento nel volume assoluto (> 265 mL). L'aumento nella percentuale del teorico di FEV₁ è probabilmente il modo migliore per esprimere questa risposta nei bambini, oltre che presentare la riproducibilità migliore nelle prove sequenziali effettuate sullo stesso paziente.²⁸

La misura delle variazioni di FVC non ha apportato alcun vantaggio supplementare rispetto ai criteri basati su FEV₁. La FVC è uno strumento utile quando si valutano pazienti con ostruzione severa²⁴ o pazienti con disturbi ventilatori ostruttivi lievi al di sotto delle condizioni basali.

Le variazioni di FEF_{25-75%} dopo inalazione di placebo non hanno avuto una distribuzione normale, come anche osservato da Sourk e Nugent.¹⁷ Infatti, l'idoneità di questo parametro come criterio di risposta al broncodilatatore è discutibile e l'ATS¹⁰ non ne suggerisce l'uso.

In condizioni basali, i pazienti studiati hanno avuto segni medi di intrappolamento dell'aria così come determinato dalla pletismografia, anche se la spirometria ha dimostrato soltanto ostruzione lieve. Questo rilievo è relativo alla prognosi dei pazienti, perché la persistenza dell'ostruzione bronchiale si crede essere associata con una riduzione del ritorno elastico del polmone, con conseguente intrappolamento cronico dell'aria e iperinflazione polmonare.^{19,29,30}

Nel presente studio, la valutazione della risposta al broncodilatatore non ha rivelato, in media, nessuna modifica nella capacità polmonare totale (TLC) o RV. Soltanto studi longitudinali di lunga durata dimostreranno se la riduzione della ritrazione elastica e l'aumento nella capacità funzionale residua sono provvisori o rappresentano i primi segni delle lesioni strutturali. La misura del volume polmonare potrebbe identificare pazienti con una prognosi compromessa per i quali sia il trattamento con broncodilatatore che quello con antiinfiammatorio dovrebbe essere ottimizzato.

I pazienti di questo studio hanno mostrato, in media, i valori iniziali di conduttanza compatibili con l'ostruzione delle vie aeree (0,11 L/s/cm H₂O/L). Il cutoff definito come risposta significativa è stato aumentato del 55% rispetto al valore iniziale e questo aumento era molto superiore a quelli segnalati in letteratura in cui variazioni dal 30 al 40% sono già state considerate come significative.^{6,9,31,32} Questa

differenza nei criteri di risposta al broncodilatatore potrebbe essere spiegata da una ampia variabilità di questo parametro nella popolazione studiata dovuta a sue caratteristiche particolari. Anche quando si stabilisce una variazione nella conduttanza superiore del 55%, 48 pazienti (80%) sono stati classificati come *responder* indicando che questo parametro funzionale è un indice sensibile per la valutazione della risposta al broncodilatatore.

CONCLUSIONI

Il confronto dei criteri di risposta al broncodilatatore ottenuti in questo studio con i criteri internazionali correnti ha dimostrato l'accordo per le variazioni nel FEV₁ espresso come valore assoluto e percentuale dei valori teorici. La pletismografia era il test più sensibile per l'identificazione dei cambiamenti di calibro delle vie aeree. Nel valutare una popolazione con caratteristiche particolari, quali bambini esclusivamente asmatici, la preferenza dovrebbe essere data ad un criterio di risposta derivato dal gruppo dei pazienti di per se stesso.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Wanger J. Pulmonary function testing: a practical approach. 2nd ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins, 1996; 1-76
- 2 National Heart, Lung, and Blood Institute/World Health Organization. Global strategy for asthma management and prevention: revised workshop report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2000
- 3 Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149(Suppl):S9-S18
- 4 Gimeno F, Postma DS, Altena R. Plethysmographic parameters in the assessment of reversibility of airways obstruction in patients with emphysema. Chest 1993; 104:467-470
- 5 Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. Chest 2002; 121:1042-1050
- 6 Morice AH, Waterhouse JC, Peers EM, et al. Use of whole body plethysmography to compare bronchodilator inhaler efficacy. Respiration 1998; 65:120-124
- 7 Ruppel GL. Manual of pulmonary function testing. 7th ed. St. Louis, MO: Mosby, 1998; 27-68
- 8 Brand PLP, Quanjer PH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease: The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. Thorax 1992; 47:429-436
- 9 National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: National Asthma Education and Prevention Program; highlights of the expert panel report II. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1997
- 10 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1107-1136

- 11 American Association for Respiratory Care. AARC clinical practice guideline: body plethysmography. *Respir Care* 1994; 39:1184-1190
- 12 Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia, PA: Saunders, 1971
- 13 Polgar G, Weng T. The functional development of the respiratory system from the period of gestation to adulthood. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:625-695
- 14 Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 2nd ed. Boston, MA: PWS Publishers, 1986
- 15 Timm NH. Multivariate analysis with applications in education and psychology. Monterrey, CA: Brooks/Cole Publishing Company, 1975
- 16 Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity: ATS Workshop on Lung Volume Measurements; Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995; 8:492-506
- 17 Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:153-157
- 18 Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. *Chest* 2000;117(Suppl):251S-260S
- 19 Cassino C, Berger KI, Goldring RM, et al. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1423-1428
- 20 Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:169-174
- 21 Harf A. How to express the reversibility of bronchial obstruction? *Eur Respir J* 1992; 5:919-920
- 22 Pereira CAC, Solé D. II. Consenso brasileiro no manejo da asma. *J Pneumol* 1998; 24:171-276
- 23 Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short-term variability in FEV₁ and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987; 42:487-490
- 24 Pereira CAC. I. Consenso brasileiro sobre espirometria. *J Pneumol* 1996; 22:105-164
- 25 American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-1218
- 26 Weir DC, Burge PS. Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway caliber. *Thorax* 1991; 46:43-45
- 27 Oukel H, Meslier N, Badatcheff-Coat A. Influence of predicted FEV₁ on bronchodilator response in asthmatic patients. *Respiration* 2003; 70:54-59
- 28 Dompeling E, van Schayck CP, Molema J, et al. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD; reproducibility and dependence of pre-bronchodilator FEV₁. *Eur Respir J* 1992; 25:975-981
- 29 Kraemer R, Meister B, Schaad UB, et al. Reversibility of lung function abnormalities in children with perennial asthma. *J Pediatr* 1983; 102:347-350
- 30 Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel S, et al. Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1033-1042
- 31 Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, et al. Bronchodilator response in 3-6.5 years old healthy and stable asthmatic children. *Eur Respir J* 1998; 12:438-443
- 32 Van Noord JA, Smeets J, Clément J, et al. Assessment of reversibility of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:551-554

ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale

4-6 maggio 2006
Napoli
Città della Scienza



Tel. 081 401201 - Fax 081 404036 - E-mail: gp.congress@tin.it