



## ARTIGO ORIGINAL

# Health-related quality of life in patients with bronchiolitis obliterans<sup>☆,☆☆</sup>



Edgar E. Sarria<sup>a</sup>, Eduardo Mundstock<sup>b,c</sup>, Denise G. Machado<sup>b,d</sup>,  
Helena T. Mocelin<sup>e,f</sup>, Gilberto B. Fischer<sup>f,g</sup>, Silvana P. Furlan<sup>h</sup>,  
Ivan C.F. Antonello<sup>i</sup>, Ricardo Stein<sup>j</sup> e Rita Mattiello<sup>b,k,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), Departamento de Biologia e Farmácia, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil

<sup>b</sup> Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>c</sup> Prefeitura de Canela, Canela, RS, Brasil

<sup>d</sup> Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>e</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Departamento de Pediatria, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>f</sup> Hospital da Criança Santo Antônio, Serviço de Pneumologia Pediátrica, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>g</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Programa de Pós-Graduação em Pediatria, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>h</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>i</sup> Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Programa de Pós-Graduação em Medicina, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>j</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>k</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 7 de abril de 2017; aceito em 31 de maio de 2017

### KEYWORDS

Health-related  
quality of life;  
Bronchiolitis  
obliterans;  
Children

### Abstract

**Objective:** To evaluate the overall health-related quality of life in patients with bronchiolitis obliterans.

**Methods:** Participants with a diagnosis of post-infectious bronchiolitis obliterans, who were being followed-up at two specialized outpatient clinics of Pediatric Pulmonology in Porto Alegre, Brazil, and controls aged between 8 and 17 years, of both genders, were included in the

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.07.021>

☆ Como citar este artigo: Sarria EE, Mundstock E, Machado DG, Mocelin HT, Fischer GB, Furlan SP, et al. Health-related quality of life in patients with bronchiolitis obliterans. J Pediatr (Rio J). 2018;94:374–9.

☆☆ Trabalho vinculado à Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter), Porto Alegre; e Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [rita.mattiello@pucrs.br](mailto:rita.mattiello@pucrs.br) (R. Mattiello).

study. Controls were paired by gender, age, and socioeconomic level in relation to the group of participants with post-infectious bronchiolitis obliterans. The version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQ) tool validated for Brazil was applied for the assessment of Health-related Quality of Life, through an interview. The comparison of the Health-related Quality of Life means between the groups was performed using Student's *t*-test for independent samples and the chi-squared test, for categorical variables.

**Results:** 34 patients diagnosed with post-infectious bronchiolitis obliterans and 34 controls participated in the study. The mean age of the children included in the study was  $11.2 \pm 2.5$  years, and 49 (72%) of them were males. The groups showed no significant differences in relation to these variables. The quality of life score was significantly and clinically lower in the post-infectious bronchiolitis obliterans group when compared with controls in the health ( $72.36 \pm 15.6$ ,  $81.06 \pm 16.4$ ,  $p=0.031$ ) and school domains ( $62.34 \pm 20.7$ ,  $72.94 \pm 21.3$ ,  $p=0.043$ ), as well as in the total score ( $69.53 \pm 14.9$ ,  $78.02 \pm 14.8$ ,  $p=0.024$ ), respectively.

**Conclusion:** Patients with post-infectious bronchiolitis obliterans presented lower health-related quality of life scores when compared with healthy individuals in the total score and in the health and school domains.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## PALAVRAS-CHAVE

Qualidade de vida relacionada à saúde;  
Bronquiolite obliterante;  
Crianças

## Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com bronquiolite obliterante

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde geral em participantes com bronquiolite obliterante.

**Métodos:** Foram incluídos no estudo participantes com diagnóstico de bronquiolite obliterante pós-infecciosa que estavam em acompanhamento em dois ambulatórios especializados de pneumologia pediátrica em Porto Alegre, Brasil e controles, entre 8 e 17 anos, de ambos os sexos. Os controles foram pareados por sexo, idade e nível socioeconômico em relação ao grupo de participantes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa. Para avaliação da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde geral foi aplicado a versão validada para o Brasil do instrumento PedsQL (*Pediatric Quality of Life Inventory*), por meio de entrevista. A comparação entre as médias da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde entre os grupos foi realizada mediante o teste *t* para amostras independentes e para as variáveis categóricas por teste qui-quadrado.

**Resultados:** Participaram do estudo 34 pacientes com diagnóstico de bronquiolite obliterante pós-infecciosa e 34 controles. A média da idade das crianças incluídas foi de  $11,2 \pm 2,5$  anos e 49 (72%) deles eram do sexo masculino. Os grupos não apresentaram diferenças significativas em relação a essas variáveis. O escore de qualidade de vida foi significativamente e clinicamente menor no grupo bronquiolite obliterante pós-infecciosa em comparação com o controle nos domínios saúde: ( $72,36 \pm 15,6$ ;  $81,06 \pm 16,4$ ;  $p = 0,031$ ); escolar: ( $62,34 \pm 20,7$ ;  $72,94 \pm 21,3$ ;  $p = 0,043$ ) e no escore total ( $69,53 \pm 14,9$ ;  $78,02 \pm 14,8$ ,  $p = 0,024$ ), respectivamente.

**Conclusão:** Os pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa apresentam escores de qualidade de vida relacionados à saúde menor do que indivíduos saudáveis no escore total e nos domínios saúde e escolares.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A bronquiolite obliterante pós-infecciosa (BOPI) é doença pulmonar obstrutiva crônica pouco frequente na infância. No entanto, apresenta um comprometimento da função pulmonar em repouso importante.<sup>1,2</sup> Recentemente, dois estudos também evidenciaram uma diminuição da capacidade cardiometabólica durante o teste de exercício máximo em crianças com BOPI,<sup>3,4</sup> o que pode indicar prejuízos nas atividades de vida diária e em desfechos subjetivos com a qualidade de vida relacionada à saúde.<sup>5</sup>

Atualmente, o uso de instrumentos que avaliam as diferentes dimensões do indivíduo tem sido promovido na prática clínica visto que possibilitam a avaliação do impacto da doença mediante um olhar subjetivo do paciente.<sup>6,7</sup> Pesquisas indicam que os questionários estruturados respondidos pelo próprio paciente conseguem captar a perspectiva do indivíduo de uma forma mais neutra, apesar do viés da interpretação do indivíduo. Além disso, o uso de um instrumento subjetivo e multidimensional permite considerar na prática clínica que as mudanças na saúde podem levar mudanças no bem-estar nos aspectos físico, psicológico e

social na vida do paciente e vice-versa. Fatores próprios do sujeito e que interagem com ele podem modificar o estado de saúde. Dentre esses, a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde QVRS tem sido reconhecida como um importante método para a avaliação da saúde física e psicossocial dos pacientes.<sup>6</sup> Estudos que investigaram a QVRS em crianças com asma, otite, fibrose cística sugerem que crianças com doenças crônicas têm escores de QVRS menores do que controles saudáveis e que intervenções específicas podem melhorar esse desfecho.<sup>8</sup>

Um número importante de diretrizes para pacientes com pneumopatia crônica indicam o uso dos instrumentos que avaliam Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) na prática clínica.<sup>9</sup> A mensuração da QVRS também tem sido muito apreciada como desfecho clínico nas pesquisas que avaliam a efetividade das intervenções, do planejamento sanitário às pesquisas para o acompanhamento da saúde das populações.

Embora nos últimos anos exista uma melhoria nas técnicas diagnóstica e terapêuticas dos pacientes com BOPI, ainda há a necessidade de uso de métodos de caráter mais multidimensional e subjetivo que possam descrever as consequências da doença e do tratamento nos diferentes domínios considerados. Dentro dessa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo avaliar a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde de pacientes com o diagnóstico de bronquiólite obliterante pós-infecciosa.

## Métodos

A escrita do artigo seguiu as diretrizes Strobe.<sup>10</sup>

### Desenho do estudo

Estudo transversal.

### Contexto

A pesquisa fez parte de um projeto guarda-chuva intitulado Avaliação Cardiorrespiratória de Crianças com Bronquiólite Obliterante Pós-Viral. Os pacientes incluídos na presente pesquisa faziam acompanhamento periódico em ambulatórios de pneumologia pediátrica do Sistema Único de Saúde (SUS), de referência para o tratamento da doença na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. O recrutamento dos indivíduos da amostra ocorreu nos ambulatórios, enquanto os questionários e os testes de função pulmonar foram feitos em uma terceira instituição, referência nesse tipo de exame.

## Participantes

### Critérios de inclusão

O estudo incluiu uma amostra de conveniência de crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de BOPI, entre oito e 16 anos.

O diagnóstico foi baseado na associação de critérios clínicos, radiológicos e funcionais definidos previamente:<sup>11</sup>

1) história de infecção pulmonar aguda em criança menor de dois anos previamente hígida; 2) sinais e sintomas

respiratórios persistentes, após quatro semanas do evento inicial; 3) tomografia computadorizada de alta resolução com alterações sugestivas de bronquiólite obliterante (BO), tais como padrão em mosaico, bronquiectasias, atelectasias; 4) limitação ao fluxo aéreo mediante provas de função pulmonar; 5) exclusão de outras afecções pulmonares crônicas que cursam com sintomas respiratórios persistentes, como: asma grave, fibrose cística, deficiência de alfa-1-antitripsina e imunodeficiências, entre outras.

Foram excluídas as crianças com outras condições crônicas que pudessem comprometer a sua qualidade de vida. As crianças hígidas foram classificadas assim por não apresentar doenças crônicas e não usar medicamentos continuamente. As crianças foram selecionadas em uma escola pública para uma aproximação da classe social. Os participantes do grupo controle foram pareados para as variáveis sexo e idade em relação ao grupo de pacientes.

## Variável de desfecho

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde.

## Fontes de dados e mensuração

Todas as avaliações da presente pesquisa, testes de função pulmonar e questionários foram feitas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre HCPA.

## Função pulmonar

Os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade para a feitura dos exames de função pulmonar seguiram as diretrizes da *American Thoracic Society*.<sup>3</sup> A espirometria foi feita em um equipamento Master-Screen Jaeger (CareFusion, Alemanha) e os seguintes parâmetros foram avaliados: capacidade vital forçada CVF, %, volume expiratório forçado no primeiro segundo VEF<sub>1</sub>, %, relação entre o VEF<sub>1</sub> e a CVF VEF<sub>1</sub>/CVF, fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF FEF<sub>25-75</sub>%. Os dados estão representados em percentual do previsto a partir dos valores de referência de Knudson,<sup>10</sup> para espirometria. Todos os exames foram feitos pelo mesmo técnico e no horário da manhã.

## Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS)

Para a avaliação da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde foi aplicado o questionário genérico PedsQLTM 4.0, validado no Brasil.<sup>12,13</sup> O instrumento contempla 23 itens que compõem as seguintes dimensões: 1) dimensão física oito itens, 2) dimensão emocional cinco itens, 3) dimensão social cinco itens e 4) dimensão escolar cinco itens. O questionário genérico PedsQLTM 4.0 é composto de formulários paralelos de autoavaliação das crianças. A avaliação das crianças usada na presente pesquisa inclui as faixas de 8-12 e 13-18 anos. Os itens referem-se à avaliação do mês anterior e os respondentes crianças/adolescentes usam uma escala de respostas de cinco níveis 0 = nunca é um problema; 1 = quase nunca é um problema; 2 = algumas vezes é um problema; 3 = frequentemente é problema; 4 = quase sempre é um problema. O PedsQLTM foi aplicado pelo entrevistador para crianças

e adolescentes. Os itens foram pontuados inversamente e transpostos linearmente para uma escala de 0-100 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0; assim, quanto maior o escore, melhor a QVRS.

### Viés

Para evitar os possíveis vieses de mensuração, todas as medidas foram feitas pelo mesmo avaliador, de acordo com os padrões estabelecidos para a feitura dos exames e aplicação dos questionários. As crianças responderam o questionário na presença apenas do entrevistador e antes da consulta médica.

### Tamanho amostral

A partir de uma diferença mínima importante de quatro pontos entre os grupos no questionário, foi estabelecido um desvio-padrão de 4, considerou-se um valor de alfa de 5% e de beta de 20%, o número mínimo de participantes em cada grupo foi de 22.

### Análise estatística

A avaliação da distribuição das variáveis foi feita mediante o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvio-padrão. Já as variáveis categóricas, em frequências absolutas e relativas. A comparação entre as médias das medidas de qualidade de vida e idade foi feita mediante o teste *t* para amostras independentes e para a variável sexo por teste qui-quadrado. A diferença mínima importante considerada no questionário de vida PedsQL é de 4 pontos. O nível de significância adotado foi de 5%. As análises dos dados foram feitas mediante o programa SPSS (SPSS Statistics para Windows, versão 17.0, Chicago, EUA).

### Aspectos éticos

O uso do instrumento de pesquisa foi autorizado previamente pelo autor do questionário PedsQL. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética CEP do HCPA, conforme as normas e diretrizes internacionais e nacionais vigentes sob o número 09-492. Os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e as crianças também manifestaram a sua voluntariedade em participar da pesquisa conforme sugerido pelo CEP.

### Resultados

Participaram do estudo 34 pacientes com diagnóstico de BOPI e 34 controles. A média da idade das crianças incluídas foi de  $11,2 \pm 2,5$  anos, 39 (57,3%) eram escolares idade  $\geq 12$  anos e 49 (72%) desses eram do sexo masculino. Os grupos não apresentaram diferenças significativas em relação a essas variáveis. Em relação à função pulmonar os pacientes com BOPI apresentaram a média do percentual do predito para a Capacidade Vital Forçada, Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo, Fluxo Expiratório Forçado Médio e do VEF1/CVF respectivamente, de 88,97%, 77,21%

**Tabela 1** Características da amostra

	BOPI (n = 34)	Controle (n = 34)	p
Sexo (masculino), n (%)	27 (79,4)	22 (64,7)	0,280 <sup>a</sup>
Idade (anos), média $\pm$ DP	11,82 $\pm$ 2,61	11,82 $\pm$ 2,56	1,000 <sup>b</sup>
Faixa etária ( $\geq$ 12 anos), n (%)	19 (55,9)	20 (58,8)	0,500 <sup>a</sup>
CVF (%), média $\pm$ DP	88,97 $\pm$ 19,64	-	
VEF <sub>1</sub> (%), média $\pm$ DP	77,21 $\pm$ 22,50	-	
FEF <sub>25%-75%</sub> (%), média $\pm$ DP	72,79 $\pm$ 22,79	-	
VEF <sub>1</sub> / CVF, média $\pm$ DP	0,62 $\pm$ 0,12	-	

BOPI, bronquiolite obliterante pós-infecciosa; CVF, percentual do predito para a capacidade vital forçada; DP, desvio padrão; FEF 25%-75%, percentual do predito para o Fluxo Expiratório Forçado Médio; VEF<sub>1</sub>, percentual do predito para o Volume Expiratório Forçado no Primeiro segundo.

<sup>a</sup> Teste *t* para amostras independentes.

<sup>b</sup> Qui-quadrado.

72,79% e 0,62, evidenciou o comprometimento pulmonar da doença [tabela 1](#). O tempo médio de estudo dos pais das crianças com BOPI foi de 6,2 anos.

O escore de qualidade de vida foi significativamente e clinicamente menor no grupo BOPI em comparação com o controle nos domínios saúde:  $72,36 \pm 15,6$ ;  $81,06 \pm 16,4$ ;  $p = 0,031$ ; escolar:  $62,34 \pm 20,7$ ;  $72,94 \pm 21,3$ ;  $p = 0,043$  e no escore total  $69,53 \pm 14,9$ ;  $78,02 \pm 14,8$ ,  $p = 0,024$ , respectivamente [tabela 2](#).

### Discussão

Nosso estudo mostrou que pacientes com bronquiolite obliterante apresentam escores de qualidade de vida menores do que indivíduos saudáveis no escore total e nos domínios saúde e escolar.

Há uma escassez de estudos que investiguem o comprometimento da qualidade de vida em pacientes com BOPI. Porém, estudos com outras doenças obstrutivas pulmonares crônicas como a fibrose cística e a asma já demonstraram o comprometimento na QVRS das crianças.<sup>14</sup> Metanálise<sup>15</sup> recente analisou a qualidade de vida de pacientes pediátricos com asma comparados a controles saudáveis, mediante 15 estudos publicados entre 1994 e 2013. O estudo identificou diminuição nos escores de qualidade de vida das crianças com asma em relação aos controles, as médias dos doentes foram comparáveis com os nossos resultados em pacientes com BOPI.<sup>15</sup> A semelhança dos escores de QVRS entre os pacientes com BOPI e asma, apesar das diferenças na gravidade da doença, pode ser decorrente da amostra de crianças estudadas, a qual recebeu atenção interdisciplinar desde o diagnóstico da doença, o que pode ter contribuído para

**Tabela 2** Escore de qualidade de vida por domínio

Domínio	BOPI (n = 34)	Controle (n = 34)	Diferença (IC95%)	Valor-p
Saúde, média ± DP	72,36 ± 15,65	81,06 ± 16,48	-8,7 (-16,6 a -0,7)	0,031 <sup>a</sup>
Emocional, média ± DP	61,25 ± 22,10	68,52 ± 20,72	-7,2 (-17,8 a 3,2)	0,172
Social, média ± DP	80,46 ± 19,52	87,79 ± 17,32	-7,3 (-16,4 a 1,7)	0,113
Escolar, média ± DP	62,34 ± 20,27	72,94 ± 21,32	-10,5 (-20,8 a -0,35)	0,043 <sup>a</sup>
Psicossocial, média ± DP	70,85 ± 17,24	78,12 ± 16,27	-7,2 (-15,5 a 0,99)	0,083
Escore total, média ± DP	69,53 ± 14,99	78,02 ± 14,87	-8,4 (-15,8 a -1,14)	0,024 <sup>a</sup>

BOPI, bronquiolite obliterante pós-infecciosa; DP, desvio-padrão; IC95%, intervalo de confiança de 95% para a diferença. Teste t para amostras independentes.

<sup>a</sup> p < 0,05.

um maior controle dos fatores psicossociais relacionados à enfermidade.

Estudo multicêntrico feito na Argentina demonstrou uma diferença significativa nos valores relacionada à qualidade de vida no domínio escolar de pacientes com doenças crônicas confirmadas em relação às crianças saudáveis que, em sua grande maioria, tratava-se de crianças asmáticas.<sup>16</sup> O impacto da doença nas dimensões escola e saúde já foi comprovado até em pacientes com eventos infecciosos agudos.<sup>17</sup> Esses achados promovem a importância do olhar subjetivo desses pacientes nos diferentes domínios da saúde em relação ao impacto da doença. O estudo contínuo da qualidade de vida relacionada à saúde permite aos profissionais de diferentes áreas identificar quando é preciso intervir de maneira mais específica nesses aspectos da prática clínica.

A diferença mínima importante para o PedsQL em crianças com condições de saúde é de quatro pontos para cada domínio.<sup>18</sup> Os pontos de corte para o paciente saudável com menor, moderado e maior comprometimento também já foram estabelecidos. Na análise dos nossos resultados com os pontos de corte descritos, podemos inferir que na amostra estudada o comprometimento da QVRS foi moderado e que a diferença entre as médias dos grupos foi clinicamente significativa.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, o caráter transversal do estudo não permite fazer conclusões a respeito de uma relação causal entre a bronquiolite obliterante e menores escores de qualidade de vida. Outra limitação é que amostra de pacientes estudados foi por conveniência. Considerando a BOPI com uma doença rara e crônica, os resultados parecem ir ao encontro da hipótese do presente estudo. Esses dados permitem um primeiro diagnóstico da QVRS em pacientes com BOPI. As diferenças na qualidade de vida, entre os sujeitos com BOPI e os saudáveis, poderiam ser presumidas devido ao comprometimento da doença, visto que as demais características do grupo controle foram pareadas. Por fim, diante da proximidade da BOPI e da asma grave em relação aos sintomas e aos exames funcionais e de imagem, não podemos desconsiderar completamente a possibilidade de alguns pacientes terem as duas doenças, apesar de os pacientes terem iniciado o quadro clínico respiratório crônico depois do episódio agudo da BOPI.

Concluimos que os pacientes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa apresentam escores de qualidade de vida relacionada à saúde menores do que indivíduos saudáveis no escore total e nos domínios saúde e escolar. O

presente estudo reforça a importância da inclusão de uma ferramenta com caráter mais subjetivo e multidimensional na avaliação dos pacientes com bronquiolite obliterante.

## Financiamento

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) pelas bolsas de estudos dos pós-graduandos.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Wu P-Q, Li X, Jiang W-H, Yin G-Q, Lei A-H, Xiao Q, et al. Hypoxemia is an independent predictor of bronchiolitis obliterans following respiratory adenoviral infection in children. *Springerplus*. 2016;51:1622.
2. Castro-Rodriguez JA, Giubergia V, Fischer GB, Casta C, Sarria EE, Gonzalez R, et al. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: the South American contribution. *Acta Paediatr*. 2014;103:913-21.
3. Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SSM, et al. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:337-43.
4. Frohlich LF, Vieira PJ, Teixeira PJ, Silva FA, Ribeiro JP, Berton DC. Exercise capacity in adolescent and adult patients with post infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:911-8.
5. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:7:e4-27.
6. FDA. Adaptive design clinical trials for drugs and biologics. *Draft Guidance*. 2010:50.
7. Roisin RR. Chronic obstructive pulmonary disease updated 2010 global initiative for chronic obstructive lung disease. *Glob Initiat Chronic Obstr Lung Dis Inc*. 2016:1-94.
8. Roncada C, Mattiello R, Pitrez PM, Sarria EE. Specific instruments to assess quality of life in children and adolescents with asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:217-25.
9. Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, Silva M, Itamoto C, Cicconelli RM, et al. Quality of life of children and adolescents from

- São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory TM version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84:308–15.
10. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology STROBE statement: guidelines for reporting observational studies. *Prev Med Baltim*. 2007;454:247–51.
  11. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Pulmonary function in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Bras Pneumol*. 2010;36:453–9.
  12. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127:725–34.
  13. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M. The PedsQL TM 4.0 as a school population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Qual Life Res*. 2006;156:203–15.
  14. Silva N, Carona C, Crespo C, Canavarró MC. Quality of life in pediatric asthma patients and their parents: a meta-analysis on 20 years of research. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;153:499–519.
  15. Bodnar R, Kadar L, Szabo L, Hernadi M, Mikoczi M, Meszaros A. Health related quality of life of children with chronic respiratory conditions. *Adv Clin Exp Med*. 2015;243:487–95.
  16. Rivera C, Mamondi V, Lavin Fueyo J, Jouglard EF, Pogany L, Sánchez MC, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con y sin trastornos crónicos: estudio multicéntrico. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113:404–10.
  17. Jiang X, Sun L, Wang B, Yang X, Shang L, Zhang Y. Health-related quality of life among children with recurrent respiratory tract infections in Xi'an, China. *PLOS ONE*. 2013;82:e56945.
  18. Huang IC, Thompson LA, Chi YY, Knapp CA, Revicki DA, Seid M, et al. The linkage between pediatric quality of life and health conditions: establishing clinically meaningful cutoff scores for the PedsQL. *Value Health*. 2009;12:773–81.