

Importância da avaliação funcional respiratória em idade precoce

Importance of lung function testing in young children

Data de receção / Received in: 15/10/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 29/10/2009

Rev Port Imunoalergologia 2009; 17 (6): 489-505

João Antunes¹, Luís Miguel Borrego^{1,2}

¹ Serviço de Imunoalergologia / Immunology Department, Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

² Departamento de Imunologia / Immunology Department, Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Nova de Lisboa, Lisboa

RESUMO

As provas de função respiratória são instrumentos de quantificação objectiva do compromisso pulmonar utilizadas na confirmação diagnóstica, monitorização após terapêutica e avaliação do prognóstico de diversas patologias. Tem sido possível nos últimos anos a sua aplicação em crianças mais jovens, com benefícios evidentes, pela possibilidade de atempadamente monitorizar e alterar o curso natural de certas doenças. As provas de função respiratória no lactente e em idade pré-escolar revestem-se de particularidades metodológicas, tendo ocorrido recentemente um grande interesse da comunidade científica neste âmbito, com grandes progressos nesta área. Pretende-se no presente artigo enumerar as técnicas de função respiratória disponíveis em idade precoce, explicitando a sua fundamentação teórica, metodologia e aplicabilidade. Será dado particular destaque às técnicas mais inovadoras aplicadas no lactente – técnicas de compressão torácica rápida em volume corrente e volume aumentado, bem como em idade pré-escolar – pletismografia sem oclusão e espirometria animada. Embora as provas funcionais do lactente permaneçam no domínio da investigação, pela sua controversa aplicabilidade individual, as provas de função respiratória em idade pré-escolar são muito promissoras para o futuro.

Palavras-chave: Crianças em idade pré-escolar, lactentes, provas de função respiratória.

ABSTRACT

Lung function tests are useful tools to aid the diagnosis, follow-up after therapeutical intervention and prognosis of several diseases with lung compromise. It has been possible in recent years its application to younger children, with evident benefits for the possibility to follow-up and modify the natural course of certain diseases. Infant and preschool lung function tests have methodological peculiarities, with enormous progress in this field in recent years due to the interest of the scientific community in these tests. In this article will be explained the available techniques for lung function evaluation in younger children, highlighting for each technique the fundamentals, methodology and applicability. Particular emphasis will be made on the recent techniques for infants – tidal and raised-volume rapid thoraco-abdominal compression techniques- and preschoolers – plethysmography without occlusion and animated spirometry. Although the infant lung function tests remain reserved for research due to its controversial individual applicability, lung function tests in preschool age seem to be very promising in the future.

Key-words: *Infants, lung function tests, preschool children.*

As provas de função respiratória são instrumentos de confirmação diagnóstica e de monitorização da evolução, natural ou após intervenção terapêutica, de diversas patologias. Permitem a quantificação objectiva do compromisso pulmonar, tendo sido possível nos últimos anos a sua aplicação em crianças mais jovens, com benefícios evidentes, pela possibilidade de atempadamente monitorizar e alterar o curso natural de certas doenças¹.

Estes métodos têm sido úteis para o conhecimento fisiopatológico da fibrose quística, discinesia ciliar primária, sibilância recorrente e asma brônquica, entre outras. São também importantes para estabelecer o prognóstico de patologias diversas, como a doença crónica da prematuridade, doenças neuromusculares, alterações esqueléticas e avaliações pré e pós-cirurgia cardiotorácica ou quimioterapia².

A utilidade clínica destes exames depende da capacidade discriminativa entre crianças doentes e saudáveis e da sua reprodutibilidade em diferentes medições^{1,2}.

Apesar dos progressos inegáveis em anos recentes, estamos ainda distantes do teste ideal. Este deverá ser aplicável em diferentes grupos etários, de modo a permitir a sua utilização em estudos longitudinais, fácil de executar, seguro, aceitável para pais e crianças, reprodutível e sensível^{1,3,4}.

Pretende-se no presente artigo de revisão enumerar as técnicas de função respiratória disponíveis em idade precoce (lactente e idade pré-escolar) e explicitar a sua metodologia e aplicabilidade.

FUNÇÃO RESPIRATÓRIA NO LACTENTE

O lactente apresenta peculiaridades fisiológicas em relação às crianças mais velhas, uma vez que a parede torácica apresenta uma elevada *compliance*, com consequente diminuição da pressão transpulmonar⁵. Para tentar evitar as potenciais dificuldades impostas pela elevada *compliance* da parede torácica, verifica-se no lactente a elevação dinâmica do nível de final da expiração (*end expiratory level* – EEL), iniciando a inspiração antes de atingir a capacidade residual funcional (*functional residual capacity* – FRC), que traduz o volume de ar que fica no pulmão após uma expiração normal. Por outro lado, a diminuição da pressão de tracção elástica resulta numa tendência para a oclusão das pequenas vias aéreas periféricas no final da expiração, o que, em conjunto com o reduzido diâmetro das mesmas, se traduz numa elevada susceptibilidade destas crianças

para a obstrução das vias aéreas e sibilância, com compromisso do balanço ventilação-perfusão.

Por último, deve salientar-se que a resistência nasal é responsável por 50% da resistência total das vias aéreas, independentemente da faixa etária. No lactente, a resistência nasal reveste-se de particular importância, uma vez que a sua respiração é preferencialmente nasal, devendo este facto ser tido em conta na interpretação dos exames funcionais respiratórios³.

Efectuar provas de função respiratória em crianças com idade inferior a 2 anos implica cuidados especiais com postura, sedação, respiração^{6,7}, e, por fim, aspectos éticos, nomeadamente o consentimento informado por parte dos tutores legais. A avaliação da função respiratória tem que ser efectuada sob sedação (com hidrato de cloral), à excepção dos recém-nascidos, em que os exames se efectuam durante o sono natural. Todos os exames são efectuados sob monitorização da frequência cardíaca e da saturação de oxigénio por oximetria. As diferentes técnicas implicam a ausência de qualquer intercorrência infecciosa pelo menos 2-3 semanas previamente à avaliação funcional respiratória, a fim de garantir a fiabilidade dos resultados obtidos.

Estes exames têm uma duração média de 2 a 3 horas e são realizados com o lactente em decúbito dorsal, com a cabeça em posição mediana, extensão do pescoço e com máscara facial, de modo a assegurar a patência das vias aéreas⁸.

Nas crianças com idade inferior a 2 anos, é possível avaliar vários parâmetros funcionais, nomeadamente volume corrente, tempos expiratórios, *compliance* pulmonar, resistência total do sistema respiratório, resistência das vias aéreas e capacidade residual funcional (FRC). Podem também determinar-se os débitos máximos à FRC (em volume corrente) e os débitos após insuflação (em volume aumentado).

Estes dois últimos são efectuados com equipamento da técnica de compressão torácica rápida, utilizando um colete insuflável que se aplica no tórax da criança (desde a região axilar até à crista ilíaca), comprimindo-o momen-

taneamente no final da inspiração, de modo a mimetizar uma expiração forçada.

Por outro lado, será também possível utilizar técnicas de diluição de gases para determinação da FRC.

Refira-se por último a possível utilização de oscilometria, que não necessita de grande colaboração do doente, sendo realizada em respiração espontânea.

Medições em volume corrente

As medições em volume corrente (volume de ar mobilizado num ciclo respiratório: inspiração e expiração) permitem uma avaliação do padrão expiratório e inspiratório, constituindo um método quantitativo para avaliação funcional das vias aéreas inferiores⁹.

São analisados diversos parâmetros que podem traduzir a existência de obstrução das vias aéreas, como o prolongamento do tempo para atingir o débito expiratório máximo instantâneo obtido numa expiração (t_{PEF}), o prolongamento do tempo expiratório (t_E) e a razão entre eles (t_{PEF}/t_E).

Desde a década de 40 que surgem descrições sobre a possível utilidade clínica da avaliação dos parâmetros em volume corrente em crianças com asma e fibrose quística¹⁰.

Têm sido apresentados desde então, na literatura internacional, diversos estudos que documentam a importância destes parâmetros, particularmente a razão t_{PEF}/t_E , uma vez que esta reflecte indirectamente o calibre das vias aéreas. Esta razão é inferior nas crianças com displasia broncopulmonar¹¹, em crianças do sexo masculino que posteriormente desenvolveram quadros de sibilância recorrente^{12,13} e ainda em crianças expostas a tabagismo materno durante a gravidez, comparativamente com a obtida nos controlos saudáveis¹⁴.

Tem sido demonstrado que crianças assintomáticas com evidência de obstrução na curva débito-volume em volume corrente nos primeiros dias de vida têm uma maior incidência de asma aos 2 anos e aos 10 anos de idade^{15,16}. No entanto, deve reforçar-se o facto destas medições terem ocorrido em estudos epidemiológicos, com avaliação da função respiratória antes da ocorrência de qualquer

sintomatologia (pré-mórbida), durante o primeiro mês de vida, altura em que a modulação dos débitos expiratórios é mais pronunciada.

Dada a grande variabilidade intra e intersujeito destas medições, bem como a rápida mudança de padrão ventilatório, são necessárias várias medições de ciclos respiratórios em sono profundo para obter medições fiáveis.

Pletismografia

A pletismografia corporal é realizada no pletismógrafo *baby* (câmara fechada com controlo de condições de pressão e temperatura) também com a criança sob sedação.

As variações de pressão medidas na boca permitem calcular FRC, através lei de Boyle-Marriotte que postula que a temperatura constante, para um determinado gás, o produto da pressão pelo volume permanece constante, à mesma temperatura.

Durante o exame e com a criança em respiração espontânea e regular, procede-se ao encerramento da válvula do pneumotacógrafo utilizando um controlo remoto. A criança tenta respirar contra a válvula fechada, comprimindo o gás intratorácico. É assumido que nestas circunstâncias a pressão na boca reflectirá a pressão alveolar. Assim, a medição das diferenças de pressão e volume alveolar permitem calcular FRC e, relacionando diferenças de volume alveolar e débito respiratório após abertura da válvula, será possível calcular a resistência das vias aéreas (R_{aw}). A FRC é o único volume passível de ser medido com exactidão antes dos 3 anos de idade¹⁷.

A avaliação combinada de FRC por técnica de diluição de gases (para ar mobilizado apenas) e pletismografia (para todo o ar intrapulmonar) permite averiguar a existência de ar encarcerado – fenómeno de *air trapping*^{18,19}.

Enquanto a pletismografia sobrestima a FRC ao medir todo o ar dentro do pulmão, as técnicas de diluição de gases só medem o ar mobilizado, subestimando assim a existência de ar encarcerado pela obstrução (conceito de *air trapping*). Quando comparada com as técnicas de diluição de gases, a pletismografia permite múltiplas manobras

em poucos minutos e apresenta ainda a possibilidade de, apenas com ligeiras adaptações no equipamento utilizado, medir simultaneamente a resistência das vias aéreas²⁰.

Após a publicação, em 2001, de recomendações da ATS/ERS sobre equipamento e metodologia da pletismografia em lactentes, verificou-se o surgimento de uma nova geração de pletismógrafos (ex.: pletismógrafo *baby*)³. Apesar da standardização metodológica, a utilização desta técnica na rotina clínica está ainda condicionada pela indisponibilidade de valores de referência apropriados. Trabalhos recentes sugerem a necessidade de novas equações para os novos equipamentos desenvolvidos, de modo a evitar interpretações incorrectas dos dados²¹.

Técnicas de compressão torácica rápida

Os débitos expiratórios são avaliados por técnica de compressão torácica rápida em volume corrente (RTC) ou em volume aumentado (RVRTC).

A técnica de compressão rápida torácica foi o primeiro método não invasivo utilizado em lactentes saudáveis e com doença pulmonar. Esta técnica pretende avaliar a função das vias aéreas estudando limitações do débito expiratório. É considerada uma medição do débito expiratório parcial, uma vez que todos os registos são efectuados em volume corrente.

Consiste na aplicação de pressões crescentes no colete (2-12 Kpa), através da insuflação de um saco distensível que se encontra no seu interior, até se obterem curvas débito-volume parciais (RTC) em que se evidencia a ocorrência de limitação do débito expiratório. Assim, é possível calcular o débito máximo à FRC ($V'_{max_{FRC}}$), que reflecte a função das vias aéreas inferiores²²⁻²⁴ nos locais a montante da obstrução²⁵ (Figura 1).

Nos estudos iniciais desta técnica foi documentada a existência de uma grande variabilidade intra e intersujeito nas medições do $V'_{max_{FRC}}$ ^{23,26-28}, sendo desde então recomendado nas orientações internacionais a análise atenta das curvas débito-volume obtidas de modo a aumentar a sensibilidade das mesmas, em detrimento da análise isolada dos valores de $V'_{max_{FRC}}$ ²⁹.



Figura 1. Técnica de compressão torácica

Le Souëf e colaboradores²⁹ descreveram a existência de curvas convexas em crianças saudáveis e curvas côncavas em lactentes com patologia respiratória obstrutiva. Para além disso, os lactentes com limitação do débito expiratório, em que a aplicação de pressões crescentes de compressão torácica não conduzem ao aumento do débito, têm uma doença das vias aéreas de maior gravidade do que aqueles que não apresentam esta limitação.

Esta técnica foi posteriormente normalizada pela *task force* conjunta da *American Thoracic Society* (ATS) e *European Respiratory Society* (ERS)³, o que permite a comparação de resultados entre centros diferentes.

Uma das grandes limitações desta técnica reside no facto dos débitos expiratórios forçados serem obtidos à FRC, que é variável de acordo com o padrão de volume corrente, padrão de sono e com a obstrução das vias aéreas^{29,30}. Este facto condiciona significativamente a variabilidade do $V'_{\max\text{FRC}}$ intra e intersujeito, com coeficientes de variação de 15 e 50%, respectivamente^{31,32}, sendo este problema ultrapassado com a técnica de compressão rápida torácica em volumes aumentado, que será descrita posteriormente.

Tem sido demonstrada uma diminuição da $V'_{\max\text{FRC}}$ em crianças com sibilância recorrente^{4,33,34}, bronquiolite³⁵ e traqueomalacia³⁶. Alguns estudos demonstraram ainda diminuição da função pulmonar em crianças com fibrose

quística, mesmo na ausência de infecções respiratórias reconhecidas clinicamente³⁷, com recuperação durante a infância^{38,39}, o que pode ter implicações fulcrais na instituição de terapêutica precoce.

Tem vindo a ser documentado por diversos estudos que a diminuição da função pulmonar pré-mórbida está associada a um maior risco de sibilância nos primeiros anos de vida^{15,40,41}. Por outro lado, a função pulmonar mantém-se constante durante a infância^{42,43}, idade escolar^{44,45} e idade adulta^{46,47}, verificando-se que as crianças com menor função respiratória desde a idade precoce permanecem com valores reduzidos até à idade adulta. Realce-se no entanto que a associação entre padrões de função respiratória e os fenótipos de sibilância permanece por esclarecer. No estudo de Tucson⁴⁸ foi documentada uma associação entre a redução dos valores do débito máximo à capacidade residual funcional ($V'_{\max\text{FRC}}$), através da técnica de compressão rápida torácica em volume corrente (RTC) durante as primeiras semanas de vida e previamente a qualquer sintomatologia respiratória e a sibilância transitória, mas não com a sibilância persistente. Do mesmo modo, Wilson e colaboradores⁴⁹ não documentaram qualquer associação entre sibilância após os 4 anos de idade e a redução do $V'_{\max\text{FRC}}$ às 4 semanas de vida. Em oposição a estes resultados, o grupo de Perth⁴⁵ encontrou uma associação entre sibilância persistente aos 11 anos e a redução pré-mórbida dos valores de $V'_{\max\text{FRC}}$ no 1.º mês de vida. Noutro estudo foi documentado que as crianças com sibilância transitória tinham menores valores de $V'_{\max\text{FRC}}$ aos 17 meses do que as crianças com sibilância persistente⁵⁰. Um grupo de investigadores noruegueses tem inclusivamente demonstrado que as crianças com evidência de limitação do débito na curva débito-volume em volume corrente nos primeiros dias de vida têm maior risco de asma brônquica mais tarde na vida¹⁶.

Técnica de compressão torácica rápida em volume aumentado (RVRTC)

Para se obter uma curva débito-volume completa (RVRTC), mimetizando uma espirometria, é necessário proceder a 2-3 manobras de insuflação, no final da expiração, previa-



Figura 2. Técnica de compressão torácica rápida em volume aumentado

mente à compressão torácica. Estas insuflações são efectuadas pelo operador, através da oclusão das vias aéreas, com um tubo em T ligado a um ventilador *Neopuff*, calibrado para a aplicação de uma pressão de 30 cm de água (Figura 2).

A compressão torácica é comandada pelo operador, ao contrário da técnica RTC, em que esse processo é automático, sendo efectuada no final das manobras de oclusão das vias aéreas (final da inspiração). Nesta, a pressão aplicada no colete corresponde àquela em que se obteve o débito máximo à FRC ($V'_{\max FRC}$).

Deste modo, é possível produzir curvas débito-volume parciais em volume corrente (RTC- $V'_{\max FRC}$) e em volume aumentado (RVRTC)²⁴.

Durante os últimos anos vários investigadores têm demonstrado que a técnica de compressão torácica em volume aumentado é mais sensível do que a técnica de compressão torácica em volume corrente, para a distinção entre crianças com doença respiratória e crianças saudáveis⁵¹⁻⁵⁴. A técnica de compressão torácica em volume aumentado tem sido utilizada para o estudo de crianças com sibilância recorrente^{54,55} e para crianças saudáveis para avaliação da resposta a broncodilatador⁵⁶, mas nenhum estudo pretendeu avaliar a função respiratória em crianças sibilantes em função do risco clínico para asma.

Num estudo recente de Borrego LM e colaboradores¹⁷, foi demonstrada a existência de um compromisso da função

pulmonar em crianças dos 8 aos 20 meses com sibilância recorrente, em período assintomático, sem qualquer terapêutica anti-inflamatória prévia (corticosteróides inalados ou antileucotrienos), verificando-se redução significativa dos débitos e volumes expiratórios forçados, por RVRTC, relativamente ao grupo-controlo, mas sem diferença relativamente a $V'_{\max FRC}$ ou outras variáveis medidas em volume corrente. Verificou-se também que, entre as crianças sibilantes, aquelas que apresentavam elevado risco de asma, segundo o índice clínico de Castro-Rodriguez⁵⁷, apresentavam valores mais baixos de FVC e FEF₂₅₋₇₅ em relação às restantes crianças, sendo os únicos parâmetros que permitiam distinguir os subgrupos de crianças sibilantes de alto risco e baixo risco de asma, de acordo com o índice referido.

Llapur e colaboradores⁵⁸ também documentaram uma redução de débitos expiratórios e volumes na técnica de compressão torácica em volume aumentado em crianças com sibilância recorrente, em período assintomático, quando comparados com um grupo-controlo.

Embora a aplicabilidade individual destas avaliações seja controversa, poderá constituir um patamar de investigação futura neste domínio que possa comprovar a sua utilidade clínica para a avaliação da criança com sibilância recorrente.

Investigações futuras no âmbito da função respiratória em idades tão precoces são indispensáveis. A utilização conjunta de critérios de mecânica ventilatória, sintomas clínicos e factores de risco será seguramente decisiva na abordagem diagnóstica e terapêutica destas crianças.

Técnicas de oclusão

Os métodos de oclusão são simples e rápidos, utilizando uma máscara facial, uma válvula de encerramento electrónico e um pneumotacógrafo.

Permitem medições da mecânica ventilatória passiva, baseando-se no facto de que o reflexo de insuflação de Hering-Breuer está presente em lactentes até pelo menos ao ano de idade, sendo desencadeado durante oclusões breves das vias aéreas⁵⁹.

A técnica de oclusões múltiplas (*multiple occlusion test* – MOT) e a técnica da respiração única (*single-breath test* –

SBT) são actualmente as mais usadas, podendo ser aplicadas a lactentes em respiração espontânea ou entubados^{60,61}.

Embora alguns estudos tenham sugerido que a mecânica ventilatória pode ter valor preditivo na doença crónica da prematuridade^{62,63}, estes factos não foram comprovados em estudos randomizados⁶⁴.

Oscilometria

A oscilometria é realizada em respiração espontânea, sem necessidade de colaboração. Consiste na aplicação de frequências crescentes ao sistema respiratório através de um microfone com máscara e permite determinar a impedância do sistema respiratório (Zrs)⁶⁵⁻⁶⁹.

A impedância compreende dois componentes distintos: a resistência respiratória (Rrs), que genericamente corresponde à resistência das vias aéreas; e a reactância respiratória (Xrs), que compreende às propriedades elásticas e à inércia dos tecidos⁷⁰.

Existe contudo alguma controvérsia sobre o facto de medir a resistência total do sistema respiratório ou a resistência das vias aéreas, podendo o alvo do estudo variar em função das frequências aplicadas⁷¹⁻⁷⁴.

De facto, a aplicação de baixas frequências (1-2Hz)⁷¹ reflecte o comportamento do parênquima pulmonar, enquanto as altas frequências (> 5-10Hz)^{72,73} reflectem as vias de condução. Para alguns autores, a aplicação de frequências muito altas (>100Hz) pode traduzir a mecânica da parede das vias aéreas e a resistência das pequenas vias aéreas, o que seria particularmente útil na avaliação de crianças com sibilância^{74,75}.

Técnicas de diluição de gases

As técnicas de diluição de gases (lavagem de azoto, diluição de hélio e lavagem por múltiplas respirações com mistura de gases inertes, denominada *multiple breath washout* – MBW) permitem determinar a FRC⁷⁶⁻⁸¹. O processo de mistura de gases pulmonares em cada ciclo respiratório é essencial no processo de ventilação alveolar. Depende da arquitectura pulmonar, sobretudo a nível das pequenas vias aéreas, do padrão de resistência das vias

aéreas e da *compliance* pulmonar pela influência destes parâmetros na distribuição da ventilação. A técnica de MBW tem-se revelado muito sensível na avaliação das pequenas vias aéreas.

De forma resumida, a MBW compreende duas fases. Na primeira (*wash in*), é inalada uma mistura gasosa com percentagem preestabelecida de gás inerte conhecido (N₂, Ar, He ou SF₆) até se atingir um estado de equilíbrio. A segunda fase consiste na eliminação progressiva do gás não residente até 1/40 da concentração inicial. Este método baseia-se na avaliação do índice de *clearance* pulmonar (*lung clearance index* – LCI). Desequilíbrios na ventilação pulmonar com atrasos de *wash out* do gás inerte em zonas mal ventiladas (devido a patologia difusa das pequenas vias ou compromisso focal de vias de maior calibre) traduzem-se assim por alteração do LCI.

A técnica de MBW é mais sensível do que as técnicas de compressão torácica na detecção de anomalias precoces da função pulmonar em crianças com fibrose quística⁸². As técnicas de diluição de gases têm ainda a grande vantagem de o equipamento ser portátil, podendo ser aplicadas em unidades de cuidados intensivos^{6,8}.

FUNÇÃO RESPIRATÓRIA EM IDADE PRÉ-ESCOLAR

A idade pré-escolar corresponde ao intervalo entre os 2 e os 6 anos⁸³ e constitui um dos maiores desafios em termos de avaliação funcional respiratória. É considerada por muitos como a “idade das trevas” por serem crianças demasiado “crescidas” para sedação e novas demais para respeitarem os critérios estabelecidos para adultos⁴. Nos últimos anos têm surgido novas metodologias destinadas ao estudo da função pulmonar neste grupo etário, com resultados encorajadores.

São várias as técnicas disponíveis, nomeadamente ple-tismografia sem oclusão⁸⁴⁻⁸⁶, espirometria animada^{84,87,88}, técnica de interrupção^{85,89-92}, oscilometria^{85,89,93,94}, técnicas de diluição de gases (diluição de hélio, espectrofotometria de massa)⁹⁵⁻⁹⁷ e técnicas em volume corrente.

De entre as várias técnicas, poderíamos perguntar-nos qual a mais apropriada a este grupo etário. Todavia, a resposta não será jamais linear e depende do propósito clínico ou do tipo de investigação a que se destina o teste.

No presente artigo iremos abordar, com particular destaque, as provas de função respiratória mais bem documentadas nesta faixa etária, que são a espirometria animada^{98,99} e a avaliação da resistência específica das vias aéreas por pletismografia corporal sem oclusão^{100,101}.

Pletismografia sem oclusão

Em crianças mais velhas e adultos, a pletismografia constitui um método não invasivo, realizado em volume corrente, que permite a medição de volumes pulmonares estáticos e resistências, requerendo apenas a colaboração passiva do doente. O cálculo dos volumes pulmonares requer o encerramento da válvula do pneumotacógrafo, a fim de permitir o equilíbrio de pressões em todo o sistema respiratório. O postulado teórico baseia-se na lei de Boyle-Marriotte, já enunciada.

A criança em idade pré-escolar não tolera o encerramento da válvula e retira a boca da peça bucal, pelo que não é possível nesta faixa etária determinar volumes pulmonares estáticos. Nesta faixa etária é contudo possível avaliar a resistência específica das vias aéreas (sRaw), em volume corrente e sem oclusão, conforme sugerido por Dab e outros investigadores¹⁰²⁻¹⁰⁴.

A sRaw pode ser obtida sem necessidade de oclusão, pela relação entre a variação de volume no pletismógrafo e o débito (obtido pelo pneumotacógrafo)^{102,105}:

$$sRaw = (\Delta V_{pletism} / \Delta F) \times P_{amb}$$

Num estudo prospectivo com 4 anos de duração, em 129 crianças com três ou mais episódios de sibilância antes dos 2 anos, verificou-se que os sibilantes persistentes apresentavam níveis mais elevados de sRaw do que os transitórios⁵⁰. Num outro estudo prospectivo, concluiu-se que crianças com pelo menos um episódio de sibilância apresentavam valores de sRaw superiores relativamente a crianças saudáveis¹⁰⁶. Os mesmos autores detectaram di-

ferenças significativas no grupo sem doença, em função da presença de factores de risco ou atopia¹⁰⁶.

Existem contudo estudos contraditórios, segundo os quais sRaw não permite diferenciar crianças com asma, tosse crónica ou sibilância e crianças saudáveis, nos dois primeiros anos de vida¹⁰⁷.

Caso a criança recuse permanecer sozinha no interior da cabina, pode permitir-se a entrada simultânea de um acompanhante adulto. A avaliação de sRaw por este método é fidedigna e comparável à sRaw com a criança sozinha¹⁰⁸. A técnica pressupõe que o adulto acompanhante permaneça em apneia durante as medições^{106,107} ou que mantenha expirações lentas e constantes, por um período de 20 segundos. A utilização de pinças nasais é recomendada¹.

A exequibilidade da técnica depende naturalmente da idade, com uma taxa de sucesso que ronda 75%¹. Cerca de 80% das crianças estudadas entre os 2-7 anos, assim como 57 e 65% das crianças com 2 e 3 anos, respectivamente, conseguiram realizar as manobras com sucesso¹⁰⁵. A medição da resistência específica das vias aéreas pressupõe que a criança respire regularmente, com uma frequência respiratória entre 30 e 45 ciclos por minuto, com as mãos apoiadas nas bochechas (Figura 3).

As curvas obtidas têm de ser semelhantes, em tamanho e forma, e sem artefactos, registando-se usualmente três sequências de dez medições.



Figura 3. Pletismografia em idade pré-escolar

Nas crianças asmáticas torna-se particularmente útil a avaliação da resposta ao broncodilatador inalado. Este é um assunto em actual debate nesta faixa etária, existindo ainda poucos estudos. Na avaliação da resposta ao broncodilatador, em crianças entre os 2 e os 5 anos, foi possível, através da determinação das Raw por pletismografia corporal sem oclusão, comprovar uma melhoria significativa nas crianças asmáticas, em comparação com um grupo-controlo⁸⁹. Foi proposto um *cut-off* de 25% para critério de positividade, embora seja fundamental a execução de mais estudos¹⁰⁹.

Quanto à resposta ao broncodilatador por espirometria animada, Dundas e colaboradores¹¹⁰ propuseram um *cut-off* de 9% para o FEV₁ em crianças asmáticas dos 5 aos 10 anos.

Existe a necessidade urgente da realização de estudos que comprovem a reprodutibilidade das técnicas de espirometria animada e da avaliação da sRaw por pletismografia sem oclusão, bem como a validação da prova de broncodilatação, em idade pré-escolar.

Espirometria animada

A espirometria é o método mais difundido para estudo da função pulmonar em todo o mundo. A realização de espirometria requer uma manobra de inspiração má-

xima até se atingir a capacidade pulmonar total (TLC), seguida de uma manobra expiratória forçada até se alcançar o volume residual (RV).

Os primeiros passos com vista à normalização dos procedimentos técnicos foram direccionados para o adulto. Surgiram assim as primeiras recomendações da *American Thoracic Society* (ATS) e da *European Respiratory Society* (ERS), quanto a critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade^{87,111}.

A espirometria necessita de uma colaboração do doente, o que é muito difícil na criança em idade pré-escolar, requerendo uma motivação por reforço positivo, com tentativa e erro, através da utilização de *software* com desenhos animados (Figuras 4 e 5).

Os primeiros estudos conduzidos por Kanengiser e Dozer⁸⁷, com o objectivo de avaliar as curvas obtidas em crianças entre os 3 e os 5 anos, utilizando os critérios ATS, vieram alertar para a necessidade de diferentes critérios de avaliação em idade pré-escolar. No referido trabalho, apenas 30% das manobras realizadas cumpriam os critérios de aceitabilidade propostos para o adulto e apenas acima dos 5 anos.

Mariostica e colaboradores¹¹² estudaram 38 crianças em idade pré-escolar com fibrose quística, comprovando



Figura 4. Software utilizado em espirometria animada



Figura 5. Software utilizado em espirometria animada

a fiabilidade do método, bem como a sua exequibilidade em 87% das crianças. No entanto, Zapletal⁸⁴ estudou 173 crianças saudáveis, obtendo apenas 62% de sucesso em espirometria no mesmo grupo etário dos estudos anteriores, cumprindo os critérios ATS.

Crenesse e colaboradores⁸⁸ estudaram retrospectivamente 473 crianças entre os 3 e os 5 anos, referenciadas ao laboratório de função respiratória por quadros de dificuldade respiratória, das quais 355 (75%) tinham pelo menos uma manobra expiratória aceitável. Destas crianças, 55% cumpriam os critérios ATS e 21% tinham manobras expiratórias com duração inferior a 1 segundo. Refira-se

ainda que a capacidade de obter manobras com duração superior a 1 segundo aumentava com a idade da criança, reportando-se neste ponto índices de sucesso crescentes em consonância com a faixa etária. Com base nestes resultados, os autores concluíram que a medição de $FEV_{0,5}$ e $FEV_{0,75}$ seriam mais apropriados para esta faixa etária.

Em 2001, Arets e colaboradores¹¹³ concluíram que apenas 15% das crianças conseguiam manter expiração forçada durante mais de 6 segundos (critério da ATS/ERS para crianças mais velhas e adultos). No estudo de Vilozi¹¹⁴, foram estudadas 112 crianças saudáveis em idade pré-escolar, obtendo-se uma taxa de sucesso de 70%, pelos critérios da ATS, com a utilização de espirometria animada.

No mesmo ano, Eigen e colaboradores¹¹⁵ reportaram 82% de sucesso nas curvas débito-volume de 259 crianças saudáveis, de raça caucasiana e em idade pré-escolar, desde que fossem utilizadas diferentes metodologias de aceitabilidade.

Em 2002, Nystad¹¹⁶ estudou 652 crianças dos 3-6 anos, em vários infantários da cidade de Oslo, concluindo que 10% não conseguiam manobras expiratórias com duração de 1 segundo, particularmente as mais novas. Este autor recomenda o registo de $FEV_{0,5}$ e $FEV_{0,75}$, para além do FEV_1 , em todas as crianças com idade inferior a 6 anos.

Efectivamente, a criança mais jovem não consegue realizar uma expiração prolongada, verificando-se inclusivamente que, em muitos casos, só se consegue reportar o volume expirado em 0,5 e 0,75 segundos ($FEV_{0,5}$; $FEV_{0,75}$) e não em 1 segundo (FEV_1).

A selecção de critérios específicos para idade pré-escolar permitiu realizar com êxito manobras de espirometria animada nesta faixa etária. Os trabalhos referidos de Eigen¹¹⁵, Nystad¹¹⁶ e Zapletal⁸⁴ permitiram comprovar a exequibilidade da realização de espirometria em idade pré-escolar em crianças saudáveis, bem como a publicação das primeiras equações de referência para volumes e débitos expiratórios, nesta faixa etária. Eigen e colaboradores¹¹⁵ publicaram as equações de referência para FEV_1 , FVC, FEF_{25-75} e PEF, enquanto Nystad e colaboradores¹¹⁶ publicaram a equação para $FEV_{0,5}$.

Assim, existem hoje equações de referência publicadas para os parâmetros de volumes e débitos, obtidas a partir de estudos multicêntricos envolvendo mais de 1000 crianças saudáveis.

Em 2004, Aurora e colaboradores¹¹⁷ estudaram 89 crianças, saudáveis e com fibrose quística, com média etária de 4 anos, reportando 75%, 67% e 59% de sucesso, respectivamente, para $FEV_{0,5}$, $FEV_{0,75}$ e FEV_1 , aceites pela utilização de novos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade, distintos dos utilizados em crianças mais velhas.

São usualmente registadas um máximo de vinte manobras expiratórias, cumprindo critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade específicos para idade pré-escolar. Nos critérios de aceitabilidade apenas são aceites manobras sem artefactos na inspecção visual (tosse, encerramento da glote, manobras de valsalva), atingindo o PEF e com um volume de extrapolação (Vbe) inferior a 80 mL¹¹⁷. Nos critérios de reprodutibilidade apenas são aceites curvas cujos valores obtidos FVC e para $FEV_{0,5}$ não distem entre si mais do que 10%¹.

Recentemente, foram publicadas as *guidelines* da ATS/ERS para este grupo etário¹, sendo enfatizada a importância da utilização de incentivos por jogos de computador, com objectivo ajustável, permitindo sempre à criança atingir o objectivo proposto, num ambiente amigável e com técnicos especializados (Figuras 6 e 7).



Figura 6. Espirometria em idade pré-escolar

A utilização de pinças nasais é internacionalmente recomendada, mas não é indispensável à execução técnica. Num estudo de Chavasse e colaboradores¹¹⁸, com 62 crianças (32 com asma e 30 com fibrose quística), verificou-se não haver diferenças significativas de FEV_1 ou FVC com ou sem utilização de pinças nasais. O trabalho não incluiu crianças em idade pré-escolar, mas apenas crianças acima dos 7 anos (mediana 11,4 anos). Refira-se no entanto que preferencialmente devem ser utilizadas pinças nasais, particularmente em trabalhos de investigação, e que, nos casos em que o seu uso não for possível por falta de cooperação da criança, todas as medições futuras devem ser efectuadas nas mesmas condições.

Num estudo de Borrego LM e colaboradores¹⁷, foram estudadas 53 crianças em idade pré-escolar, com quadros de tosse crónica ou queixas de esforço, tendo sido obtida uma taxa de sucesso de 85% na avaliação funcional respiratória por espirometria animada, utilizando os critérios adaptados referidos para esta faixa etária. Os autores referem ainda que, em 25% dos casos, apenas foi possível reportar $FEV_{0,5}$.

Apesar dos vários estudos que comprovam a utilidade da utilização da espirometria animada em crianças asmáticas em idade pré-escolar, são ainda necessários mais estudos que comprovem a utilidade e a reprodutibilidade desta técnica.



Figura 7. Espirometria em idade pré-escolar

Técnica de interrupção

O princípio da técnica de interrupção baseia-se no rápido equilíbrio entre pressão alveolar e pressão medida na boca durante interrupção súbita do débito¹¹⁹. Este equilíbrio reflecte a tracção elástica estática do sistema respiratório³⁵. As diferenças de pressão medidas na boca durante a oclusão das vias aéreas no final da inspiração permitem o cálculo da resistência do sistema respiratório (Rrs)¹²⁰. A resistência total aferida pela técnica de interrupção (Rint) compreende a resistência das vias aéreas, parênquima pulmonar e parede torácica. Sabemos hoje que a medição de Rint é útil na avaliação de Rrs, permitindo diferenciar grupos de crianças doentes e saudáveis. Contudo, crianças saudáveis podem apresentar valores anómalos, e vice-versa, limitando a sua utilização na prática diária.

O seu uso está já internacionalmente difundido em vários laboratórios de exploração funcional respiratória em idade pré-escolar, devido à facilidade de execução, reprodutibilidade e boa correlação com técnicas consideradas *goldstandard*.

As manobras devem ser executadas com a criança sentada, com apoio das “bochechas” e com pinças nasais. É possível utilizar peça bucal ou máscara facial, devendo apenas ter em consideração que os valores de Rint obtidos com máscara são 7-10% superiores. A utilização de máscara é geralmente preferida pelas crianças, mas também mais demorada¹²¹.

A resposta broncodilatadora pode também ser avaliada por técnica de interrupção, conforme documentado em vários estudos^{122,123}. Todavia, o valor de *cut-off* continua ainda por definir. Da mesma forma, alguns autores procuraram aplicar esta técnica em provas de provocação com metacolina e provas de esforço, em idade pré-escolar. No primeiro caso os resultados foram pouco encorajadores, sobretudo quando comparados com a pletismografia¹²⁴. Em provas de esforço, e quando comparado com espirometria animada, a sensibilidade e a especificidade da técnica de interrupção revelaram-se promissoras¹²⁵.

Quanto aos valores de referência, existem já dados disponíveis para esta faixa etária; contudo, as diferenças

metodológicas entre laboratórios impõem fragilidades óbvias^{90,91}. Mais estudos serão por isso necessários, de modo a permitir a standardização da técnica.

Oscilometria

A oscilometria, ou técnica de oscilação forçada (*forced oscillation technique* – FOT) constitui uma técnica simples em volume corrente, não invasiva, sem necessidade de colaboração activa e de fácil execução em idade pré-escolar. As taxas de sucesso variam entre 80-100% em crianças clinicamente estáveis/saudáveis e entre 20-80% em crianças entre os 3 e 5 anos, em serviço de urgência, com doença respiratória aguda^{1,94}.

Consiste na aplicação de uma onda de pressão externa na boca, através de um pneumotacógrafo com máscara facial ou peça bucal e pinças nasais e permite calcular a impedância do sistema respiratório (Zrs), conforme explicado anteriormente.

Durante o procedimento, as “bochechas” e o pavimento bucal devem ser estabilizados pelas mãos, de modo a minimizar a resposta mecânica das vias aéreas superiores à pressão transmitida pelo aparelho.

Alguns estudos demonstram aumento significativo de Rrs em crianças asmáticas relativamente a controlos saudáveis⁹⁵. A resposta broncodilatadora e a prova de estimulação com metacolina aferida por oscilometria são possíveis e apresentam elevada concordância com resultados obtidos por espirometria animada e pletismografia⁶⁵. A avaliação de Rrs por FOT é também semelhante à avaliação por técnica de interrupção (Rint).

Trata-se de uma técnica não invasiva, particularmente útil na avaliação intraindividual, sobretudo em provas de broncodilatação, mas com reduzida capacidade diagnóstica.

Técnicas de diluição de gases

As técnicas de diluição de gases são realizadas em volume corrente e requerem apenas colaboração passiva do doente, sendo por isso realizadas em qualquer grupo etário⁷⁶⁻⁸¹.

Esta técnica assume particular relevo na avaliação das pequenas vias aéreas no estudo de crianças com fibrose

quística ou bronquiolite obliterante. Convém referir que as técnicas convencionais de exploração respiratória, nomeadamente a espirometria, avaliam apenas as vias aéreas condutoras e não conseguem detectar alterações patológicas existentes a nível mais periférico – “zona silenciosa”.

As técnicas mais difundidas são a lavagem de azoto, diluição de hélio e lavagem por múltiplas respirações com mistura de gases inertes, denominada *multiple breath washout* – MBW. Além destas existem ainda a tomografia de impedância eléctrica e a deposição por aerossol.

Até à data, são poucos os aparelhos comercialmente disponíveis para idade pré-escolar e não dispomos ainda de estudos relevantes sobre a importância destas técnicas para avaliação de crianças com asma brônquica.

Medições em volume corrente

As técnicas em volume corrente baseiam-se largamente no conhecimento adquirido a partir da experiência em lactentes¹²⁶. As manobras são realizadas preferencialmente com o doente vigil e sentado, em ventilação espontânea, sem necessidade de manobras forçadas ou de interrupção¹²⁷.

Os dados disponíveis sobre as técnicas referidas são no entanto escassos. Os critérios de aceitabilidade continuam ainda por definir, não estando disponíveis valores de referência e subsistindo dúvidas quanto à sua utilidade clínica, nomeadamente sobre sensibilidade no diagnóstico de obstrução das pequenas vias aéreas^{9,128}. Desta forma, a utilização destas técnicas na prática clínica deverá aguardar novos estudos que reforcem o seu interesse.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exploração funcional respiratória em lactentes e crianças em idade pré-escolar tem tido grandes progressos nos últimos anos. As provas de função respiratória são instrumentos de quantificação objectiva do compromisso pulmonar, tendo sido possível nos últimos anos a sua aplicação em crianças mais jovens, com benefícios evidentes

pela possibilidade de atempadamente monitorizar e alterar o curso natural de certas doenças.

Contudo, continuam a ser necessários mais estudos para correcta estandardização dos procedimentos técnicos e equipamentos utilizados. A variabilidade interocasião e intersujeito constituem também um importante desafio em projectos futuros, assim como a determinação de valores de referência apropriados, de modo a aumentar a acuidade diagnóstica destas técnicas.

Por fim, um esforço deverá ser feito em torno da normalização dos resultados. Em idades precoces, a relação entre valores obtidos e valores de referência deve ser expressa em *z-scores* (variável adimensional que corresponde aos desvio-padrão da diferença entre uma observação e a média, obtendo-se subtraindo a média populacional ao score individual e dividindo pelo desvio padrão – aplicável a distribuições normais, também designadas *Z*). São considerados normais valores de *z-scores* entre -2 e +2, que correspondem ao P_3 e ao P_{97} , respectivamente.

A avaliação funcional respiratória no lactente torna-se particularmente difícil pela sua morosidade e pela necessidade de equipamento oneroso e especializado, bem como pela necessidade de sedação. Por outro lado, reveste-se de alguma controvérsia quanto à sua aplicabilidade individual, sendo por enquanto reservada ao domínio da investigação. A avaliação funcional respiratória em idade pré-escolar tem vindo a revelar-se muito promissora pela sua exequibilidade, prevendo-se no futuro próximo a validação das técnicas pela aferição da sua reprodutibilidade e a sua aplicação na prática clínica diária.

REFERÊNCIAS

1. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society working group on infant and young children pulmonary function testing. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1304-45.
2. Stocks J. Clinical implications of pulmonary function testing in preschool children. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:26-9.

3. Sly PD, Tepper R, Henschen M, Gappa M, Stocks J. Tidal forced expirations. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2000; 16:741-8.
4. Borrego LM, Leiria-Pinto P, Neuparth N, Rosado-Pinto J. Função respiratória na criança em idade pré-escolar. *Rev Port Imunoalergologia* 2004;12:365-72.
5. Helms P, Beardsmore CS, Stocks J. Absolute intraesophageal pressure at functional residual capacity in frequency. *J Appl Physiol* 1981;51:270-5.
6. Frey U, Stocks J, Coates A, Sly P, Bates J, on behalf of the ERS/ATS Task Force. On standards for infant respiratory function testing. Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2000; 16: 729-38.
7. Stocks J, Hislop A. Structure and function of the respiratory system: Development aspects and their relevance to aerosol therapy. *In: Bisgaard H, O'Callaghan C, Smaldone A (Eds.). Drug Delivery to the lung.* New York: Marcel Dekker Inc. 2001:47-104.
8. Gaultier C, Fletcher ME, Beardsmore C, England S, Motoyama E. Respiratory function measurements in infants: measurement conditions. Working Group of the European Respiratory Society and the American Thoracic Society. *Eur Respir J* 1995; 8:1057-66.
9. Morris MJ, Lane DJ. Tidal expiratory flow patterns in airflow obstruction. *Thorax* 1981;36:135-42.
10. Kaye R, Whittenberger JL, Silverman L. Respiratory air flow patterns in children. *Am J Dis Child* 1949;77:625-41.
11. Clarke JR, Aston H, Silverman M. Evaluation of a tidal expiratory flow index in healthy and diseased infants. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17:285-90.
12. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319:1112-7.
13. Adler A, Tager IB, Brown RW, Ngo L, Hanrahan JP. Relationship between an index of tidal flow and lower respiratory illness in the first year of life. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:137-44.
14. Lodrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997;10:1774-9.
15. Young S, Arnott J, O'Keefe PT, Le Souëf PN, Landau LI. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 years of life. *Eur Respir J* 2000; 15:151-7.
16. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, Devulapalli CS, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Carlsen KH. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med* 2006; 355:1682-9.
17. Borrego LM, Stocks J, Leiria-Pinto P, Peralta I, Romeira AM, Neuparth N, et al. Lung function and clinical risk factors for asthma in infants and young children with recurrent wheeze. *Thorax* 2009;64:203-9.
18. Stocks J, Marchal F, Kraemer R, Gutkowski P, Bar-Yishay E, Godfrey S et al. Plethysmographic assessment of functional residual capacity and airway resistance. *In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS et al. (Eds.). Infant respiratory function testing.* New York: John Wiley & Sons, Inc, 1996:190-240.
19. Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. Measurement of lung volumes by plethysmography. *Eur Respir J* 1997; 10:1415-27.
20. Stocks J, Godfrey S, Beardsmore C, Bar-Yishay E, Castile R. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. *Eur Respir J* 2001;17:302-12.
21. Hülskamp G, Gappa M. Infant Whole-Body Plethysmography. *In: Hammer J, Eber E (Eds.). Paediatric pulmonary function testing.* Basel, Karger, 2005: 94-102.
22. Taussig LM, Landau LI, Godfrey S, Arad I. Determinants of forced expiratory flows in newborn infants. *J Appl Physiol* 1982; 53:1220-7.
23. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM, The Group Health Medical Associates' Pediatricians. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Resp Dis* 1986;134:513-9.
24. Le Souëf PN, Castile R, Motoyama E, Morgan W. Forced expiratory maneuvers. *In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS et al. (Eds.). Infant respiratory function testing.* New York: John Wiley & Sons, Inc., 1996:379-410.
25. Allen J, Gappa M. The raised volume rapid thoracoabdominal compression technique. The Joint American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1760-2.
26. Morgan WJ, Geller DE, Tepper RS, Taussig LM. Partial expiratory flow-volume curves in infants and young children. *Pediatr Pulmonol* 1988;5:232-43.
27. Tepper RS, Reister T. Forced expiratory flows and lung volumes in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1993;15:357-61.
28. Turner DJ, Stick SM, Lesouef KL, Sly PD, Lesouef PN. A new technique to generate and assess forced expiration from raised lung volume in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1441-50.
29. Le Souëf PN, Hughes DM, Landau LI. Shape of forced expiratory flow-volume curves in infants. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:590-7.
30. Stark AR, Cohlman BA, Waggener TB, Frantz IDI, Kosch PC. Regulation of end-expiratory lung volume during sleep in premature infants. *J Appl Physiol* 1987; 62:1117-23.
31. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM, The Group Health Medical Associates' Pediatricians. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Resp Dis* 1986; 134:513-9.
32. Turner DJ, Stick SM, Lesouef KL, Sly PD, Lesouef PN. A new technique to generate and assess forced expiration from raised lung volume in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1441-50.

33. Stick SM, Arnott J, Turner DJ, Young S, Landau LI, Lesouef PN. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1012-5.
34. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:661-75.
35. Fletcher ME, Baraldi E, Steinbrugger B. Passive respiratory mechanics. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, et al. (Eds.). *Infant respiratory function testing*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1996: 283-328.
36. Davis S, Jones M, Kisling J, Angelicchio C, Tepper RS. Effect of continuous positive airway pressure on forced expiratory flows in infants with tracheomalacia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:148-52.
37. Hartmann H, Seidenberg J, Noyes JP, O'Brien L, Poets CF, Samuels MP, et al. Small airway patency in infants with apparent life-threatening events. *Eur J Pediatr* 1998; 157:71-4.
38. Ranganathan SC, Goetzl I, Hoo AF, Lum S, Castle R, Stocks J. Assessment of tidal breathing parameters in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003; 22:761-6.
39. Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, Wade A, Carr S, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:928-33.
40. Murray CS, Pipis SD, McArdle EC, Lowe L, Custovic A, Woodcock A. Lung function at one month of age as a risk factor for infant respiratory symptoms in a high risk population. *Thorax* 2002; 57:388-92.
41. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:403-10.
42. Hoo AF, Dezateux C, Henschen M, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr* 2002; 141:652-8.
43. Hoo AF, Stocks J, Lum S, Wade AM, Castle RA, Costeloe KL, et al. Development of lung function in early life: influence of birth weight in infants of nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:527-33.
44. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Bowes G, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:14-20.
45. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:921-7.
46. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349:1414-22.
47. Hibbert ME, Lannigan A, Landau LI, Phelan PD. Lung function values from a longitudinal study of healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7:101-9.
48. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332:133-8.
49. Wilson NM, Lamprill JR, Mak JC, Clarke JR, Bush A, Silverman M. Symptoms, lung function, and beta2-adrenoceptor polymorphisms in a birth cohort followed for 10 years. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:75-81.
50. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, de Blic J, et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze: a four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1382-6.
51. Ranganathan SC, Bush A, Dezateux C, Carr SB, Hoo AF, Lum S, et al. Relative ability of full and partial forced expiratory maneuvers to identify diminished airway function in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1350-7.
52. Modl M, Eber E, Weinhandl E, Gruber W, Zach M. Assessment of bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. A comparison of the tidal and the raised volume rapid thoracoabdominal compression technique. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:763-8.
53. Turner DJ, Lanteri CJ, Le Souëf PN, Sly PD. Improved detection of abnormal respiratory function using forced expiration from raised lung volume in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7:1995-9.
54. Wildhaber JH, Dore ND, Devadason SG, Hall GL, Hamacher J, Arheden L, et al. Comparison of subjective and objective measures in recurrently wheezy infants. *Respiration* 2002; 69:397-405.
55. Saito J, Harris WT, Gelfond J, Noah TL, Leigh MW, Jonson R, et al. Physiologic, bronchoscopic, and bronchoalveolar lavage fluid findings in young children with recurrent wheeze and cough. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:709-19.
56. Goldstein AB, Castile RG, Davis SD, Filbrun DA, Flucke RL, McCoy KS, et al. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:447-54.
57. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-6.
58. Llapur CJ, Martínez TM, Coates C, Tiller C, Wiebke JL, Li X, et al. Lung structure and function of infants with recurrent wheeze when asymptomatic. *Eur Respir J*. 2009; 33:107-12.
59. Olinsky A, Bryan AC, Bryan MH. A simple method of measuring total respiratory system compliance in newborn infants. *SAfr Med J* 1976; 50:128-30.
60. Mortola JP, Fisher JT, Smith B, Fox G, Weeks S. Dynamics of breathing in infants. *J Appl Physiol* 1982; 52:1209-15.
61. Thomson AH, Beardsmore CS, Silverman M. The total compliance of the respiratory system during the first year of life. *Bull Eur Physiopath Resp* 1985; 21:411-6.
62. Lui K, Lloyd J, Ang E, Rynn M, Gupta JM. Early changes in respiratory compliance and resistance during the development of bronchopulmonary dysplasia in the era of surfactant therapy. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:282-90.

63. Tortorolo L, Vento G, Matassa PG, Zecca E, Romagnoli C. Early changes of pulmonary mechanics to predict the severity of bronchopulmonary dysplasia in ventilated preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:332-7.
64. Stenson BJ, Glover RM, Wilkie RA, Laing IA, Tarnow-Mordi WO. Randomised controlled trial of respiratory system compliance measurements in mechanically ventilated neonates. *Arch Dis Child* 1998;78:15-9.
65. Bisgaard H, Klug B. Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir J* 1995; 8:2067-75.
66. Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M, Reinert P, Harf A, Housset B. Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:730-6.
67. Desager KN, Cauberghs M, Naudts J, Van De Woestijne KP. Influence of upper airway shunt on total respiratory impedance in infants. *J Appl Physiol* 1999;87:902-9.
68. Marchal F, Colin G, Chalon C, Duvivier C, Crance JP, Peslin R. Transfer respiratory impedance and thoracic gas volume to estimate airway and tissue impedance in infants. *Eur Resp Rev* 1994;4: 159-64.
69. Sly PD, Hayden MJ, Petk F, Hantos Z. Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:161-6.
70. Oostveen E, McCleod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003;22:1026-41.
71. Desager KN, Marchal F, Van De Woestijne KP. Forced oscillation techniques. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, et al. (Eds.). *Infant respiratory function testing*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1996: 355-78.
72. Frey U, Silverman M, Kraemer R, Jackson AC. High-frequency respiratory input impedance measurements in infants assessed by the high speed interrupter technique. *Eur Respir J* 1998; 12:148-58.
73. Motoyama EK. Pulmonary mechanics during early postnatal years. *Pediatr Res* 1977; 11:220-3.
74. Frey U, Jackson AC, Silverman M. Differences in airway wall compliance as a possible mechanism for wheezing disorders in infants. *Eur Respir J* 1998; 12:136-42.
75. Frey U, Makkonen K, Wellman T, Beardsmore C, Silverman M. Alterations in airway wall properties in infants with a history of wheezing disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1825-9.
76. Darling RC, Cournand A, Richards DW. Studies on the intrapulmonary mixture of gases: III. An open circuit method for measuring residual air. *J Clin Invest* 1940; 19:609-18.
77. Gerhardt T, Hehre D, Bancalari E, Watson H. A simple method for measuring functional residual capacity by N₂ washout in small animals and newborn infants. *Pediatr Res* 1985; 19:1165-9.
78. Morris MG, Gustafsson P, Tepper R, Gappa M, Stocks J. The bias flow nitrogen washout technique for measuring the functional residual capacity in infants. ERS/ATS task force on standards for infant respiratory function testing. *Eur Respir J* 2001; 17:529-36.
79. Ronchetti R, Stocks J, Keith I, Godfrey S. An analysis of a rebreathing method for measuring lung volume in the premature infant. *Pediatr Res* 1975; 9:797-802.
80. Sivan Y, Deakers TW, Newth CJ. Functional residual capacity in ventilated infants and children. *Pediatr Res* 1990; 28:451-4.
81. Strang LB, Mcgrath MW. Alveolar ventilation in normal newborn infants studied by air wash-in after oxygen breathing. *Clin Sci* 1962; 23:129-39.
82. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003; 22:972-9.
83. Kozłowska WJ, Aurora P. Spirometry in the pre-school age group. *Paediatr Respir Rev* 2005;6:267-72.
84. Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:200-7.
85. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air, methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1500-6.
86. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:187-90.
87. Kanengiser S, Dozer A. Forced expiratory maneuvers in children ages 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:144-9.
88. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3-5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol* 2002;32:56-61.
89. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:554-9.
90. Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, Novembre E, Veneruso G, Frongia G, et al. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children. *Thorax* 2001;56: 691-5.
91. Merkus PJFM, Mijsbergen JY, Hop WCJ, de Jongste JC. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1350-5.
92. Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, Boule M, Alain B, et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 640-4.
93. Mazurek H, Willim G, Marchal FHJ, Tomalak W. Input respiratory impedance measured by head generator in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:47-55.
94. Ducharme F, Davis M. Measurement of respiratory resistance in the emergency department. *Chest* 1997;111:1519-25.
95. Pauwels JH, Van Bever HP, Desager KN, Willemsen MJ, Creten WL, Van Acker KJ, et al. Functional residual capacity in healthy preschool children. *Eur Respir J* 1996;9:2224-30.

96. Aurora P, Oliver C, Lindblad A, Bush A, Wallis CE, Gustafsson P, et al. Multiple-breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:1068-73.
97. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:249-56.
98. Neve V, Edme JL, Devos P, Deschildre A, Thumerelle C, Santos C, et al. Spirometry in 3-5-year-old children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006 41:735-43.
99. Turner SW, Craig LC, Harbour PJ, Forbes SH, McNeill G, Seaton A, et al. Spirometry in 5-year-olds: validation of current guidelines and the relation with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:1144-51.
100. Nielsen KG. Plethysmographic specific airway resistance. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7:17-9.
101. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest* 2005; 128:355-62.
102. Dab I, Alexander F. A simplified approach to the measurement of specific airway resistance. *Pediatr Res* 1976;10:998-9.
103. Dab I, Alexander F. On the advantages of specific airway resistance. *Pediatr Res* 1978;12:878-81.
104. Haluszka J, Willim G, Cutrera R, Ronchetti R, Filtcher S. A correction formula for computing specific airway resistance from a single-step measurement. *Pediatr Pulmonol* 1989;6:118-21.
105. Klug B, Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:322-31.
106. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A. Specific airway resistance in 3 years old children: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1904-8.
107. Badier M, Guillot C, Dubus JC. Bronchial challenge with carbachol in 3-6-year-old children: body plethysmography assessments. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:117-23.
108. Klug B, Bisgaard H. Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. *Eur Respir J* 1997;10:1599-605.
109. Beydon N. Assessment of bronchial responsiveness in preschool children. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7:23-5.
110. Dundas I, Chan EY, Bridge P, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60: 13-6.
111. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
112. Mariostica P, Weist AD, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J, et al. Spirometry in 3- to 6- years old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:67-71.
113. Arets HG, Brackel HG, van der Ent CK. Forced expiratory maneuvers in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J* 2001;18:655-60.
114. Vilozini D, Barker M, Jellousckek H, Heimann G, Blau H. An interactive computer-animated system (SpiroGame) facilitates spirometry in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2200-5.
115. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:619-23.
116. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax* 2002;57:1021-7.
117. Aurora P, Stocks J, Olivier C, Saunders C, Casle R, Chaziparadis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1152-9.
118. Chavasse R, Johnson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J* 2003; 21:876-8.
119. Mead J, Whittenberger JL. Evaluation of airway interruption technique as a method of measuring pulmonary air-flow resistance. *J Appl Physiol* 1954;6:408-16.
120. Stocks J, Nothen U, Sutherland P, Hatch DJ, Helms P. Improved accuracy of the occlusion technique for assessing total respiratory compliance in infants. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:71-7.
121. Child F, Clayton S, Davies S, Fryer AA, Jones PW, Lenney W. How should airways resistance be measured in young children: mask or mouthpiece? *Eur Respir J* 2001; 17:1244-9.
122. Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. *Eur Respir J* 1996;9:1374-80.
123. Black J, Baxter-Jones AD, Gordon J, Findlay AL, Helms PJ. Assessment of airway function in young children with asthma: comparison of spirometry, interrupter technique and tidal flow by inductance plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:548-53.
124. Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2-4-year old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:290-300.
125. Kannisto S, Vannine E, Remes K, Korppi M. Interrupter technique for evaluation of exercise-induced bronchospasm in children. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:203-7.
126. Bates JHT, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2000;16:1180-92.
127. Mayer OH, Clayton RG, Jawad AF, McDonough JM, Allen JL. Respiratory inductance plethysmography in healthy 3- to 5-year-old children. *Chest* 2003;124:1812-9.
128. Van der Ent C, Brackel H, van der Laag J, Bogaard J. Tidal breathing analysis as a measure of airway obstruction in children three years of age and older. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1253-8.