

# O Laboratório de Exploração Funcional Respiratória no Lactente

Luis Miguel Borrego<sup>1</sup>, Paula Leiria Pinto<sup>1</sup>, Nuno Neuparth<sup>1</sup>, José Rosado Pinto<sup>1</sup>

As provas de função respiratória são instrumentos fundamentais para a caracterização e controle das doenças respiratórias na criança e no adulto, sendo úteis na sua confirmação diagnóstica, avaliação da eficácia terapêutica e prognóstico<sup>(1,2)</sup>.

No lactente são utilizadas fundamentalmente na investigação clínica e epidemiológica, de modo a ter uma medição objectiva da função pulmonar, sendo a sua aplicabilidade individual controversa<sup>(2,3,4,5,6,7,8,9)</sup>.

Os lactentes não podem realizar estudos da função respiratória semelhantes a crianças mais velhas uma vez que não podem colaborar na realização de manobras respiratórias activas.

Os grandes grupos de lactentes com problemas respiratórios são aqueles com doença crónica da prematuridade ou falência respiratória no período neonatal, que podem ter uma combinação de doença obstrutiva e restritiva e as crianças com doença obstrutiva como a fibrose quística ou a sibilância recorrente (que afecta até 40% dos lactentes no 1º ano de vida)<sup>(2)</sup>.

O interesse do estudo da função respiratória do lactente na comunidade internacional tem sido muito grande uma vez que a origem das doenças respiratórias em idade adulta reside na infância. Por outro lado, graças aos avanços médicos recentes será possível garantir a sobrevivência de grandes prematuros que terão patologia pulmonar, sendo inclusivamente pertinente conhecer os efeitos nefastos de manobras interventivas ventilatórias no período neonatal na função pulmonar.

Estes estudos melhoraram o conhecimento referente aos efeitos adversos da exposição pré e pós natal ao fumo do tabaco, bem como a história natural das doenças pulmonares anteriormente referidas.

## Fisiologia Respiratória do Lactente

O lactente apresenta peculiaridades fisiológicas em relação às crianças mais velhas, uma vez que a parede torácica apresenta uma elevada compliance resultando numa pressão transpulmonar diminuída<sup>(10)</sup>. Para tentar evitar as potenciais dificuldades impostas pela elevada compliance da parede torácica, o lactente mantém o volume pulmonar através da elevação dinâmica do nível de final da expiração (end expiratory level – EEL), iniciando a inspiração antes de atingir a Capacidade residual funcional (CRF).

Por outro lado, a diminuição da pressão de tracção elástica resulta numa tendência para oclusão das pequenas vias aéreas periféricas no final da expiração, o que em conjugação com o reduzido diâmetro das vias aéreas se traduz numa elevada susceptibilidade destas crianças para a obstrução das vias aéreas e sibilância, com compromisso do balanço ventilação-perfusão.

Refira-se que os lactentes com dificuldade respiratória têm uma grande fadiga determinada pela ineficácia da parede torácica, de elevada compliance, para vencer a pressão negativa pleural<sup>(11)</sup> e pelo reduzido número de fibras de músculo esquelético tipo I nesta faixa etária<sup>(12,13)</sup>.

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 respiratórios. É necessário cumprir um período de intervalo de 2 a 3 semanas após uma intercorrência viral respiratória, antes da realização de um exame funcional a um lactente, pela alteração da função nasal que se verifica nestas circunstâncias.

## Particularidades dos exames funcionais respiratórios no lactente

As particularidades de desenvolvimento fisiológico dos lactentes têm um grande impacto nas medições e interpretação de resultados de função respiratória.

Efectuar provas de função respiratória a crianças com idade inferior a 2 anos de idade implica cuidados especiais com postura, sedação, respiração preferencialmente nasal<sup>(14,15)</sup> e por fim peculiaridades éticas, sendo necessário solicitar consentimento informado aos tutores legais.

Estas técnicas dependem apenas de manobras passivas, são muito complexas, muito dispendiosas e exigem especialistas altamente treinados para a sua realização, pelo que se encontram limitadas a laboratórios especializados.

Ao contrário das crianças mais velhas, estes exames são realizados com o lactente em decúbito dorsal, com a cabeça em posição mediana, extensão dos ombros e pescoço para permitir patência das vias aéreas, sendo efectuados registos em períodos de sono profundo e relaxado, com padrão respiratório regular<sup>(16)</sup>, utilizando-se máscara facial. O sono é induzido por sedação, à excepção dos recém-nascidos, em que os exames se efectuam durante o sono natural.

<sup>1</sup> Hospital D. Estefânia

Outra dificuldade relaciona-se com a sua morosidade, demorando em média, 2 a 3 horas, enquanto no adulto e na criança mais velha demora cerca de 30 minutos. Por outro lado, é mandatória a ausência de intercorrências infecciosas nas 2 a 3 semanas previamente à sua realização, tal como explicitado anteriormente.

Por todas as razões invocadas, particularmente a necessidade de sedação, muitas vezes os pais não permitem a realização destes exames, sendo reportado nos estudos internacionais populacionais uma taxa de participação de 25%<sup>(17,18,19)</sup>.

## Provas de Função Respiratória e Aplicações

Nas crianças com idade inferior a 2 anos, para além do período neonatal, a grande maioria dos problemas respiratórios, quer de natureza transitória, quer persistente, traduz-se por sibilância recorrente. A necessidade de medição da resistência das vias aéreas e do sistema respiratório e de volumes e de débitos expiratórios forçados traduz a necessidade de compreender a etiopatogenia da sibilância.

A avaliação da função respiratória pode ser efectuada com o objectivo de determinar diferentes parâmetros, através de diversas técnicas:

### Medições em Volume Corrente

As medições em volume corrente permitem uma avaliação do padrão expiratório e inspiratório, constituindo um método quantitativo para avaliação funcional das vias aéreas inferiores<sup>(20)</sup>.

São analisados diversos parâmetros tais como: o tempo para atingir o peak Flow ( $t_{PEF}$ ), o 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 quística<sup>(21)</sup>.

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 broncopulmonar<sup>(22)</sup>, em crianças do sexo masculino que posteriormente desenvolveram quadros de sibilância recorrente<sup>(18,23)</sup> e ainda em crianças expostas a tabagismo materno durante a gravidez<sup>(24,25)</sup> comparativamente à obtida nos controlos saudáveis.

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

Apesar da panóplia de estudos referenciados na literatura internacional sobre estas medições, a relação entre estas e a mecânica ventilatória permanece pouco esclarecida.

## Volumes Pulmonares

### Técnicas de Diluição de Gases

As técnicas de diluição de gases (lavagem de azoto<sup>(26,27,28,29,30,31)</sup>, diluição de hélio e lavagem por múltiplas respirações com mistura de gases inertes MBW<sup>(32)</sup> – hexafluorido SF<sub>6</sub>; hélio He; oxigénio O<sub>2</sub>; Nitrogénio N<sub>2</sub>) permitem determinar a Capacidade residual Funcional (FRC), que é o único volume passível de se medir com exactidão antes dos 3 anos de idade.

A técnicas de diluição de gases têm a grande vantagem do equipamento ser portátil podendo ser aplicadas em Unidades de Cuidados Intensivos<sup>(5)</sup>.

A técnica de MBW é mais sensível para as detecções precoces de anomalias da função pulmonar em crianças com fibrose quística do que as técnicas de compressão torácica que serão descritas oportunamente<sup>(33,34)</sup>.

### Pletismografia corporal

No pletismógrafo baby, como as medições se efectuem numa caixa fechada, é possível calcular a FRC, uma vez que pela Lei de Boyle a razão  $P \times V$  é constante, as variações de pressão medidas na boca permitirão calcular variações de volume.

A FRC medida com técnicas de diluição deve ser sobreponível à medida em pletismografia, no indivíduo saudável. No caso de existir obstrução das vias aéreas, a pletismografia sobrestima a FRC, uma vez que mede todo o ar dentro do pulmão

enquanto que as técnicas de diluição de gases a subestimam, uma vez que só medem o ar mobilizado, sendo impossível determinar o ar que fica encarcerado pela obstrução. Como tal, a diferença de valor obtido pelos dois métodos, traduz o fenómeno de “air trapping”<sup>(35,36)</sup>.

## Resistência das vias aéreas

### Manometria esofágica

Esta é uma técnica invasiva<sup>(37)</sup> pelo que entrou em desuso nesta faixa etária. Consiste na introdução de um catéter esofágico com um balão que vai determinar a resistência pulmonar dinâmica ( $R_L$ ) (parênquima e vias aéreas) e a *compliance* ( $C_L$ ).

Tem sido substituída pelas técnicas de oclusão, com excepção das crianças ventiladas ou pré-termo alimentadas por sonda nasogástrica<sup>(2)</sup>.

### Oscilometria

A oscilometria forçada é uma técnica para avaliação dinâmica da mecânica ventilatória, que consiste na aplicação de frequências crescentes ao sistema respiratório, através de um microfone e utilizando uma máscara, não sendo invasiva e não exigindo colaboração<sup>(38,39,40,41,42)</sup>.

Existe alguma controvérsia internacional sobre o facto de se medir a resistência total do sistema respiratório ( $R_{rs}$ ) ou a resistência das vias aéreas ( $R_{aw}$ ).

De facto, a aplicação de baixas frequências (1-2Hz)<sup>(43)</sup> reflecte o comportamento do parênquima pulmonar enquanto que altas frequências (>5-10Hz)<sup>(44,45)</sup> reflectem as vias de condução. Para alguns autores a aplicação de frequências muito altas (>100Hz) reflectem a mecânica da parede das vias aéreas e a resistência das pequenas vias aéreas, podendo ser úteis na avaliação de crianças com sibilância<sup>(46,47)</sup>.

### 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 aéreas<sup>(48)</sup>. Ao se efectuar a oclusão, ocorre um equilíbrio de pressão, reflectindo a pressão das vias aéreas a pressão de tracção elástica estática do sistema respiratório<sup>(49)</sup>. As diferenças de pressão medidas na boca durante a oclusão das vias aéreas no final da inspiração, permitem o cálculo de resistência do sistema respiratório<sup>(50)</sup>.

Actualmente a técnica mais usada é a das oclusões múltiplas (MOT) e a técnica da respiração única (SBT) que se podem aplicar a lactentes em respiração espontânea ou entubados<sup>(51,52)</sup>.

As medições da mecânica ventilatória passiva partem dos pressupostos de existência de equilíbrio de pressão no sistema respiratório durante a oclusão<sup>(50)</sup>, da ocorrência de completo relaxamento dos músculos respiratórios, com a libertação da oclusão, permitindo uma expiração passiva e ainda do pressuposto que o sistema respiratório pode ser definido como tendo um tempo constante na expiração<sup>(53)</sup>. Estes pressupostos são no entanto altamente falíveis nas crianças com doenças respiratórias, porquanto têm elevadas resistências, elevadas frequências respiratórias e atraso no esvaziamento pulmonar em algumas áreas pulmonares, não permitindo a existência de equilíbrio de pressão em todo o sistema respiratório.

Embora alguns estudos tenham sugerido que a mecânica ventilatória pode ser preditiva<sup>(54,55)</sup> da subsequente dispnea broncopulmonar, estes factos não foram comprovados em estudos randomizados<sup>(56)</sup>.

O conhecimento da função dos músculos respiratórios pode ter aplicação prática na escolha da altura certa para retirar um lactente do ventilador ou para avaliar a recuperação pós-infeccção aguda, pela avaliação das pressões inspiratórias máximas e mínimas após oclusão<sup>(57,58)</sup>.

## Débitos Expiratórios

### **Técnica da compressão torácica rápida em volume corrente (RTC)**

Nas crianças e adultos mais velhos a avaliação espirométrica baseia-se na capacidade de atingir a limitação do dé-

bito expiratório, a partir da capacidade pulmonar total, obtendo-se manobras forçadas expiratórias máximas.

Para a realização destas manobras é necessário efectuar um esforço expiratório considerável e mantido, até ao volume residual, o que se torna impossível de realizar por um lactente.

Para a obtenção de débitos expiratórios forçados no lactente é utilizado um equipamento da técnica de compressão torácica rápida, através de um colete insuflável que se aplica no tórax da criança, comprimindo momentaneamente o mesmo no final da inspiração, permitindo mimetizar uma expiração forçada.

São aplicadas pressões crescentes no colete (2-12Kpa), 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, documentando-se o débito máximo à FRC ( $V'_{\max FRC}$ ).

Tem sido demonstrada uma diminuição da  $V'_{\max FRC}$  em crianças com sibilância recorrente<sup>(59)</sup>, bronquiolite<sup>(60)</sup> e traqueo-malácia<sup>(61)</sup>.

Alguns estudos demonstraram ainda diminuição da função pulmonar em crianças com fibrose quística mesmo na ausência de infecções respiratórias reconhecidas clinicamente<sup>(62)</sup>, e que são recuperáveis na infância<sup>(63,64)</sup>, o que pode ter implicações fulcrais na instituição terapêutica precoce.

### **Técnica da 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, previamente 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 30cm H<sub>2</sub>O.

A compressão torácica é comandada pelo operador, ao contrário da técnica RTC em que esse processo é automático, sendo efectuada no final das mano-

bras de oclusão das vias aéreas (final da inspiração). Nesta, a pressão aplicada no colete, corresponde àquela em que se obteve o débito máximo à CRF.

Deste modo, é possível produzirem-se curvas débito-volume parciais ou débitos máximos a FRC (RTC- $V'_{\max FRC}$ ) e débitos após insuflação (RVRTC)<sup>(34,50,65,66,67,68)</sup>.

Vários estudos têm documentado que a técnica RVRTC é mais sensível que RTC<sup>(69,70)</sup>, devendo salientar-se que é muito mais complexa de aplicar e que as guidelines para a sua aplicação e colheita de dados são escassas<sup>(71,72)</sup>.

## Avaliação da Inflamação

Embora seja muito difícil avaliar o óxido nítrico em crianças que têm uma respiração preferencialmente nasal, porquanto interfere nas medições, esta técnica encontra-se em standardização neste grupo etário<sup>(73,74)</sup>.

## Considerações Finais

As provas de função respiratória do lactente são predominantemente utilizadas no domínio da investigação. No entanto têm sido colocados diversos problemas na comparação de dados multicêntricos pela ausência de standardização, com a utilização de equipamentos diferentes em diversos centros e diferentes metodologias empregues. Por estas razões durante vários anos existia uma escassez de dados de referência para a normalidade, limitando a avaliação objectiva de diversas doenças respiratórias em idade precoce.

Deste modo, foram publicadas equações de referência com base na avaliação de grupos populacionais, pelo que a sua aplicação generalizada a populações fora destes centros é questionável.

Recentemente a European Respiratory Society em conjunção com a American Thoracic Society formaram um grupo de trabalho internacional que elaborou guidelines de standardização de equipamento e protocolos, a fim de ser possível a colaboração multicêntrica para a obtenção de dados de referência<sup>(75,76,77,78,79,80,81,82)</sup>.

No Futuro a área major de intervenção das provas de função respiratória do lactente residirá nas Unidades de Cuida-

dos Intensivos Neonatais e Pediátricos, quando for possível a sua adaptação ao circuito do ventilador, em monitorização contínua. Outras áreas de interesse serão a avaliação longitudinal desde o nascimento até à idade pré-escolar de crianças com doença crónica da prematuridade, fibrose quística e sibilância recorrente<sup>(2)</sup>.

Nascer e Crescer 2006; 15(3): S153-S158

## BIBLIOGRAFIA

1. Castile RG: Pulmonary function testing in children; in Chernick V, Boat TF, Kendig EL(eds) in Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. Philadelphia, Saunders 1998, pp 196-214.
2. Stocks J, Lum S. Applications and Future directions of infant pulmonary function testing. In Hammer J, Eber E(Eds) in Paediatric Pulmonary Function Testing. Karger 2005, pp 78-93.
3. Dezateux CA, Wade AM, Schmalisch G, Landau L: Maximizing effective research in infant respiratory function In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ(Eds). Infant Respiratory Function Testing. 1<sup>st</sup> edition. New York: John Wiley & Sons, Inc; 1996, p. 521-550.
4. Frey U: Clinical applications of infant lung function tests: Does it contribute to clinical decision making? Paediatr Resir Rev 2001;2 :126-130.
5. Schiebler A, Frey U: Role of lung function testing in management of mechanically ventilated infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;87: F7-F10.
6. Colin AA. Infant pulmonary testing – Techniques, physiological perspectives and clinical applications. Paediatr Respir Rev 2004;5(suppl 1): S73-S76.
7. Davis SD: Neonatal and pediatric respiratory diagnostics. Respir Care 2003;48: 367-384.
8. Godfrey S, Bar-Yishay E, Avital A, Springer C. What is the role of tests of lung function in the management of infants with lung disease? Pediatr Pulmol 2003;36: 1-9.
9. Hanrahan J, Silverman M, Tepper R. Clinical epidemiology and future directions In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ(Eds). Infant Respiratory Function Testing. 1<sup>st</sup> edition. New York: John Wiley & Sons, Inc; 1996, p. 551-562.
10. Helms P, Beardsmore CS, Stocks J. Absolute intraesophageal pressure at functional residual capacity in infancy. J Apply Physiol 1981;51: 270-275.
11. Allen JL, Sivan Y. Measurements of Chest Wall Function. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ(Eds). Infant Respiratory Function Testing. 1<sup>st</sup> edition. New York: John Wiley & Sons, Inc; 1996, p. 329-355.
12. Muller NL, Bryan AC. Chest wall mechanics and respiratory muscles in infants. Pediatr Clin North Am 1979;26: 503-516.
13. Traeger N, Panitch HB. Tests of respiratory muscle strength in neonates. Neo Reviews 2004;5:208-214.
14. Stocks J, Hishlop 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, p. 47-104.
15. Infant Respiratory Function Testing. Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (Eds). 1<sup>st</sup> edition. New York: John Wiley & Sons, Inc.;1996.
16. Gaultier C, Fletcher ME, Beardsmore C, England S, Motoyama E, and the ATS/ERS Working Group on Standardization of Infant Pulmonary Function Tests. Respiratory function measurements in infants: measurement conditions. Eur Respir J 1995;8:1057-1066.
17. 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: 403-410.
18. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. The Group Health Medical Associates' Pediatricians. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. N Engl J Med 1988;319: 1112-1117.
19. Stocks J, Henschen M, Hoo AF, Costeloe K, Dezateux C. Influence of ethnicity and gender on airway function in preterm infants. AmJ Respir Crit Care Med 1997;156: 1855-62.
20. Morris MJ, Lane DJ. Tidal expiratory flow patterns in airflow obstruction. Thorax 1981;36: 135-142.
21. Kaye R, Whittenberger JL, Silverman L. Respiratory air flow patterns in children. Am J Dis Child 1949;77: 625-641.
22. Clarke JR, Aston H, Silvermann M. Evaluation of a tidal expiratory flow index in healthy and diseased infants. Pediatr Pulmonol 1994;17: 285-290.
23. 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: 137-144.
24. Lodrup Carsten KC, Jaakkola JJK, Nafstad P, Carlsen KH. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. Eur Respir J 1997;10: 1774-1779.
25. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, Le Soeuf PN. Effects of maternal smoking during pregnancy and family history of asthma on respiratory function in newborns infants. Lancet 1996;348: 1060-1064.
26. Darlin RC, Courmand A, Richards JR DWJ. Studies of intra-pulmonary mixing gases III: an open circuit method for measuring residual air. J Clin Invest 1940;19: 609-618.
27. Strang LB, McGrath MW. Alveolar ventilation in normal newborn infants studied by air wash in after O2 breathing. Clin Sci 1962;23: 129-139.
28. 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.
29. Gerhardt T, Herhre D, Bancalari E, Watson H. Functional residual capacity by N2 washout in small animals and newborn infants. Pediatr Res 1985;19: 1165-1169.
30. Sian Y, Deakers TW, Newth CJL. An automated bedside method for measuring functional residual capacity

- by N2 washout in mechanically ventilated children. *Pediatr Res* 1990;28: 446-450.
31. Morris MG, Gustfasson P, Tepper R, Gappa M, Stocks J. Standards for infant respiratory function testing: the bias of the flow nitrogen washout technique for measuring the functional residual capacity. *Eur J Respir* 2003;21: 1033-1039.
  32. Gustfasson PM, Ljungberg HK, Kjellmann B. Peripheral airway involvement in asthma assessed by single-breath SF6 and He washout. *Eur Respir J* 2003;21:1033-1039.
  33. Gustfasson 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: 972-979.
  34. Ljungberg H, Hulschkamp G, Hoo AF, Lum S, Pillow JJ, Aurora P, Gustfasson P, Stocks J. Abnormal lung clearance index(LCI) is more common than reduced FEV0,5 in infants with CF. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: A41.
  35. Stocks J, Marchal F, Kraemer R, Gutkowski P, Bar-Yishay E, Godfrey S. Plethysmographic assessment of functional residual capacity and airway resistance. In : Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (Eds). *Infant Respiratory Function Testing*. 1<sup>st</sup> edition. New York: John Wiley & Sons, Inc.;1996, p.190-240.
  36. Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. Measurement of lung volumes by plethysmography. *Eur Respir J* 1997;10: 1415-1427.
  37. Coates AL, Stocks J, Gerhardt T. Esophageal manometry. . In : Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (Eds). *Infant Respiratory Function Testing*. 1<sup>st</sup> edition. New York: John Wiley & Sons, Inc.;1996.
  38. Marchal F, Colin G, Chalon C, Duviolier 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: 159-164.
  39. Sly PD, Hayden MJ, Peták F, Hantos Z. Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154: 161-166.
  40. Deasger KN, Caugberghs M, Naudts J, Van De Woestijne KP. Influence of upper airway shunt on total respiratory impedance in infants. *J Appl Physiol* 1999;87: 902-909.
  41. Bisgaard H, Kug B. Lung function measurements in awake young children. *Eur Respir J* 1995;8: 2067-2075.
  42. Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M, Reinert P, Hraf 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 :730-736.
  43. Deasger KN, Marchal F, Van De Woestijne KP. *Forced Oscillation Techniques*. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (Eds). *Infant Respiratory Function Testing*. 1<sup>st</sup> edition. New York: John Wiley & Sons, Inc.;1996, p. 355-378.
  44. Frey U, Silverman M, Kraemer R, Jackson AC. High-frequency respiratory inout impedance measurements in infants assessed by the high speed interrupter technique. *Eur Respir J* 1998;12: 148-158.
  45. Motoyama EK. Pulmonary mechanics during early postnatal years. *Pediatr Res* 1977;11: 220-223.
  46. 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: 136-142.
  47. 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: 1825-1829.
  48. Olinsky A, BRYAN c, Bryan MH. A simple method measuring total respiratory system compliance in newborn infants. *S Afr Med J* 1976;50: 128-130.
  49. Fletcher ME, Baraldi E, Steinbrugger B. *Passive Respiratory Mechanics*. In Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (Eds). *Infant Respiratory Function Testing*. 1<sup>st</sup> edition. New York: John Wiley & Sons, Inc.;1996, p.283-328.
  50. Stocks J, Nothen U, Sutherland P, Hatch DJ, Helms P. Improved accuracy of the occlusion technique for assessing the total respiratory compliance in infants. *Pediatr Pulmonol* 1987;3: 71-77.
  51. Mortola JP, Fisher JT, Smith B, Fox G, Weeks S. Dynamics of breathing in infants. *J Appl Physiol* 1982;52: 1209-1215.
  52. Thomson AH, beardsome CS, Silverman M. The total compliance of the respiratory system during the first year of life. *Bull Eur Physiopath Rep* 1985;21: 411-416.
  53. Le Soeuf PN, England SJ, Bryan AC. Passive respiratory mechanics in newborns and children. *Am Rev Resp Dis* 1984;129 :552-556.
  54. 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: 282-290.
  55. Tortorolo L, Vento G, Matassa PG, Zecca E, Romagnoli C. Early changes of pulmonary mechanisms to predict the severity of bronchopulmonary dysplasia in ventilated preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12: 332-337.
  56. Stenson BJ, Glover RM, Wilkie RA, Laing IA, Tarnow-Mordi WO. Randomized controlled trial of respiratory system compliance measurements in mechanically ventilated neonates. *Arch Dis Child* 1998;78: F15-F19.
  57. Traeger N, Panish HB. Tests of respiratory muscle strength in neonates. *Neo Rev* 2004;5: e208-e214.
  58. Manezur TI, Greenough A, Pryor D, Rafferty GF. Assessment of respiratory drive and muscle function in the pediatric intensive care unit and prediction of extubation failure. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1: 124-126.
  59. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson's Children Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 661-675.
  60. Modl M, Eber E, Weinhold E, Gruber W, Zach MS. 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: 763-768.
61. 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: 148-152.
62. Hartmann H, Seidenberg J, Noyes JP, O'Brien L, Poets CF, Samuels MP, Southall DP. Small airway patency in infants with apparent life-threatening events. *Eur J Pediatr* 1998;157: 71-74.
63. Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, Wade A, Carr S, Castle R, Dinwiddie R, Hoo AF, Lum S, Price J, Stroobant J. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169: 928-933.
64. Ranganathan SC, Goetz I, Hoo AF, Lum S, Castle R, Stocks J. Assessment of tidal breathing parameters in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003;22: 761-766.
65. Klaus m, Tooley WH, Weaver KH, Clements JA. Functional residual capacity in newborn infants measured by a rapid physical method. *Am J Dis Child* 1960;100:482-184.
66. Polgar G. Airway resistance in the newborn infant. *J Pediatr* 1961;59: 915-921.
67. Radford M. Measurement of airway resistance and thoracic gas volume in infancy. *Arch Dis Child* 1974;49: 611-615.
68. Le Soeuf PN, Castille R, Motoyama E, Tuner D, Morgan W. Forced Expiratory Manoeuvres. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (Eds). *Infant Respiratory Function Testing*. 1<sup>st</sup> edition. New York: John Wiley & Sons, Inc.;1996, p.379-410.
69. Ranganathan SC, Bush A, Dezateux C, Carr SB, Hoo AF, Lum S, Madge S, Pric J, Stroobant J, Wade A, Wallis C, Wyatt H. Relative ability of full and partial expiratory manoeuvres to identify diminished airway function in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 1350-1357.
70. Jones MH, Howard J, Davis S, Kisling J, Tepper RS. Sensitivity of spirometric measurements to detect airway obstruction in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 1283-1286.
71. ATS/ERS consensus statement: Raised volume forced expiratory in infants: Guidelines for current practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Dec 1;172(11):1463-71.
72. Lum S, Hulschkamp G, Hoo AF, Ljungberg H, , Stocks J. Effect of the raised volume technique on subsequent measurements of Vmax FRC in infants. *Ped Pulmonology* 2004;38: 146-154.
73. Franklin PJ, Turner SW, Mutch RC, Stick SM. Measuring exhaled nitric oxide in infants during tidal breathing: Methodological issues. *Ped Pulmonology* 2004;37: 24-30.
74. Leipala JA, Williams O, Sreekumar S, Cheeseman P, Rafferty GF, Hannam S, Milner A. Greenough A. Exhaled nitric oxide levels in infants with chronic lung disease. *Eur J Pediatr*. 2004 Sep;163(9):555-8.
75. Bates J, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2000;16: 1180-1192.
76. Frey U, Stocks J, Sly P, Bates J. Specifications for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2000;16: 1016-1022.
77. Frey U, Stocks J, Coates A, Sly P, Bates J. Standards for infant respiratory function testing: Specifications for equipment used for infant pulmonary function testing. *Eur Respir J* 2000;16: 731-740.
78. Gappa M, Colin AA, Goetz I, Stocks J. Standards for infant respiratory function testing: Passive Respiratory mechanics: The occlusion technique. *Eur Respir J* 2001;17: 141-148.
79. Morris MG, Gustafsson P, Tepper R, Gappa M, Stocks J. Standards for infants respiratory function testing: the bias flow nitrogen washout technique for measuring the functional residual capacity. *Eur Respir J* 2001;17: 529-536
80. Sly PD, Tepper R, Henschen M, Gappa M, Stocks J. Standards for infant respiratory function testing: Tidal forced expirations. *Eur Respir J* 2000;16: 741-748.
81. Stocks J, Sly PD, Morris MG, Frey U. Standards for infant respiratory function testing: what(ever) next? *Eur Respir J* 2000;16: 581-584.
82. Stocks J, Godfrey S, Beradsmore C, Bar-Yishay E, Castile R. Standards for infant respiratory function testing : Plethysmographic measurements of lung volumes and airway resistance. *Eur Respir J* 2001;17: 302-312.