

# Função respiratória na criança em idade pré-escolar

Luis Miguel Borrego\*, Paula Leiria Pinto\*\*, Nuno Neuparth\*\*\*, José Rosado Pinto\*\*\*\*

\* *Interno de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia*

\*\* *Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia*

\*\*\* *Professor de Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas*

\*\*\*\* *Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia*

## Resumo

A avaliação funcional respiratória é fundamental para a avaliação do doente com diversas patologias, nomeadamente respiratória, sendo corrente o seu uso em adultos e em crianças em idade escolar. Embora para o lactente tenham sido investigados vários métodos nas últimas décadas, a criança em idade pré-escolar tem permanecido como inacessível, pela necessidade de colaboração e pela impraticabilidade de sedação. Os autores descrevem os avanços em avaliação funcional respiratória nos últimos anos, nesta faixa etária, nas técnicas de espirometria e pletismografia, explicitando a sua fundamentação teórica, metodologia e aplicabilidade.

**Palavras-chave:** Criança, função respiratória, idade pré-escolar, espirometria, pletismografia.

## Summary

*Lung function tests are essential for the evaluation of the patient with several diseases, namely respiratory, being commonly used in adults and older children. Although there have been several methods for infant lung function evaluation, the pre-school child has remained "untouched" due to the need of cooperation and the impracticability of using sedation. The authors describe the recent developments in lung function in pre-school children, regarding spirometry and plethysmography, explaining for each technique the fundamentals, methodology and applicability.*

**Key-words:** Child, lung function, pre-school, spirometry, plethysmography.

## INTRODUÇÃO

Nas crianças em idade pré-escolar, a morbidade por doenças crónicas respiratórias é elevada, com uma tendência para o seu progressivo aumento <sup>1,2</sup>.

As provas de função respiratória são instrumentos fundamentais de confirmação diagnóstica, monitorização de evolução natural, ou após intervenção terapêutica, de diversas patologias <sup>1,2,3</sup>.

Estes métodos têm sido comprovadamente úteis para o conhecimento fisiopatológico da fibrose quística, discinesia ciliar primária, sibilância recorrente e asma brônquica, entre outras <sup>4</sup>.

No caso da asma brônquica, a evidência cumulativa do aumento da sua incidência em idades precoces, com o possível impacto do tratamento precoce na sua evolução, justificará a necessidade de implementação de provas de função pulmonar fiáveis para avaliar o grau de obstrução pulmonar <sup>2,5</sup>.

O diagnóstico tardio e o tratamento inadequado da asma brônquica grave na criança condicionam o progressivo aumento da limitação ao fluxo aéreo, com o aumento do risco de morte em idade adulta <sup>6</sup>.

Estas provas funcionam como um marcador objectivo que suplementa a história clínica e o exame físico no diagnóstico, particularmente difícil na criança, especialmente nos casos de sibilância recorrente <sup>7</sup>.

O estudo da função pulmonar torna-se rotineiro no adulto e em idade escolar, sendo reconhecidas dificuldades para a sua realização em crianças mais novas, pela necessidade de colaboração.

Para o lactente, várias técnicas foram desenvolvidas nas últimas décadas, permanecendo a idade pré-escolar como a “idade das trevas” até aos últimos anos, em que surgiram novas metodologias que visam o estudo da função pulmonar nesta faixa etária.

Dada a impossibilidade de utilização de

sedação, como se efectua no lactente, em idade pré-escolar torna-se fulcral a empatia com a criança, de modo a que esta colabore durante a realização dos estudos.

Nesta faixa etária podem ser efectuados diversos estudos de função respiratória tais como espirometria, pletismografia, diluição de hélio, espectrofotometria de massa, oscilometria, técnica de interrupção, óxido nítrico exalado e monóxido carbono exalado.

Pretende-se com o presente artigo enunciar as técnicas mais comumente efectuadas nos laboratórios de função respiratória: espirometria e pletismografia, enumerando as suas indicações e respectiva metodologia.

## ESPIROMETRIA

A espirometria é o método mais utilizado para estudo da função pulmonar em todo o Mundo, dependendo a sua fiabilidade da metodologia empregue para a sua realização e dos critérios utilizados para a escolha das curvas débito-volúme no que concerne aceitabilidade e reprodutibilidade.

Na espirometria avaliam-se os débitos e volumes mobilizáveis ou dinâmicos, através da colaboração do sujeito que deve efectuar uma inspiração forçada seguida de uma manobra expiratória forçada máxima, pretendendo-se avaliar:

- Capacidade vital forçada ou CVF é o volume de ar mobilizável entre a capacidade pulmonar total e o volume residual, ou seja, entre uma inspiração forçada e o final da expiração forçada.
- Volume expirado no 1º seg ou VEMS (FEV1) é o volume de ar expirado no 1º segundo.
- Débito Expiratório máximo instantâneo ou DEMI (PEF) é o débito máximo atingido durante uma manobra expiratória.

- Débitos expiratórios máximos a 25%, 50%, 75% e entre 25-75% da capacidade vital forçada ou  $DEM_{25}$  ( $FEF_{75}$ ),  $DEM_{50}$  ( $FEF_{50}$ ),  $DEM_{75}$  ( $FEF_{25}$ ) e  $DEM_{25-75}$  ( $FEF_{25-75}$ ).

A espirometria no adulto deve cumprir as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS) ou da *European Respiratory Society*, no que respeita aos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade <sup>8,9</sup>.

### Critérios de Aceitabilidade

1. Manobras com duração superior a 6 seg e/ou plateau de 1 seg
2.  $V_{be}/CVF < 5\%$  ou  $V_{be} < 150$  mL (ATS)
3.  $V_{be}/CVF < 5\%$  ou  $V_{be} < 100$  mL (ERS)  
 $V_{be}$  (volume de extrapolação)  
 $CVF$  (capacidade vital forçada)

### Critérios de Reprodutibilidade

1. FVC e  $FEV_1$  nas 2 melhores manobras, com variação máxima entre si de 200mL (ATS)
2. FVC e  $FEV_1$  nas 2 melhores manobras com variação máxima entre si de 100mL ou 5% (ERS) <sup>(8,9)</sup>.

Quanto aos critérios de aceitabilidade importa inferir também da qualidade à inspecção visual da curva débito-volume, pela existência de uma rápida subida até atingir o Débito Expiratório Máximo Instantâneo (DEMI) ou PEF (Peak Expiratory Flow) e uma manobra expiratória constante sem inspiração precoce, bem como a ausência de manobras de valsalva, tosse ou hesitação.

Na criança em idade pré-escolar é mandatório cumprir os critérios de qualidade da manobra pela sua inspecção visual, não sendo possível cumprir

os restantes critérios, particularmente a duração da manobra de expiração forçada superior a 6 segundos.

Os primeiros estudos neste sentido foram efectuados em 1994 por Kanengiser et Dozer <sup>10</sup>, pelo estudo retrospectivo dos valores obtidos por espirometria pré e pós broncodilatador, em 98 crianças, com idades compreendidas entre os 3 e os 5 anos de idade, com o objectivo de avaliar as curvas obtidas, utilizando os critérios ATS.

Os valores obtidos simultaneamente para  $FEV_1$  e para FVC foram aceites em apenas 30% das manobras e somente em crianças com mais de 5 anos de idade. <sup>10</sup>

Em 2001 Arets et al, concluíram que apenas 15% das crianças obtinham manobras de duração superior a 6 segundos, cumprindo os critérios da ATS/ERS <sup>11</sup>.

Nos últimos 3 anos, têm surgido vários trabalhos encorajadores e inovadores quanto à metodologia utilizada.

Em 2001, Eigen et al, 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. As sessões foram limitadas a 15 minutos de duração, tendo sido reportados coeficientes de variação de 7,8%; 2,5%; 2,7% e 8,3% para Peak Flow, FVC,  $FEV_1$  e  $FEF_{25-75}$ , respectivamente <sup>4,12</sup>. As equações de regressão obtidas para  $FEV_1$  e FVC, em função da altura, tiveram uma boa correlação com as publicadas anteriormente quer por Polgar <sup>13</sup> quer por Knudson <sup>14</sup>, demonstrando-se a possibilidade de obter curvas débito-volume em idade pré-escolar e respectivas equações de regressão para os parâmetros avaliados, a partir dos dados de 184 crianças <sup>12</sup>.

No mesmo ano foi publicado um estudo por Vilozini, em que 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 <sup>15</sup>.

Mariostica e tal, estudaram 38 crianças em idade pré-escolar com fibrose quística, comprovando a fiabilidade do método, bem como a sua exequibilidade em 87% das crianças. Seria um instrumento major de estudo da função pulmonar em crianças com patologia, verificando-se que as crianças homozigóticas para a mutação DF508 tinham valores de FVC e FEV<sub>1</sub> inferiores aos heterozigóticos. Refira-se que os valores de referência utilizados foram obtidos pelo mesmo laboratório a partir de 184 crianças saudáveis <sup>16</sup>.

Crenesse et al estudaram retrospectivamente 473 crianças entre os 3 e os 5 anos de idade, 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: 75%(3-4 anos); 73%(4-5 anos) e 87%(5-6 anos). Com base nestes resultados os autores concluíram da necessidade de medição de FEV<sub>0,5</sub> e FEV<sub>0,75</sub>, uma vez que seriam mais apropriados para esta faixa etária <sup>2,4</sup>.

Em 2002, Nystad et al estudaram 652 crianças dos 3-6 anos de idade, em vários infantários da Cidade de Oslo, concluindo que 10% não conseguiam manobras expiratórias com duração de 1 segundo, particularmente em crianças mais novas. Estes autores recomendam o registo de FEV<sub>0,5</sub> e FEV<sub>0,75</sub>, para além do FEV<sub>1</sub>, para todas as crianças com idade inferior a 6 anos <sup>17</sup>.

No entanto, Zapletal estudou 173 crianças saudáveis, obtendo somente 62% de sucesso em espirometria no mesmo grupo etário que os estudos anteriores, cumprindo os critérios ATS <sup>18</sup>.

Aurora e colaboradores <sup>19</sup> estudaram 89 crianças, saudáveis e com fibrose quística, com média etária de 4 anos, reportando 75%, 67% e 59% de sucesso, respectivamente para FEV<sub>0,5</sub>, FEV<sub>0,75</sub> e FEV<sub>1</sub>, aceites pela inspeção qualitativa e quantitativa (Vbe<80ml) das curvas. Por outro lado, cerca de 90% das crianças apresentavam curvas reprodutíveis, quando considerada uma variação inferior a 10% (FVC, FEV<sub>0,75</sub>).

Pelo exposto se infere que em idade pré-escolar é possível realizar espirometria, desde que se aceitem diferentes critérios de reprodutibilidade, bem como de aceitabilidade no que respeita a duração da manobra e volume de extrapolação (Vbe).

Deve contudo realçar-se a importância de confirmar se a manobra tem duração suficiente (designando-se o tempo por  $\Theta$ ) para se reportar o respectivo FEV<sub>Q</sub>, uma vez que será sempre erradamente reportado FEV<sub>1</sub> ou FEV<sub>0,75</sub>, independentemente da duração da manobra, por defeito do software <sup>19</sup>.

Os resultados são avaliados através de equações de referência e são expressos em função de Z scores e não em percentagem do previsto.

Uma população normalmente distribuída encontra-se entre o Percentil 3 e o Percentil 97, o que corresponde a Z scores entre -2 e +2, limites da normalidade.

### Equações de Referência

Eigen e colaboradores <sup>12</sup> estudaram 259 crianças em idade pré-escolar, saudáveis, de raça caucasiana, publicando equações de referência para os valores de espirometria que se baseiam numa equação única, exclusivamente dependente do logaritmo natural da altura do sujeito em estudo, sendo independente da idade e do peso. Para cada parâmetro a analisar são utilizadas diferentes constantes obtidas por regressão, sendo a a intercepção e b a curva de regressão:

**Ln (função em estudo) = a + b x ln (altura)**

Consoante o parâmetro em estudo, modificam-se as constantes, usando a tabela:

	$\alpha$	$\beta$	ICC	COV(%)	DP
FEV <sub>1</sub> (l)	-12,26	2,63	0,98	2,7	0,098
CVF(l)	-13,63	2,95	0,99	2,5	0,106
FEF <sub>25-75</sub> (l/s)	-8,13	1,81	0,90	8,3	0,253
DEMI(l/s)	-10,99	2,54	0,89	7,8	0,402

ICC - Variação intraclasse; COV - Coeficiente de Variação; DP - desvio padrão

Em 2002, Nystad e colaboradores publicaram equações de referência para os valores de CVF, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>0,5</sub> e DEMI (PEF), obtidas de valores de espirometria em 652 crianças saudáveis em idade pré-escolar na Cidade de Oslo <sup>17</sup>.

Estas equações foram obtidas por regressão linear, obtendo-se uma equação geral, na qual se modificam as constantes consoante o parâmetro a analisar.

Deste modo, foi publicada a seguinte equação:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 a + \beta_2 p + \beta_3 i + \beta_4 m + \beta_5 r$$

a-altura(cm); i-idade(meses); p-peso(Kg); r-indicador de rapaz; m-indicador de 3 manobras aceites

Para a mesma equação são aplicados diferentes valores para as constantes  $\beta$ , conforme o parâmetro a avaliar, conforme se ilustra na seguinte tabela:

	$\beta_0$ (SE)	$\beta_1$ (SE)	$\beta_2$ (SE)	$\beta_3$ (SE)	$\beta_4$ (SE)	$\beta_5$ (SE)	DP	R <sup>2</sup>
FEV <sub>0,5</sub> (l)	-0,84	0,0119	0,0105	0,0044	0,038	0,026	0,13	0,59
FEV <sub>1</sub> (l)	-1,33	0,0161	0,0152	0,0057	0,062	0,046	0,17	0,64
CVF(l)	-1,57	0,0171	0,0169	0,0072	0,058	0,058	0,19	0,64
DEMI(l/s)	-2,21	0,0289	0,0238	0,0217	0,114	0,052	0,47	0,53

DP-Desvio padrão; R-fracção de variância

Durante o corrente ano, Aurora e colaboradores <sup>19</sup> efectuaram um estudo englobando 79 crianças entre os 2 e os 5 anos de idade, incluindo 42 com fibrose quística e 27 saudáveis, de diferentes raças. Este estudo tinha como objectivo verificar quais as equações aplicáveis à população inglesa, na sua multiplicidade de raças, se as equações publicadas por Nystad, efectuadas exclusivamente com crianças de raça caucasiana, se as equações de Eigen, que não especifica a raça das crianças.

Concluíram que para a sua população se aplicaria a equação de Eigen para os seguintes parâmetros: CVF, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub>, utilizando a equação de Nystad somente para FEV<sub>0,5</sub>.

Salientam ainda, à semelhança de estudos anteriores, as seguintes conclusões <sup>19</sup>:

- Todas as curvas devem ser inspeccionadas visualmente para avaliar a sua qualidade
- O início do teste pode ser quantificado pelo valor de Vbe <80 mL ou a relação Vbe/CVF <12,5%.
- FEVt só pode ser reportado se a duração da manobra for superior a t.
- Em todas as crianças em idade pré-escolar devem ser reportados FEV<sub>0,5</sub> e FEV<sub>0,75</sub> para além do FEV<sub>1</sub>, mesmo que se consiga reportar este último.
- A reprodutibilidade deve ser aferida pela variação inferior a 10% entre o sumatório de CVF e FEV<sub>0,5</sub>, em cada curva, em relação à melhor.

É fundamental na espirometria pré-escolar o encorajamento, a empatia e a confiança com a criança, permitindo suficientes tentativas com um objectivo ajustável e adequado, com a utilização de software com jogos diversos (velas,

balões, bowling, apitos, torradeira voadora).

Existem jogos que comprovadamente serão mais úteis para atingir o DEMI/PEF (velas) e outros (bowling), para se obter uma manobra expiratória máxima. Refira-se que segundo a ATS se aconselha a realização de pelo menos 3 manobras e no máximo 8, enquanto que em idade pré-escolar o ideal serão 15 manobras com um número máximo de 20.

Por último, saliente-se que se torna particularmente difícil a utilização de pinças nasais, neste grupo etário. Segundo Chavasse e colaboradores<sup>20</sup> a utilização de pinça nasal não se torna imprescindível para a realização de espirometria, sendo apenas mandatório que se cumpra sempre a mesma metodologia (utilização ou não) em estudos longitudinais.

## Pletismografia

A pletismografia corporal é um método utilizado em adultos, idade escolar e lactentes (sob sedação) para avaliação de volumes pulmonares estáticos-volume de gás intratorácico (VGIT) e a resistência das vias aéreas (Raw).

Este método baseia-se na lei de Boyle-Mariotte que postula que a temperatura constante, para um determinado gás, o produto da pressão pelo volume permanece constante:

$$P \times V = \text{Constante}, \quad T^{\circ} \text{ constante}$$

Pela utilização de um pletismógrafo de volume constante, será possível calcular o Volume de gás intratorácico (VGIT), uma vez que o sujeito se encontra dentro do pletismógrafo e se pede para efectuar manobras respiratórias após a oclusão de uma válvula. Deste modo, pela ausência de débito, a pressão alveolar iguala a pressão medida na boca e pela variação de volume e de pressão, calcula-se o volume intratorácico após uma expiração normal<sup>21</sup>.

$$\text{VGIT} = (\Delta V \text{ pletism} / \Delta P_{\text{ao}}) \times (P_{\text{amb}} - P_{\text{H}_2\text{O}})$$

$P_{\text{amb}}$  - pressão atmosférica

$P_{\text{H}_2\text{O}}$  - pressão vapor  $\text{H}_2\text{O}$

Em idade pré-escolar não é possível determinar o VGIT uma vez que as crianças não toleram a oclusão da válvula, retirando a boca do bucal.

Nos últimos anos o grupo de Bisgaard tem adaptado esta técnica de diferentes modos de forma a possibilitar o seu uso neste grupo etário. Deste modo foram tentadas várias abordagens que permitiam que a criança fosse acompanhada de um adulto para as medições<sup>22</sup>, bem como o desenvolvimento de uma máscara especial para este grupo etário<sup>23</sup>, medição da resistência das vias aéreas sem oclusão e sem medição de volumes<sup>24</sup> ou ainda a correção electrónica das manobras para se ajustarem as condições de temperatura corporal, pressão atmosférica e vapor de  $\text{H}_2\text{O}$ (BTPS), sem realização de manobras de panting.

Determina-se a Resistência específica das vias aéreas (sRaw), sem necessidade de oclusão, pela relação entre a variação do volume do pletismógrafo e o débito (obtido pelo pneumotacógrafo)<sup>24,25</sup>:

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

A sua determinação é efectuada com a colaboração da criança, que, dentro do pletismógrafo, efectua manobras ventilatórias por panting. Segundo a Professora Janet Stocks estas devem ser realizadas com uma frequência respiratória entre 35-45, uma vez que frequências superiores sobreesestimam as resistências e frequências inferiores impossibilitam a determinação das resistências das vias aéreas, uma vez que não é possível efectuar compensação electrónica dos artefactos térmicos, na presença de manobras profundas e lentas<sup>26</sup>.

Devem ser utilizadas pinças nasais, com a criança dentro do pletismógrafo encerrado, durante pelo menos 1 minuto antes da primeira

medição para se atingir o equilíbrio térmico<sup>26</sup>.

A resistência das vias aéreas varia ao longo do ciclo respiratório devido à dependência que débitos/volumes têm desta. Não existe um valor único que represente a resistência, podendo ser expressa como:

- sRot: calculada pelas variações de volume do pletismógrafo entre inspiração e expiração.
- sReff: calculada pela média da resistência das vias aéreas sRaw por regressão de  $D V_{pletism} / D F$ , em toda a manobra respiratória.
- sRI ou sRE ser: calculadas a um débito fixo, usualmente 0,5L na fase inicial da inspiração/expiração.<sup>26</sup>

Não existe consenso internacional quanto aos parâmetros que devem ser reportados, bem como se devem ser avaliados a média ou a mediana ou ainda o número de manobras que devem ser efectuadas. Saliente-se que a resistência específica das vias aéreas permanece constante no indivíduo saudável ao longo da vida<sup>26</sup>.

No Institute of Child Health em Londres são efectuadas 5 conjuntos de 5 manobras, calculando-se a média e o desvio padrão dos valores obtidos, para sRtot e sReff.<sup>26</sup>

Torna-se fundamental explicar à criança todos os procedimentos bem como encoraja-la para a importância da sua participação, de modo a levar a bom termo todas as determinações da resistência das vias aéreas. Deste modo, atingem-se valores de sucesso entre 65%(3 anos de idade) e 100%(5 anos de idade).<sup>26</sup>

Registe-se que a avaliação da resistência das vias aéreas tem vindo a demonstrar-se muito útil em estudos clínicos, porquanto o registo de valores elevados com queda após prova de broncodilatação, pode distinguir asmáticos de indivíduos saudáveis.<sup>26</sup>

Custovic elaborou em estudo em que se demonstra que a elevação das resistência das vias

aéreas é um factor preditivo para asma em idade escolar e adolescência.<sup>27</sup>

Também em estudos epidemiológicos a sua determinação tem sido útil para avaliação da hiperreactividade brônquica em resposta a meta-colina e ar seco e ainda em estudos longitudinais de doença pulmonar crónica.<sup>26</sup>

## COMENTÁRIOS FINAIS

A avaliação funcional respiratória em idade pré-escolar, tem vindo a ser validada nos últimos anos em todo o Mundo, sendo promissora a sua utilização no Futuro, para a avaliação e monitorização de crianças com patologias que comprometam a fisiologia pulmonar.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bisgaard H, Klug B. Lung function measurements in awake young children. *Eur Resp J*, 1995; 8:2067-75.
2. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in Children aged 3 to 5 years: Reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32:56-61.
3. Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J Suppl* 1989; 4 :184S-261S.
4. Davis S. Neonatal and pediatric respiratory diagnostics. *Respir Care* 2003; 48(4):367-84.
5. Marchal F, Loos N. Lung function testing in preschool children. *Pediatr Pulmonol*. 1999(Suppl); 18:21-3.
6. Stachan D, Gerritsen J. Long-term outcome of early childhood wheezing: population data. *Eur Respir J* 1996; 9:42-7.
7. Silverman M. Childhood asthma and other wheezing disorders. London: Chapman and Hall, 1995.
8. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1987; 136:1285-98.
9. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
10. Kanengiser S, Dozer A. Forced expiratory maneuvers in children ages 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18(3):144-9.
11. 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.

12. 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(3 Pt 1):619-23.
13. Polgar G, Promahat V. Standard values. In: *Pulmonary function testing in children: techniques and standards*. Philadelphia: WB Saunders;1971:87-212.
14. Knudson RJ, Lebowitz MD, Burrows B, Holberg CJ. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(6):725-34.
15. Vilozini D, Barker M, Jellouskeck H, Heimann G, Blau H. An interactive computer-animated system (SpriroGame) facilitates spirometry in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2200-5.
16. 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(2):67-71.
17. 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.
18. Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:200-7.
19. Aurora P, Stocks J, Olivier C, Saunders C, Casle R, Chaziparasidis G, Bush A. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1152-9.
20. R. Chavasse, P. Johnson, J Francis, I Balfour-Lynn, M. Rosenthal, A. Bush. To clip or not to clip ? Noseclips for spirometry. *Eur Resp J* 2003; 21:876-8.
21. Siverman M, Stocks J: *Pediatric Pulmonary Function - Lung function tests*, edited by J Hughes, N Pride, W.B.Saunders, 1999, pp 179-83.
22. 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.
23. Klug B, Bisgaard H. Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir J* 1995;8:2067-75.
24. Dab I, f. Alexander. A simplified approach to the measurement of the specific airway resistance. *Pediatr Res* 12:878-81
25. 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.
26. Stocks J. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. 6<sup>th</sup> International Congress on Pediatric Pulmonology- Post Graduate Course: Assessment of Lung function in pre-school children. Lisbon, 2004.
27. Lowe L, C S Murray, A Custovic, B M Simpson, P M Kissen, A Woodcock. Specific airway resistance in 3 years old children: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359:1904-8.