

# Avaliação da função respiratória em função dos factores de risco para asma em crianças com sibilância recorrente

## *Lung function and clinical risk factors for asthma in infants and young children with recurrent wheeze*

Data de receção / Received in: 07/12/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 03/02/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (2): 117-135

Luís Miguel Borrego<sup>1,3</sup>, Janet Stocks<sup>2</sup>, Paula Leiria-Pinto<sup>1</sup>, Isabel Peralta<sup>1</sup>, Ana Margarida Romeira<sup>1</sup>, José Rosado-Pinto<sup>1</sup>, Ah-Fong Hoo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Imunoalergologia / *Immunology Department*, Centro Hospitalar Lisboa Central – Hospital de Dona Estefania

<sup>2</sup>Portex Respiratory Unit, UCL Institute of Child Health & Great Ormond Street Hospital NHS Trust

<sup>3</sup>CEDOC, Departamento de Imunologia / *Immunology Department*, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa

**Nota:** 1.º prémio ex-aequo SPAIC-Schering-Plough 2009

### RESUMO

**Introdução:** A sibilância recorrente é uma entidade muito prevalente na infância. Nos últimos anos têm sido identificados vários factores de risco para asma brônquica em crianças com sibilância recorrente, não se encontrando clarificada a importância da avaliação funcional respiratória. Pretendeu-se avaliar se a função respiratória estaria comprometida em crianças com sibilância recorrente até aos 2 anos de idade com e sem factores de risco para asma brônquica (história de asma parental ou história pessoal de eczema ou pelo menos dois dos seguintes: história pessoal de rinite alérgica, sibilância fora do contexto infeccioso e contagem de eosinófilos no sangue periférico > 4%), comparados com um grupo-controlo. **Material e métodos:** Foram efectuadas provas de função respiratória através de técnicas de compressão torácica em volume corrente (RTC) e em volume aumentado (RVRTC), em crianças entre 8 e 20 meses de idade, com três ou mais episódios de sibilância, sem qualquer terapêutica anti-inflamatória prévia, diagnosticados por um médico, e no grupo-controlo. **Resultados:** Foram obtidos resultados tecnicamente aceitáveis em 50 crianças sibilantes e 30 controlos pela técnica RTC e em 44 sibilantes e 29 controlos com a técnica RVRTC. Após ajustamento para o sexo, idade, comprimento à data do teste e tabagismo materno, foram observadas reduções significativas nos Z-scores para

FEV<sub>0.5</sub> (diferença média [95% IC]: -1,0 [-1,5; -0,5], p=0,0001), FEF<sub>75</sub> (-0,6 [-1,0; -0,2], p=0,0001) e FEF<sub>25-75</sub> (-0,8 [-1,2; -0,4], p=0,0001) nas crianças com sibilância recorrente em relação ao grupo-controlo. As crianças sibilantes com alto risco para asma (n=15) tinham, em relação ao grupo sem factores de risco (n=29), Z-scores significativamente mais baixos para FVC (-0,7 [-1,4; -0,04], p=0,04) e FEF<sub>25-75</sub> (-0,6 [-1,2; -0,1], p=0,03). **Conclusões:** A função respiratória encontra-se diminuída em crianças com sibilância recorrente, particularmente com alto risco para asma, quando comparados com um grupo-controlo. Estes resultados traduzem a associação entre factores de risco clínico para asma brônquica e comprometimento da função respiratória precocemente na vida. O seguimento prospectivo destas crianças poderá aferir o seu valor preditivo para asma em idade escolar.

**Palavras-chave:** Asma, criança, lactente, provas de função respiratória, sibilância.

## ABSTRACT

**Background:** Although several risk factors for bronchial asthma have been identified in infants and young children with recurrent wheeze, the relevance of assessing lung function in this group remains unclear. We assessed whether the respiratory function was impaired during the first 2 years of life in recurrently wheezy children, with and without clinical risk factors for bronchial asthma (i.e., parental asthma or personal history of eczema or, at least, two of the following: personal history of allergic rhinitis, wheezing without colds and eosinophil level > 4%), when compared with healthy controls. **Methods:** Forced expiratory flows and volumes in steroid naïve children, aged 8-20 months, with ≥ 3 episodes of physician-confirmed wheeze, and in healthy controls, were measured using the rapid thoraco-abdominal compression (RTC) and raised-volume rapid thoraco-abdominal compression (RVRTC) techniques. **Results:** Technically acceptable results were obtained in 50 wheezy children and 30 controls using the RTC technique, and in 44 wheezy children and 29 controls with the RVRTC technique. After adjustment for sex, age, body length at test and maternal smoking, significant reductions in Z-scores for FEV<sub>0.5</sub> (mean difference [95% CI]: -1.0 [-1.5; -0.5]), FEF<sub>75</sub> (-0.6 [-1.0; -0.2]) and FEF<sub>25-75</sub> (-0.8 [-1.2; -0.4]) were observed in those with recurrent wheeze when compared with controls. Wheezy children with high risk for asthma (n = 15) had significantly lower Z-scores for FVC (-0.7 [-1.4; -0.04]) and FEF<sub>25-75</sub> (-0.6 [-1.2; -0.1]) than those without such risk factors (n = 29). **Conclusions:** When compared to healthy controls, airway function is reduced in young children with recurrent wheeze, particularly those at high risk for subsequent asthma. These findings provide further evidence for associations between clinical risk factors for bronchial asthma and impaired respiratory function in early life. Prospective follow-up of these children may assess its predictive value for asthma in school age.

**Key-words:** Asthma, child, infant, respiratory function test, wheezing.

## INTRODUÇÃO

**A**sibilância recorrente é uma entidade muito frequente na infância<sup>1,2</sup>. A grande maioria das crianças com sibilância recorrente fica assintomática até à idade escolar. No entanto, alguns deles virão a ser asmáticos.<sup>3,4</sup> O início precoce de asma tem sido associado a persistência da sintomatologia com uma menor função pulmonar que se mantém até à idade adulta<sup>5-7</sup>. O índice preditivo publicado por Castro-Rodriguez e colaboradores permite considerar como crianças de alto risco para asma brônquica as crianças com sibilância recorrente durante os três primeiros anos de vida com história parental de asma ou história pessoal de eczema ou na presença de dois dos seguintes: história pessoal de rinite, crises de sibilância fora de contexto infeccioso, contagem de eosinófilos no sangue periférico superior a 4%<sup>8</sup>. Têm vindo a ser publicados outros índices preditivos que englobam doseamentos imunológicos<sup>1</sup> e outros parâmetros clínicos<sup>9</sup>, sendo no entanto difíceis de aplicar na prática clínica diária.

Para além dos factores de risco clínicos, a avaliação funcional respiratória pode contribuir para a avaliação dos fenótipos de sibilância em idade precoce. Tem vindo a ser documentado por diversos estudos que a função pulmonar “pré-mórbida” reduzida está associada a um maior risco de sibilância nos primeiros anos de vida<sup>3,10-12</sup>. Por outro lado, a função pulmonar mantém-se constante durante a infância<sup>5,13,14</sup>, idade escolar<sup>15,16</sup> e idade adulta<sup>5,7,17</sup>, verificando-se que as crianças com menor função respiratória desde uma 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 Tucson 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, previamente a qualquer sintomatologia respiratória, e a sibilância transitória, mas não com a sibilância persistente.<sup>2</sup> Do mesmo modo, Wilson e colaboradores não documentaram qualquer associação entre

## INTRODUCTION

**R**ecurrent wheezing is very common in infants and young children<sup>1,2</sup>. While the greater part of infants and young children with recurrent wheezing are symptom-free until school age, some will, however, go on to develop asthma<sup>3,4</sup>. The early onset of asthma links persistent symptoms with reduced lung function, which continues into adulthood<sup>5-7</sup>. The Castro-Rodriguez *et al.* predictive index considers children at high risk of bronchial asthma those with recurrent wheezing during the first three years of life with a parental history of asthma or history of eczema or presence of any two of the following: personal history of rhinitis, attacks of wheezing without colds and eosinophil level over 4%<sup>8</sup>. Other predictive indexes of persistent wheeze have been published. Some involve immunological measurements<sup>1</sup> and others clinical parameters<sup>9</sup>, but are, however, hard to use in routine clinical practice.

In addition to clinical risk factors, assessing lung function could help in evaluating the phenotypes of early-life wheeze. Several studies have shown that reduced ‘pre-morbid’ lung function is associated to a higher risk of wheezing in the first years of life<sup>3,10-12</sup>. Lung function remains constant throughout infancy<sup>5,13,14</sup>, childhood<sup>15,16</sup> and adult life<sup>5,7,17</sup>, however, it has been shown that children with reduced early-life lung function continue to have a decreased function in adulthood. It is highlighted that the association between lung function patterns and phenotypes of wheeze remain to be elucidated. The Tucson study showed an association between reduced maximal expiratory flow at functional residual capacity ( $V'_{\max\text{FRC}}$ ) using the RTC technique during the first few weeks of life, prior to any respiratory symptoms, and to transient wheezing, but not to persistent wheezing<sup>2</sup>. Equally so, Wilson *et al.* did not document any association between wheezing after four years of age and dimi-

sibilância após os 4 anos de idade e a redução do  $V'_{\max\text{FRC}}$  às 4 semanas de vida<sup>18</sup>. Em oposição a estes resultados, o grupo de Perth encontrou uma associação entre sibilância persistente aos 11 anos de idade e a redução pré-mórbida dos valores de  $V'_{\max\text{FRC}}$  no 1.º mês de vida<sup>16</sup>. Noutro estudo foi documentado que as crianças com sibilância transitória tinham menores valores de  $V'_{\max\text{FRC}}$  aos 17 meses de idade do que as crianças com sibilância persistente<sup>19</sup>. 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 aos 10 anos de idade<sup>20</sup>.

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 saudáveis<sup>21-24</sup>. A técnica de compressão torácica em volume aumentado tem sido utilizada para o estudo de crianças com sibilância recorrente<sup>24,25</sup> e para crianças saudáveis para avaliação da resposta a broncodilatador<sup>26</sup>, mas nenhum estudo pretendeu avaliar a função respiratória em crianças sibilantes em função do risco clínico para asma.

Pretendeu-se avaliar se as crianças com sibilância recorrente com alto risco para asma têm uma redução da função respiratória em comparação com os sibilantes sem factores de risco para asma<sup>8</sup> e em relação a um grupo de crianças saudáveis, durante os primeiros dois anos de vida.

## MATERIAL E MÉTODOS

Entre Setembro de 2005 e Setembro de 2007, no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, foram recrutadas para o estudo crianças entre os 8 e os 20 meses, com mais de 3 episódios de crises de dificuldade respiratória baixa diagnosticadas por um médico, no ano transacto à inclusão e sem crises ou medicação nas três semanas prévias à realização do exame funcional respiratório. Todas as crianças admitidas neste estudo nunca foram medicadas com te-

nished  $V'_{\max\text{FRC}}$  at four weeks of life<sup>18</sup>. The Perth group, however, found an association between persistent wheezing at 11 years of age and pre-morbid diminished  $V'_{\max\text{FRC}}$  in the first month of life<sup>16</sup>. A further study found that children with transient wheezing had lower  $V'_{\max\text{FRC}}$  at 17 months of age than children with persistent wheezing<sup>19</sup>. A Norwegian research team demonstrated that children with evidence of diminished maximal expiratory flow in tidal volume in the first few days of life are at a higher risk of bronchial asthma at ten years of age<sup>20</sup>.

Over the last few years different teams of researchers have shown that the RVRTC technique is more sensitive than the RTC technique in distinguishing between children with respiratory disease and healthy children<sup>21-24</sup>. The former technique has been used in studying children with recurrent wheezing<sup>24,25</sup> and in healthy children to assess response to bronchodilator<sup>26</sup>, but there are no studies evaluating the lung function of wheezy children in terms of the clinical risk of asthma.

We assessed whether lung function was reduced during the first two years of life in children with recurrent wheezing with and without clinical risk factors for developing subsequent asthma<sup>8</sup> compared to healthy controls.

## MATERIAL AND METHODS

From September 2005 to September 2007, the Imunoallergology Department of the Hospital Dona Estefânia recruited children aged 8-20 months who had had over three physician-confirmed low-grade respiratory difficulty episodes during the year prior to inclusion and who had not experienced an attack or taken medication in the three weeks prior to the lung function test. No children who joined our study had ever been prescribed anti-inflammatory medication (corticosteroids or leukotriene receptor antagonists). The study population children were

rapêutica anti-inflamatória (corticosteróides ou antagonista dos receptores dos leucotrienos). As crianças do grupo estudo foram categorizadas em alto risco e baixo risco para asma de acordo com o índice preditivo de Castro-Rodriguez e colaboradores<sup>8</sup>. O grupo-controlo incluiu crianças do mesmo grupo etário, sem antecedentes de queixas respiratórias, sem história pessoal de doenças alérgicas e sem história parental de asma brônquica. O grupo-controlo incluiu crianças recrutadas para estudos epidemiológicos no *Institute of Child Health, University College of London*, Londres, Reino Unido<sup>14</sup>, cumprindo os mesmos critérios de inclusão e exclusão.

Todas as crianças nasceram com mais de 37 semanas de gestação e com peso ao nascer superior ao percentil 10 e sem qualquer outra doença cardíaca, metabólica, neurológica, gastrointestinal ou obstrução das vias aéreas superiores.

O presente estudo foi aprovado pelos conselhos de ética de ambas as instituições envolvidas (Lisboa e Londres). Os exames foram efectuados na presença dos pais e com consentimento informado.

As provas de função respiratória foram efectuadas em sono profundo, sob sedação com hidrato de cloral (60-75 mg/kg) e em decúbito dorsal. Antes da sedação, e durante todo o exame funcional respiratório, foram registadas a saturação de oxigénio por oximetria e a frequência cardíaca. O peso e o comprimento foram medidos com um estadiómetro calibrado, com escala digital, sendo os valores expressos em Z-scores<sup>27</sup>. A designação de Z-score é uma quantificação adimensional que traduz quantos desvios-padrão uma medida se encontra acima ou abaixo do previsto, sendo obtida pela subtracção entre o valor observado e o previsto, posteriormente dividido pelo desvio-padrão residual (desvio-padrão da diferença entre o valor previsto e o valor medido para um dado indivíduo).

Foi utilizado um equipamento idêntico nos dois centros envolvidos (VIASYS Healthcare Masterscreen BabyBody, version 4.6, Hochberg, Germany) com a utilização de técnicas estandardizadas e de acordo com as *guidelines* internacionais<sup>28,29</sup>. A equipa de investigadores de Londres providenciou o treino e posterior supervisão, em visitas trimestrais,

classified as being at high and low risk of asthma, in line with the Castro-Rodriguez *et al.* predictive index<sup>8</sup>. The healthy control group contained children of the same age group with no history of respiratory or allergic disease and no parental history of bronchial asthma. It also included children recruited from epidemiology studies at the Institute of Child Health, University College of London, London, England<sup>14</sup>, who met the same inclusion and exclusion criteria.

All children had been born with over 37 weeks of gestation and had a birth weight over the tenth percentile. They had no cardiac, metabolic, neurological or gastrointestinal disease or upper airways obstruction.

The study was approved by the ethics committees of both the London and the Lisbon institutions. The tests were performed with the children's parents present and after informed consent had been obtained.

The lung function tests were performed with patients in a state of deep sleep, sedated with chloral hydrate (60-75mg/kg) and lying in the supine position. Oxygen saturation was measured via oximeter prior to sedation and during the entire lung function test, as was heart rate. Weight and length were measured using a calibrated stadiometer with digital scale and the measurements given in Z-scores<sup>27</sup>. A Z-score measures the distance in standard deviations of a sample from the mean, and is gleaned by subtracting the data seen from that expected. This is then divided by the residual standard deviation – the difference in standard deviation between the value predicted and the subject's mean.

The two centres involved used identical equipment (VIASYS Healthcare Masterscreen BabyBody, version 4.6, Hochberg, Germany) and standardised techniques in line with international guidelines<sup>28,29</sup>. The London team supplied the training for and subsequent monitoring of the lung function tests at three-monthly visits. The data bases were analysed anonymously. Pressure inflated to that of 30cm of water was used for the raised-volume rapid thoraco-abdominal compression technique<sup>28</sup>. At least two

na realização das provas funcionais respiratórias, tendo sido as bases de dados analisadas anonimamente. Para a técnica de compressão torácica em volume aumentado foi utilizada uma pressão de insuflação de 30 cm de água<sup>28</sup>. Foram obtidas pelo menos duas curvas com critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade nas manobras de compressão torácica rápida em volume corrente e em volume aumentado<sup>28,29</sup>. Os resultados foram expressos em Z-scores<sup>30,31</sup>.

No dia da realização da prova funcional respiratória foi preenchido um questionário após inquérito directo aos pais das crianças englobando questões sobre os antecedentes pessoais, antecedentes familiares de doença alérgica e exposição tabágica. Foram efectuadas colheitas de sangue periférico, a fim de obter a contagem de eosinófilos nas crianças com sibilância recorrente<sup>8</sup>.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo da potência foi efectuado aquando do estudo que permitiu identificar diferenças entre as crianças sibilantes e controlos saudáveis, ajustando pelas variáveis sexo, idade e características antropométricas. Com 35 crianças em cada grupo, foi encontrada uma potência de 80% para detectar uma diferença de 0,67 Z-score. As avaliações nos subgrupos de crianças com sibilância recorrente, 20 crianças no grupo de alto risco e 20 no grupo de baixo risco, proporcionaram uma potência de 80% para detectar uma diferença de 0,9 Z-score<sup>32</sup>.

As comparações entre as características e parâmetros de avaliação funcional respiratória de cada grupo foram efectuadas por intermédio do teste t de Student, com intervalo de 95% de confiança (IC95). Para a análise de variáveis de categoria foi efectuado o teste de qui-quadrado.

A avaliação da associação entre sibilância recorrente e parâmetros de função respiratória foram examinados através da regressão linear múltipla (SPSS Windows, v.15, Chicago, Illinois) após o ajustamento para o sexo, características antropométricas e factores de confundimento, como o tabagismo materno na gravidez e os factores de risco para asma.

tidal and raised-volume rapid thoraco-abdominal compression curves deemed acceptable and reproducible (between 10%)<sup>28,29</sup> were obtained. The results were given in Z-scores<sup>30,31</sup>.

On the day the lung function tests were performed the children's parents were asked questions and their answers used to fill in a questionnaire enquiring into their child's medical history, any family history of allergic disease, and exposure to smoking. Peripheral blood samples were taken for an eosinophil count in the children with recurrent wheeze<sup>8</sup>.

## STATISTICAL ANALYSIS

The study was sufficiently powered to show differentiation in wheezy children and healthy controls, adjusted for gender, age and anthropometric characteristics. Each group contained 35 children, meaning 80% power to detect a Z-score difference of 0.67. The evaluations in the subgroups of children with recurrent wheezing (20 children in the high risk group and 20 children in the low risk group) gave a power of 80% to detect a Z-score difference of 0.9<sup>32</sup>.

Comparisons between the two groups' characteristics and the lung function evaluation parameters were performed using the Student t test with a 95% confidence interval (CI). The chi-squared test was used to analyse categorical variables.

We used multiple linear regression analysis (SPSS Windows, v.15, Chicago, Illinois) to assess any association between recurrent wheezing and lung function parameters, after adjusting for gender, anthropometric characteristics and confounding factors, such as maternal smoking during pregnancy and risk factors for asthma.

## RESULTADOS

Os pais de 82/94 (87%) crianças sibilantes elegíveis para o estudo consentiram a realização das provas funcionais respiratórias, mas apenas 55/82 (67%) efectuaram os testes. Foram obtidas curvas para  $V'_{\max\text{FRC}}$  em 50 crianças sibilantes, enquanto apenas 44 tiveram curvas tecnicamente aceites em volume aumentado (Figura 1). Entre o grupo das crianças saudáveis de Lisboa, 21/59 (36%) consentiram participação no estudo e apenas 14 (24%) efectuaram as provas funcionais respiratórias. Foram obtidas curvas tecnicamente aceitáveis para  $V'_{\max\text{FRC}}$  em 12 crianças e em 11 na técnica de volume aumentado (Figura 1). Do grupo de crianças em Londres foram incluídas 18 crianças com curvas tecnicamente aceitáveis para a técnica em volume corrente e em volume aumentado.

Não havia diferenças na idade gestacional, peso ao nascer ou exposição ao fumo de tabaco durante a gravidez,

## RESULTS

The parents of 82/94 (87%) children with wheeze eligible to take part in the study consented to lung function tests being performed, but only 55/82 (67%) underwent the tests, and  $V'_{\max\text{FRC}}$  curves were obtained for 50 children with wheezing, while technically acceptable results were only obtained for 44 with the raised-volume technique (Figure 1). From the Lisbon healthy control group, 21/59 (36%) children had parental consent to take part in the study, but only 14 (24%) underwent lung function testing. Technically acceptable  $V'_{\max\text{FRC}}$  results were obtained for 12 children and technically acceptable results with the raised-volume techniques for 11 (Figure 1). The London group of children included 18 with technically acceptable results obtained with the tidal and raised-volume techniques. As there were no differences in gestational age, birth wei-

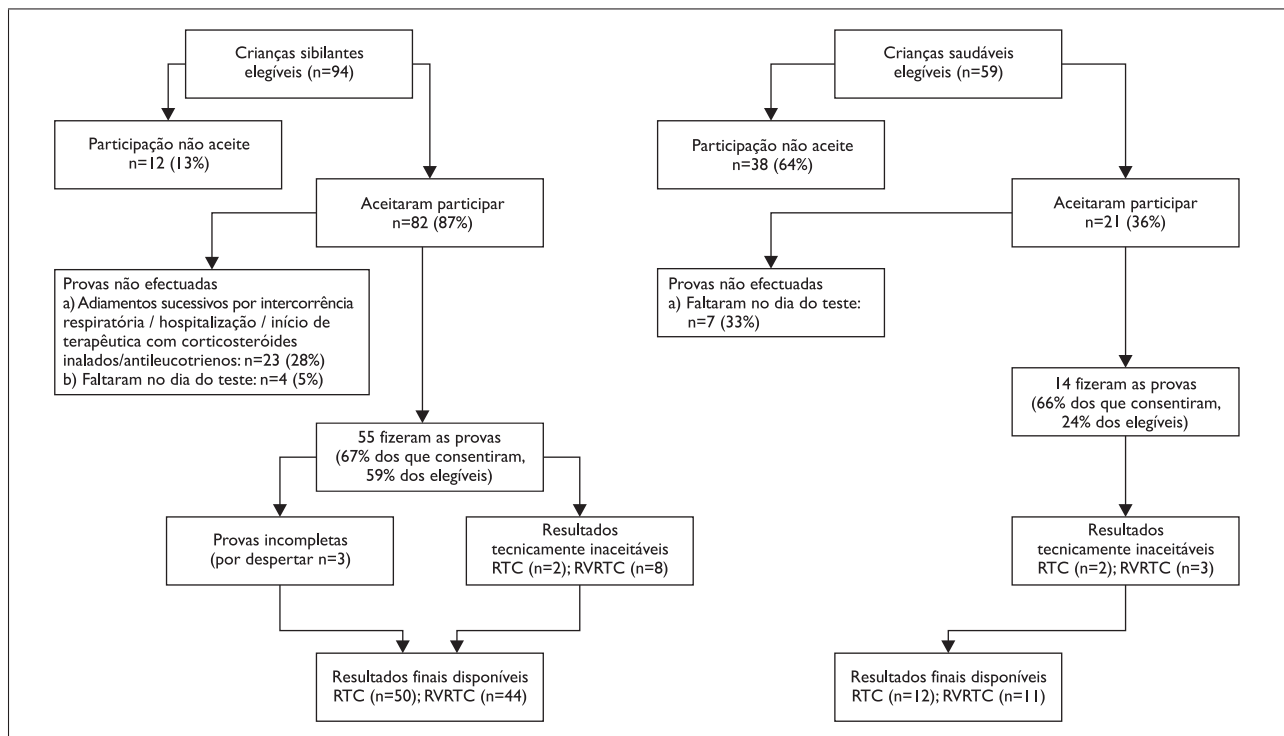


Figura 1. Processo de recrutamento de crianças sibilantes e saudáveis para a realização das provas funcionais respiratórias

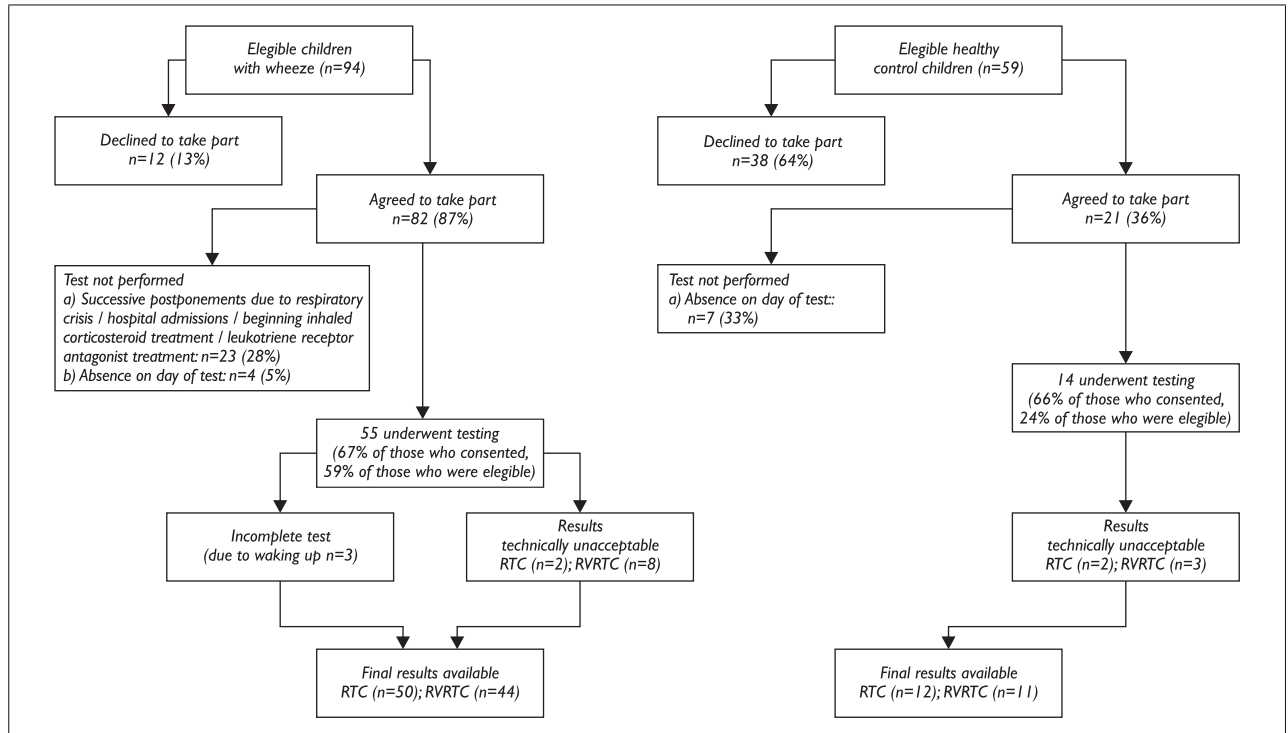


Figure 1. Recruitment process of children with wheeze and healthy control children for lung function testing

nem na idade, parâmetros biométricos à data do exame funcional respiratório ou resultados dos exames funcionais respiratórios entre as crianças do grupo-controlo de Lisboa e de Londres, pelo que as crianças dos dois centros foram englobados num só grupo-controlo (Quadro 1).

## COMPARAÇÃO ENTRE CRIANÇAS SIBILANTES E SAUDÁVEIS

As crianças saudáveis apresentavam uma idade gestacional ao nascer significativamente superior às crianças com sibilância recorrente (-0,6 [-1,0; -0,09],  $p=0,02$ ). No entanto, não havia diferenças significativas nos restantes parâmetros analisados: sexo, peso ao nascer, peso ao nascer em Z-scores e tabagismo materno na gravidez (Quadro 2). Aquando da realização das provas funcionais respiratórias, as crianças sibilantes eram mais velhas, mais compridas e mais pesadas do que as crianças do

ght, smoking exposure during pregnancy, age, length/weight characteristics at the date of the lung function test and the results of the lung function tests in the Lisbon and London healthy control groups, the children of these two groups were amalgamated into one single control group (Table 1).

## COMPARISON BETWEEN WHEEZY AND HEALTHY CONTROL CHILDREN

The healthy control children had a significantly greater gestational age at birth than children with recurrent wheezing (-0.6 [-1.0; -0.09],  $p = 0.02$ ). There were, however, no significant differences in the remaining parameters analysed (gender, birth weight, birth weight in Z-scores and maternal smoking during pregnancy [Table II]). At the time of performing the lung function



**Quadro 1.** Comparação entre crianças saudáveis (Lisboa e Londres)

**Table 1.** Comparison of healthy control children (Lisbon and London)

	Lisboa / Lisbon (n=12)	Londres / London (n=18)	Dif. Média (95% IC) Lisboa-Londres / Mean Diff. (95% CI) Lisbon-London	P
Idade gestacional, semanas / Gestational age, weeks	39.3 (1.1)	39.8 (1.0)	-0.5 (-1.2; 0.3)	0.2
Peso ao nascer, kg / Birth weight, kg	3.2 (0.3)	3.4 (0.5)	-0.2 (-0.5; 0.2)	0.3
Peso ao nascer Z-score / Birth weight Z-scores	-0.4 (0.7)	-0.1 (0.9)	-0.3 (-0.9; 0.4)	0.4
Sexo masculino, n (%) / Male gender, n (%)	10 (83%)	8 (44%)	39% (3%; 62%)	<b>0.01</b>
Tabagismo gravidez / Smoking during pregnancy	2 (17%)	3 (17%)	0.0 (-0.3; 0.3)	1.0
<b>Dia do teste / Day of test</b>				
Idade, semanas / Age, weeks	58.6(10.9)	52.7(20.2)	5.8 (-7.3;18.9)	0.4
Peso, kg / Weight, kg	10.0 (0.9)	9.5 (1.3)	0.5 (-0.4;1.4)	0.3
Peso Z-score / Weight Z-score	-0.5 (0.9)	-0.2 (1.0)	-0.3 (-1.0;0.4)	0.4
Comprimento, cm / Length, cm	77.5 (1.7)	76.0 (5.1)	1.5 (-2.1;4.9)	0.4
Comprimento Z-score / Length, Z-score	0.1 (0.8)	0.7 (1.2)	-0.7 (-1.6;0.3)	0.2
<b>Função respiratória / Lung function</b>				
FVC Z-score	0.5 (0.8)	-0.3 (1.5)	0.8 (-0.2; 1.8)	0.1
FEV05 Z-score	-0.6 (1.0)	-0.2 (1.0)	-0.4 (-1.1; 0.5)	0.4
FEF75 Z-score	-0.6 (0.67)	-0.9 (0.88)	0.3 (-0.3;1.0)	0.3
FEF25-75 Z-score	-1.2 (0.79)	-0.9 (0.82)	-0.3 (-0.9; 0.4)	0.4
V' maxFRC Z-score	-1.5 (0.9)	-1.5 (0.9)	-0.1 (-0.6; 0.7)	0.8
Freq. Resp., cpm / Resp. rate, bpm	29.7 (1.4)	30.4 (6.0)	-0.7 (-5.0; 3.7)	0.8
VT/kg, mL	10.4 (5.2)	9.6 (1.6)	0.9 (-0.3; 2.0)	0.1
tPTEF/tE	0.31 (0.09)	0.27 (0.08)	0.04 (-0.24; 0.10)	0.2

Foram efectuadas comparações entre médias por regressão univariada. / Presented results of comparison of mean by univariate regression.  
**cpm:** ciclos por minuto; **VT:** volume corrente; **tPTEF/tE:** razão entre o pico para atingir o *peak flow* e o tempo expiratório /  
**bpm:** breath per minute; **VT:** tidal volume; **tPTEF/tE:** ratio of time taken to reach peak tidal expiratory flow to total expiratory time

grupo-controlo. No entanto, após correcção para idade e sexo, expresso em Z-scores, apenas as diferenças no peso em Z-scores (0,7 [0,2; 1,3], p=0,01) se mantiveram estatisticamente significativas (Quadro 2). Verificou-se uma tendência não significativa para um maior aumento de peso nas crianças sibilantes do nascimento até à data do teste (0,4 [-0,1; 1,0]).

Os valores de Z-scores para FVC, FEV<sub>0,5</sub>, FEF<sub>75</sub> e FEF<sub>25-75</sub> foram significativamente inferiores nas crianças sibilantes, em relação às crianças saudáveis (Figura 2), não se tendo

tests, the children with wheeze were older and longer and heavier than those in the healthy control group. However, after correcting for age and gender, expressed in Z-scores, only the differences in weight in Z-scores (0.7 [0.2; 1.3], p = 0.01) remained statistically significant (Table 2). There was a nonsignificant trend towards a greater increase in weight in children with wheeze from birth to the date of the test (0.4 [-0.1; 1.0]).

**Quadro 2.** Comparação entre crianças sibilantes (alto e baixo risco para asma) e saudáveis

**Table 2.** Comparison of children with wheeze (high and low risk of asthma) and healthy control children

	Alto risco <sup>†</sup> / High risk <sup>†</sup> (n=17)	Baixo risco <sup>†</sup> / Low risk <sup>†</sup> (n=33)	Sibilantes / Wheeze (n=50)	Saudáveis / Healthy control (n=30)	Diferença média (95% CI) / Mean difference (95% IC) Sibilantes – saudáveis / Wheeze – healthy control	P
Idade gestacional, semanas / Gestational age, weeks	38.9 (1.1)	39.0 (0.9)	39.0 (1.0)	39.6 (1.0)	-0.6 (-1.0; -0.09)	0.02
Peso ao nascer, kg / Birth weight, kg	3.4 (0.5)	3.3 (0.4)	3.3 (0.4)	3.3 (0.4)	0.02 (-0.2; 0.2)	0.8
Peso ao nascer, Z-score / Birth weight, Z-score	0.3 (0.9)	0.1 (0.8)	0.1 (0.9)	-0.2 (0.8)	0.3 (-0.1; 0.7)	0.1
Sexo masculino, n (%) / Male gender, n (%)	9 (53%)	23 (70%)	32 (64%)	18 (60%)	4% (-17%; 25%)	0.7 §
Exposição tabagismo gravidez, n (%) / Smoking exposure during pregnancy, n (%)	6 (35%)	8 (24%)	14 (28%)	5 (17%)	11% (-9%; 28%)	0.2 §
<b>Dia do teste / Day of test</b>						
Idade, semanas / Age, weeks	60.6 (16.9)	64.6 (16.6)	63.2 (16.6)	55.0 (17.0)	8.1 (0.4; 15.9)	0.04
Peso, kg / Weight, kg	11.2 (2.2)	11.0 (1.6)	11.1 (1.8)	9.7 (1.2)	1.4 (0.7; 2.2)	0.0001
Peso, Z-score / Weight, Z-score	0.7 (1.6)	0.3 (1.1)	0.4 (1.3)	-0.3 (1.0)	0.7 (0.2; 1.3)	0.01
Comprimento, cm / Length, cm	79.8 (5.6)	79.9 (5.4)	79.8 (5.4)	76.7 (4.6)	3.2 (0.8; 5.5)	0.01
Comprimento, Z-score / Length, Z-score	1.0 (1.4)	0.6 (1.2)	0.7 (1.2)	0.5 (1.2)	0.2 (-0.3; 0.8)	0.4
<b>Função respiratória / Lung function</b>						
FEV <sub>0.5</sub> Z-score	-1.8 (1.0) <sup>a</sup>	-1.1 (1.1) <sup>b</sup>	-1.4 (1.1) <sup>c</sup>	-0.4 (1.0) <sup>d</sup>	-1.0 (-1.5; -0.5)	0.0001
FEF <sub>25-75</sub> Z-score	-2.2 (1.1) <sup>a</sup>	-1.6 (0.8) <sup>b</sup>	-1.80 (0.9) <sup>c</sup>	-1.00 (0.8) <sup>d</sup>	-0.8 (-1.2; -0.4)	0.0001
FEF <sub>75</sub> Z-score	-1.7 (1.2) <sup>a</sup>	-1.3 (0.7) <sup>b</sup>	-1.4 (0.9) <sup>c</sup>	-0.8 (0.8) <sup>d</sup>	-0.6 (-1.0; -0.2)	0.0001
FVC Z-score	-1.2 (1.0) <sup>a</sup>	-0.5 (1.0) <sup>b</sup>	-0.7 (1.1) <sup>c</sup>	-0.03 (1.3) <sup>d</sup>	-0.7 (-1.2; -0.1)	0.01
V <sub>maxFRC</sub> Z-score	-2.2 (1.0)	-1.7 (1.0)	-1.9 (1.0)	-1.5 (0.9)	-0.4 (-0.9; 0.1)	0.1
Freq. Resp, cpm / Resp. rate, cpm	30.4 (8.3)	29.7 (6.0)	29.9 (6.8)	30.2 (5.6)	-0.3 (-3.2; 2.7)	0.9
V <sub>T</sub> /kg mL	10.0 (1.5)	9.8 (1.1)	9.9 (1.2)	9.9 (1.5)	-0.1 (-0.7; 0.6)	0.9
t <sub>PTEF</sub> /t <sub>E</sub>	0.24 (0.1)	0.26 (0.1)	0.25 (0.1)	0.29 (0.1)	-0.03 (-0.1; 0.01)	0.2

Média (desvio-padrão) para variáveis contínuas e n (%) para variáveis categoriais. Foram efectuadas comparações entre médias por regressão univariada. cpm: ciclos por minuto; VT: volume corrente; t<sub>PTEF</sub>/t<sub>E</sub>: razão entre o pico para atingir o *peak flow* e o tempo expiratório. / Mean (standard deviation) for continuous variables and n (%) for categorical variables. Presented results of comparison of mean by univariate regression. bpm: breath per minute; V<sub>T</sub>: tidal volume; t<sub>PTEF</sub>/t<sub>E</sub>: ratio of time taken to reach peak tidal expiratory flow to total expiratory time.

§ Teste  $\chi^2$ .

<sup>a</sup> n=15; <sup>b</sup> n=29; <sup>c</sup> n=44; <sup>d</sup> n=29 / §  $\chi^2$  test. <sup>a</sup> n = 15; <sup>b</sup> n = 29; <sup>c</sup> n = 44; <sup>d</sup> n = 29

documentado diferenças para Z-score de  $V'_{\max FRC}$ , frequência respiratória, volume corrente ou relação  $t_{PTEF}:t_E$  entre os grupos (Quadro 2).

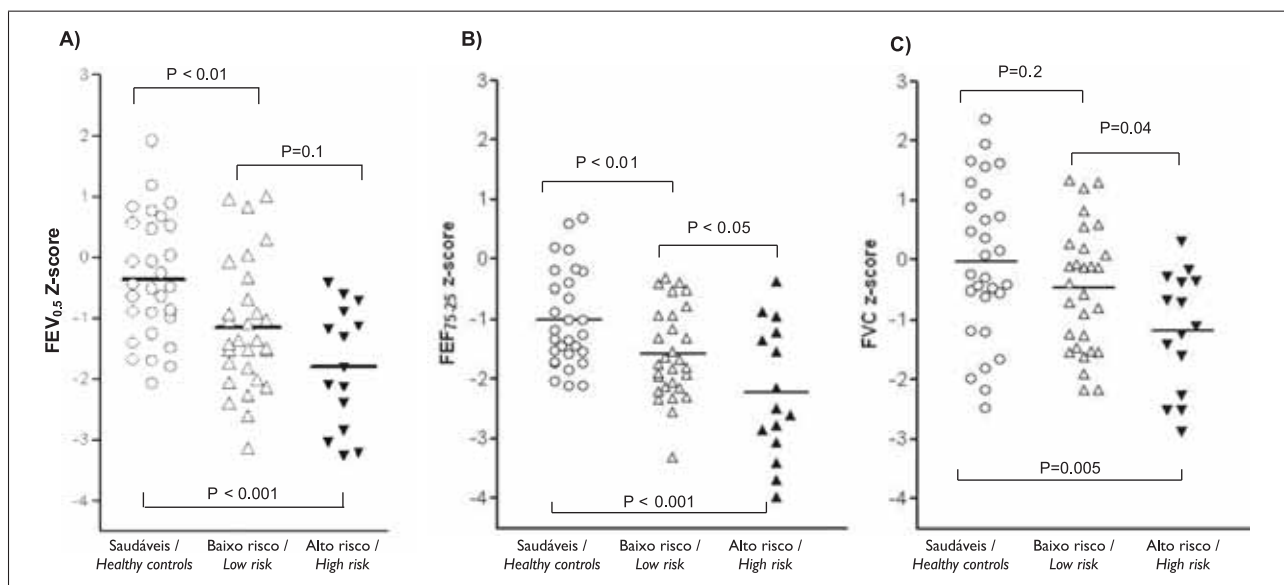
Entre as 17 crianças com alto risco de asma brônquica<sup>8</sup>, 13 (76%) tinham história parental de asma, 5 (29%) história pessoal de rinite, 3 (18%) história pessoal de eczema, 12 (71%) sibilância fora do contexto infeccioso e 9 (53%) eosinofilia periférica superior a 4%.

Não havia diferenças entre os subgrupos analisados (alto e baixo risco para asma e saudáveis) nas suas características ao nascer, com exceção das crianças saudáveis terem uma idade gestacional superior ao nascer (Quadro 2). Após ajustamento para a idade e sexo, ambos os subgrupos de sibilantes eram mais pesados do que o subgrupo de crianças saudáveis à data do exame funcional respiratório (média [95% IC] diferença de peso em Z-score, baixo risco – saudáveis: 0,6 [0,04; 1,1]; alto risco – saudáveis: 1,0 [0,3; 1,8]).

Os valores de Z-scores para  $FEV_{0,5}$ ,  $FEF_{75}$  e  $FEF_{25-75}$  eram significativamente mais baixos em ambos os subgrupos de sibilantes em relação às crianças saudáveis; sendo o valor de Z-score para a FVC inferior no subgrupo de alto risco, mas

The Z-scores for FVC,  $FEV_{0,5}$ ,  $FEF_{75}$  and  $FEF_{25-75}$  were significantly lower in the children with wheeze than in the healthy control children (Figure 2), with no differences seen in the groups' Z-scores for  $V'_{\max FRC}$ , respiratory rate, tidal volume or  $t_{PTEF}:t_E$  ratio (Table 2).

Thirteen (76%) of the 17 children at high risk of bronchial asthma<sup>8</sup> had a parental history of asthma, five (29%) a personal history of rhinitis, 3 (18%) personal history of eczema, 12 (71%) had wheezing without having a cold and nine (53%) had peripheral eosinophil count > 4%. There were no differences in the subgroups analysed (high and low risk of asthma and healthy control children) in their birth characteristics, except that the healthy control children had a greater gestational age at birth (Table II). After adjusting for age and gender, both subgroups with wheezing were heavier than the healthy controls subgroup at the date of the lung function test (mean [95% CI] difference in weight in Z-score, low risk – healthy controls: 0.6 [0.04; 1.1]; high risk – healthy controls: 1.0 [0.3; 1.8]).



**Figura 2.** Comparação dos valores de Z-scores para  $FEV_{0,5}$ ,  $FEF_{75-25}$  e FVC. Z-scores nos subgrupos de crianças sibilantes e saudáveis.  
**Figure 2.** Comparison of the Z-scores for  $FEV_{0,5}$ ,  $FEF_{75-25}$  and FVC. Z-scores in the subgroups of children with wheeze and healthy control children

**Quadro 3.** Diferença média (95% IC) dos valores de função respiratória: subgrupos de sibilantes e controlos saudáveis  
**Table 3.** Mean difference (95% CI) in lung function values: wheeze and healthy control subgroups

	Diferença média (95% IC) / Mean difference (95% CI)		
	Alto risco – saudáveis / High risk – healthy controls (n = 15) (n = 29)	Baixo risco – saudáveis / Low risk – healthy controls (n = 29) (n = 29)	Alto risco – Baixo risco / High risk – low risk (n = 15) (n = 29)
FEV <sub>0.5</sub> Z-score	-1.4 (-2.1; -0.8) p < 0.001	-0.8 (-1.3; -0.3) p < 0.01	-0.7 (-1.3; 0.01) p = 0.1
FEF <sub>25-75</sub> Z-score	-1.2 (-1.8; -0.6) p < 0.001	-0.6 (-1.0; -0.2) p < 0.01	-0.6 (-1.2; -0.1) p < 0.05
FEF <sub>75</sub> Z-score	-1.0 (-1.5; -0.3) p < 0.01	-0.4 (-0.8; -0.04) p < 0.05	-0.5 (-1.1; 0.1) p = 0.1
FVC Z-score	-1.2 (-1.9; -0.4) p < 0.01	-0.5 (-1.1; 0.2) p = 0.2	-0.7 (-1.4; -0.04) p < 0.05
V <sub>maxFRC</sub> Z-score	-0.7 (-1.3; -0.1) p < 0.05	-0.2 (-0.7; 0.3) p = 0.4	-0.5 (-1.1; 0.1) p = 0.1
Freq resp, cpm / Respiratory rate, bpm	0.2 (-3.9; 4.3) p = 0.9	-0.5 (-3.4; 2.4) p = 0.7	0.7 (-3.4; 4.8) p = 0.7
V <sub>T</sub> /kg, mL	0.1 (-0.8; 1.1) p = 0.8	-0.1 (-0.8; 0.5) p = 0.7	0.3 (-0.5; 1.0) p = 0.5
t <sub>PTEF</sub> /t <sub>E</sub>	-0.04 (-0.10; 0.01) p = 0.1	-0.03 (-0.08; 0.02) p = 0.2	-0.01 (-0.10; 0.04) p = 0.6

não no de baixo risco (Quadro 3, Figura 2). Os valores de Z-scores para FVC e FEF<sub>25-75</sub> eram significativamente mais baixos no subgrupo de alto risco em relação ao de baixo risco de asma (Quadro 3, Figura 2). Apenas se documentou uma diferença significativa para os Z-scores do V<sub>maxFRC</sub> entre o subgrupo de alto risco para asma e o grupo de crianças saudáveis. Não se documentaram diferenças significativas na frequência respiratória, volume corrente ou na relação t<sub>PTEF</sub>:t<sub>E</sub> entre os três grupos (Quadro 3).

As associações entre parâmetros de função respiratória e sibilância recorrente, com e sem alto risco para asma brônquica definido pelo índice preditivo, foram avaliadas por regressão linear múltipla após ajuste para os possíveis factores de confundimento em análise univariada, incluindo o sexo, Z-score do peso, idade e comprimento na data do teste, e ainda tabagismo materno durante a gravidez.

The Z-scores for FEV<sub>0.5</sub>, FEF<sub>75</sub> and FEF<sub>25-75</sub> were significantly lower in both subgroups with wheezing than in the healthy control children, with the Z-score for FVC lower in the high risk but not in the low risk subgroup (Table 3, Figure 2). The Z-scores for FVC and FEF<sub>25-75</sub> were significantly lower in the high risk than the low risk of asthma subgroup (Table 3, Figure 2). There were only significant differences in Z-scores for V<sub>maxFRC</sub> between the subgroup at high risk of asthma and the healthy control group. There were no significant differences seen in respiratory rate, tidal volume or the t<sub>PTEF</sub>:t<sub>E</sub> ratio in the three groups (Table 3).

The associations between lung function parameters and recurrent wheezing with and without high risk of bronchial asthma as defined by predictive index were evaluated by multiple linear regression after adjusting for possible confounding factors in univariate analysis, including gender;

Após ajuste para estas variáveis, a média (95% intervalo de confiança) da FVC era de 42 ml (6; 78) inferior nas crianças com sibilância recorrente em relação aos controlos; nos rapazes era de 57 ml (21; 92), superior à das raparigas, havendo um aumento de 26 ml (5; 48) por unidade de Z-score para o peso ao nascer.

Dentro dos subgrupos de crianças sibilantes, a FVC encontrava-se reduzida em 45 ml (2; 89) no grupo de alto risco, em comparação com o grupo de baixo risco.

Os valores de FEV<sub>0,5</sub> eram significativamente mais baixos nas crianças sibilantes em relação ao grupo controlo (-30 ml [-54; -6]) e também 25 ml (-56; 7) inferior no grupo de alto risco em relação ao grupo de baixo risco, apesar de não se verificar uma diferença estatisticamente significativa.

A existência de sibilância estava também associada a reduções significativas de FEF<sub>75</sub> (-42 mls<sup>-1</sup> [-75; -10]) e FEF<sub>25-75</sub> (-70 mls<sup>-1</sup> [-117; -23]).

Após ajuste para todos os restantes factores, o tabagismo materno durante a gravidez não teve efeito significativo no FEF<sub>25-75</sub> (diferença entre fumadoras e não fumadoras: -31 mls<sup>-1</sup> [-84; 23]). Após ajustamento para a idade, sexo e características antropométricas das crianças, nem a existência de sibilância, nem a existência de tabagismo materno na gravidez tiveram qualquer efeito nos valores de V'<sub>maxFRC</sub>, independentemente de ser analisada toda a população ou apenas o subgrupo de crianças sibilantes.

Apesar de se ter registado uma tendência, embora sem significado estatístico, para um maior aumento de peso desde o nascimento nas crianças sibilantes em relação às saudáveis (0,4 [-0,1; 0,1]), a análise da variação do peso em Z-scores desde o nascimento até à realização das provas de função respiratória condicionou apenas a ocorrência de variações mínimas na avaliação das associações referidas.

## DISCUSSÃO

Foram incluídas 59% das crianças elegíveis para o presente estudo durante o período de 2 anos de recrutamento. O

Z-score for weight, age, length at the date of the test and maternal smoking during pregnancy.

After adjusting for these variables, the mean (95% CI) FVC was 42 (6; 78) ml lower in children with recurrent wheezing than the healthy controls. It was 57 (21; 92) ml higher in boys than in girls, with an increase of 26 (5; 48) ml per unit of Z-score for birth weight.

Within the subgroups of children with wheeze, the FVC was reduced by 45 (2; 89) ml lower in the high risk comparing with the low risk group.

FEV<sub>0,5</sub> scores were significantly lower in children with wheeze than in the healthy control group (-30 [-54; -6] ml) and also 25 (-56; 7) ml lower in the high risk than the low risk group, although the difference was not statistically significant. Wheezing was also associated with significant reductions in FEF<sub>75</sub> (-42 [-75; -10] mls<sup>-1</sup>) and FEF<sub>25-75</sub> (-70 [-117; -23] mls<sup>-1</sup>).

After adjusting for all factors, maternal smoking during pregnancy did not have any significant effect on FEF<sub>25-75</sub> values (difference between smokers and non-smokers: -31 mls<sup>-1</sup> [-84; 23]). After adjusting for age, gender and anthropometric measurements, neither wheezing nor maternal smoking during pregnancy had any effect on V'<sub>maxFRC</sub> score, whether all the population was analysed or only the subgroup of children with wheeze.

Despite the nonstatistically significant trend toward weight gain since birth being greater in children with wheeze than the healthy controls (0.4 [-0.1; 0.1]), analysing the variation in weight in Z-scores from birth until the date of performing the lung function tests only gave rise to minimal variation in the evaluation of the abovementioned associations.

## DISCUSSION

Fifty-nine per cent of the children eligible to participate in this study were included over the two-year recruitment period. It was difficult to recruit children with wheeze for this study as the research protocol was

recrutamento de crianças sibilantes para a participação neste estudo mostrou-se difícil, uma vez que o protocolo de investigação era muito restrito e exigente no que concerne aos critérios de inclusão e exclusão e, ainda, pelas referidas contingências para a realização da prova funcional respiratória (ausência de sintomatologia respiratória durante 3 semanas). A maioria dos pais das crianças com patologia respiratória aceitou a participação no estudo, ainda que uma grande parte tenha desistido durante o mesmo, devido a cancelamentos das provas de função respiratória. De facto, algumas crianças tiveram de ser remar cadas 3 a 4 vezes por intercorrências respiratórias, uma vez que se pretendeu a avaliação funcional basal e não em agravamento, o que acarretou um adiamento de semanas desde a data inicial programada. As exacerbações clínicas e os adiamentos do exame, com vindas sucessivas e infrutíferas ao Serviço de Imunoalergologia, bem como a necessidade de manter as crianças sem qualquer terapêutica anti-inflamatória inalada ou oral, de carácter diário e preventivo, justificaram o número de desistências na participação (28%) no presente projecto, devendo-se em alguns casos à impossibilidade da sua inclusão por ter sido ultrapassada a faixa etária em estudo ou em caso de hospitalização.

Neste sentido, pode especular-se que as crianças mais graves foram excluídas do estudo, o que poderia afectar a magnitude de diferenças na avaliação dos parâmetros funcionais respiratórios; no entanto, com a técnica de compressão torácica em volume aumentado, foi possível documentar diferenças entre sibilantes e saudáveis e, no primeiro grupo, entre as crianças com alto risco e baixo risco para asma brônquica.

As crianças cujos pais recusaram a participação neste estudo não diferiam daquelas cujos pais aceitaram participar, em relação a história parental de asma, sexo, gravidade do número de episódios de sibilância recorrente, tabagismo parental, pelo que se conclui não se poder tratar de um desvio do estudo.

Apesar destes critérios terem excluído um grande número de crianças, permitiu a comparação entre crianças com sibilância recorrente sem qualquer terapêutica anti-inflamatória prévia e crianças saudáveis, sem qualquer desvio atribuído a parto pré-termo<sup>13</sup> ou atraso de cresci-

very restrictive and demanding, in terms of inclusion and exclusion criteria, and due to the abovementioned conditions for undergoing the lung function test (no respiratory symptoms for the three weeks prior to the test). The majority of parents of children with respiratory symptoms agreed to them taking part in the study, even if a great part withdrew during the course of the study due to the cancelling of the lung function tests. Some children had to be re-scheduled three to four times due to respiratory episodes, as we wished to take the basal functional evaluation and not one during a crisis. This led to a postponement of some weeks from the date originally scheduled. The episodes of clinical exacerbation and the postponed tests in tandem with the successive and fruitless trips to the Allergology and Clinical Immunology Unit, as well as the need to suspend all inhaled and oral daily and preventive anti-inflammatory treatments explain the amount of withdrawal (28%) from participating in this project. To this is added the impossibility of being included due to exceeding the age limit for the study, or to being admitted to hospital.

Here we can speculate that more severely affected children were excluded from the study, something which could have affected the magnitude of differences in evaluating the lung function parameters. Using the raised-volume rapid thoraco-abdominal compression technique, however, it was possible to show differences in children with wheeze and the healthy control children and, in the first group, in children at high and low risk of bronchial asthma.

Children whose parents did not allow them to take part in the study did not differ from those whose parents allowed them to take part, in terms of parental history of asthma, gender, severity of number of recurrent wheezing episodes and parental smoking. This allows us to conclude that it did not introduce a bias into the study.

Although the inclusion criteria excluded a high number of children, it allowed the comparison of children with

mento intrauterino<sup>14</sup>, uma vez que ambos são factores associados a menor função respiratória.

Os pais das crianças saudáveis recusaram na sua maioria a participação na investigação, o que se encontra de acordo com outros estudos internacionais. Por outro lado, trata-se de um grupo muito seleccionado, uma vez que todas as crianças com história de intercorrências respiratórias prévias ou história parental de asma brônquica foram excluídas. Alguns autores associaram a história materna de asma por si só a uma diminuição dos parâmetros de função respiratória<sup>33</sup>, ainda que Murray e colaboradores não tenham obtido resultados similares<sup>11</sup>.

As crianças sibilantes eram mais velhas do que as saudáveis (Quadro I) na data do teste, o que se pode justificar pelos critérios de inclusão (pelo menos três episódios de sibilância anteriores) e pelos sucessivos adiamentos para realização da prova de função respiratória, particularmente nos sibilantes em contexto de infecção viral. Após ajustamento para a idade e sexo, as crianças sibilantes eram mais pesadas mas não tinham um maior comprimento do que as crianças saudáveis. A razão pela qual se verificou esta diferença é pouco clara. No entanto, estas diferenças foram tidas em consideração no estudo de regressão múltipla do efeito da sibilância na função respiratória após apresentação dos resultados em Z-scores (ajustados para idade e dados antropométricos).

Bisgaard e colaboradores documentaram que os recém-nascidos com maior índice de massa corporal tinham uma menor função respiratória ao 1.º mês de vida, avaliada pela técnica de compressão torácica em volume aumentado<sup>34</sup>. Turner e colaboradores<sup>35</sup> documentaram uma relação inversa entre o aumento de peso desde o nascimento e os valores  $V'_{\max\text{FRC}}$  em crianças entre o 1.º e o 12.º mês de vida, especulando que as crianças com baixo peso ao nascer teriam um período de crescimento somático acelerado de compensação, que não acompanharia o crescimento pulmonar e das vias aéreas, conduzindo a uma reduzida função pulmonar. No presente estudo, as crianças com baixo peso ao nascer foram excluídas. No entanto, poderá ter sucedido um fenómeno semelhante nas crianças que ganharam

recurrent wheezing who had not been prescribed any prior anti-inflammatory treatment with healthy control children, with no deviation attributed to preterm birth<sup>13</sup> or retardation in intra-uterine growth<sup>14</sup>, as both are factors associated with decreased lung function.

The majority of parents of healthy control children did not allow their children to take part in the study. This has been seen in other international studies. Additionally, it was a very select group in that all children with a history of prior respiratory episodes or parental history of bronchial asthma were excluded. Some authors associate a maternal history of asthma in itself with a decrease in the lung function parameters<sup>33</sup>, although Murray *et al.* did not obtain similar results<sup>11</sup>.

The children with wheeze were older than the healthy control children (Table I) at the date of the test, which could be explained by the inclusion criteria (at least three prior episodes of wheezing) and the successive postponements in performing the lung function test, particularly in the children with wheeze with viral infections. After adjusting for age and gender, the children with wheeze were heavier but not longer than the healthy control children. The reason for this difference remains to be elucidated. These differences were, however, taken into consideration in the multiple regression study of the effect of wheeze on lung function after presenting the results in Z-scores (adjusted for age and anthropometric data).

Bisgaard *et al.* showed that newborns with greater body mass index had a lesser lung function at the first month of life, evaluated using the raised-volume rapid thoraco-abdominal compression technique<sup>34</sup>. Turner *et al.*<sup>35</sup> showed an inverse relationship between the increase in weight from birth and the  $V'_{\max\text{FRC}}$  values in children aged between 1 and 12 months old, speculating that the low birth weight children had a compensatory somatic growth spurt which did not accompany the pulmonary and airway growth, leading to a reduced lung function. In our study, children with low birth weight

peso excessivo desde o nascimento. Não se documentou relação estatisticamente significativa entre o ganho de peso e os valores de função respiratória após ajustamento para idade e peso e por análise de regressão múltipla.

Foi possível comprovar neste estudo que as crianças com sibilância recorrente, particularmente com alto risco para asma brônquica, têm uma menor função respiratória. A redução da FVC acompanhada de uma redução dos débitos foi mais evidente no grupo das crianças de alto risco, reflectindo uma obstrução das pequenas vias aéreas, com encerramento das vias aéreas a baixos volumes durante as manobras expiratórias forçadas. Encontra-se descrito na literatura que os valores da FVC podem-se encontrar diminuídos caso ocorra distensão gástrica durante as manobras de compressão torácica rápida em volume aumentado<sup>28</sup>. No entanto, foi dado particular ênfase a este aspecto durante a realização dos exames funcionais respiratórios, tendo-se excluído a possibilidade da sua ocorrência, uma vez que não ocorreu uma queda dos valores da FVC entre as primeiras e as últimas manobras compressivas em cada criança, nem se verificou a ocorrência de inspiração precoce com interrupção da expiração forçada.

O protocolo inicial incluía a medição da FRC, para além das medições em volume corrente e compressão torácica (em volume corrente e volume aumentado). No entanto, este protocolo revelou-se muito moroso, tendo algumas crianças acordado no decurso do mesmo. Uma vez que as medições com a técnica de compressão torácica constituíam o objectivo primordial do estudo, foi retirada a medição da FRC, pelo que não foi possível comprovar a eventual insuflação nas crianças de alto risco.

Apesar de não terem sido efectuadas medições da FRC, mesmo que estas estivessem alteradas, os valores de  $V'_{\max FRC}$  teriam sido obtidos em volumes mais elevados nas crianças sibilantes em relação ao grupo-controlo, minimizando assim as diferenças obtidas entre estes grupos<sup>21</sup>.

Este facto, associado à variabilidade intrínseca do EEL (*end expiratory level* – nível de final de expiração que traduz o volume de ar que fica no pulmão após uma expiração normal) na infância poderá também explicar a menor sensibilidade da

were excluded. However, there could have been a similar phenomenon in the children with excessive weight gain from birth. There was no statistically significant relationship between weight gain and lung function scores after adjusting for age and weight and using multiple regression analysis.

Our study showed that children with recurrent wheezing, particularly those at high risk of bronchial asthma, had a lesser lung function. The reduction in FVC accompanied by a reduced flow was more marked in the high risk group, reflecting an obstruction of the small airways with closing of the airways at low volumes during the forced expiratory manoeuvres. The literature describes how FVC can be decreased if there is gastric distension during the raised-volume rapid thoraco-abdominal compression manoeuvres<sup>28</sup>. Special attention was paid to this aspect during the performance of the lung function tests, with this possibility ruled out as there was no drop in FVC levels between the first and final compression manoeuvres in each child. In addition, there was no premature inhaling which interrupted the forced expiratory flow.

The initial protocol included measuring FRC in addition to measuring tidal and raised-volume rapid thoraco-abdominal compression. This protocol proved to be very slow, however, and some children awoke during the process. As the raised-volume rapid thoraco-abdominal compression measurements were the study's main aim, the FRC measurements were withdrawn, meaning it was not possible to prove any inflation in the high risk children.

While there were no FRC measurements taken, even if these were altered, the  $V'_{\max FRC}$  measurements would have been obtained in higher volumes in the children with wheeze than in the healthy control group children, thus minimising the differences obtained in these groups<sup>21</sup>.

This, associated to the intrinsic EEL (*end expiratory level*) variability, shows the volume of air remaining in



técnica RTC em relação a RVRTC na distinção entre os grupos no presente estudo. Alguns estudos documentaram reduções no  $V'_{\max\text{FRC}}$  em crianças sibilantes<sup>35,36</sup>. Porém, publicações mais recentes documentaram uma maior sensibilidade da técnica de compressão torácica em volume aumentado<sup>21-24</sup>.

Alguns autores documentaram que a redução da razão  $t_{\text{PTEF}}:t_{\text{E}}$  pode estar relacionada com o aparecimento de asma mais tarde na vida<sup>20,37</sup>. 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 1.º mês de vida, altura em que a modulação dos débitos expiratórios é mais pronunciada.

No presente estudo não foi possível documentar diferenças nos grupos em estudo nas medições em volume corrente (frequência respiratória, volume corrente ajustado ao peso  $V_t/\text{kg}$  e razão entre o tempo para atingir o *peak expiratory flow* e o tempo expiratório  $t_{\text{PTEF}}/t_{\text{E}}$ ), à semelhança de outros estudos<sup>38</sup>.

Contrariamente ao referido por outros autores<sup>2,38</sup>, no presente estudo, avaliando toda a população em estudo, não foi encontrado qualquer efeito da exposição tabágica durante a gravidez na avaliação funcional respiratória, o que pode ser explicado pelo reduzido número de crianças em cada subgrupo ou por a população estudada ser muito seleccionada. Em termos sumários, e após ajustamento para o sexo, idade, comprimento e tabagismo materno durante a gravidez, os débitos expiratórios e volumes na técnica de compressão torácica em volume aumentado encontravam-se significativamente reduzidos em crianças com sibilância recorrente, em período assintomático, quando comparadas com um grupo-controlo. O presente estudo encontra-se de acordo com os resultados obtidos num estudo recente de Llapur e colaboradores<sup>39</sup>. Refira-se no entanto que não se documentaram diferenças na avaliação do  $V'_{\max\text{FRC}}$  nem em nenhum dos parâmetros em volume corrente. Entre as crianças com sibilância recorrente, as de alto risco de asma apresentavam valores significativamente inferiores para FVC e  $\text{FEF}_{25-75}$  em relação às de baixo risco.

the lung after a normal expiration in childhood and could also explain the lower sensitivity of the RTC versus the RVRTC technique in distinguishing between the groups in our study. Some studies show reductions in  $V'_{\max\text{FRC}}$  in children with wheeze<sup>35,36</sup>, but more recent studies have found a greater sensitivity to the RVRTC technique<sup>21-24</sup>.

Some authors have shown the decrease in the  $t_{\text{PTEF}}:t_{\text{E}}$  ratio to be related to the onset of asthma in later life<sup>20,37</sup>. We stress that these measurements were taken as part of epidemiological studies evaluating lung function before the onset of any symptoms (pre-morbid) during the first month of life, the time at which the modulation of expiratory flows is more marked.

We found no differences in tidal volume measurements (respiratory rate, tidal volume adjusted for  $V_t/\text{kg}$  weight and the time to reach peak expiratory flow and expiratory time  $t_{\text{PTEF}}/t_{\text{E}}$  ratio) in the groups in our study, similarly to other studies<sup>38</sup>.

Unlike that stated by other authors<sup>2,38</sup>, in evaluating our entire study population, we found that exposure to maternal smoking during pregnancy had no effect on lung function, which could be explained by the reduced number of children in each subgroup of the study, the study population having been carefully selected.

In sum, and after adjusting for gender, age, length and maternal smoking during pregnancy, the forced expiratory flows and volumes using raised-volume rapid thoraco-abdominal compression technique were significantly reduced in children with recurrent wheezing in asymptomatic periods, compared with a healthy control group. Our findings are in line with those of a recent study by Llapur *et al.*<sup>39</sup>. We stress that there are, however, no documented differences in  $V'_{\max\text{FRC}}$  evaluation in any of the tidal volume parameters. Of the children with recurrent wheezing, those at high risk of asthma had significantly lower FVC and  $\text{FEF}_{25-75}$  values than those at low risk.

## CONCLUSÕES

As provas de função respiratória no lactente, através da técnica de compressão torácica em volume aumentado, permitem distinguir as crianças sibilantes (com alto e baixo risco de asma) e as crianças saudáveis.

Embora a aplicabilidade individual destas avaliações seja controversa, poderá constituir um patamar de investigação futura na avaliação da criança com sibilância recorrente. Deste modo, a avaliação destes parâmetros fisiológicos, em conjugação com outros dados clínicos, poderá vir a ser útil para o diagnóstico destas crianças.

**Declaração de conflitos de interesse:** Nenhum.

**Financiamento:** Nenhum.

*Contacto / Contact:*

Prof. Dr. Luís Miguel Borrego.

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Lisboa Central Hospital de Dona Estefânia

Rua Jacinta Marto

1169-045 Lisboa, Portugal

email: miguel.borrego@sapo.pt

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, *et al.* Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1473-80.
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, *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.
3. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, *et al.* Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
4. De Sario M, Di Domenicantonio R, Corbo G *et al.* Characteristics of early transient, persistent, and late onset wheezers at 9 to 11 years of age. *J Asthma* 2006;43:633-8.
5. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, *et al.* Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
6. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189-94.
7. Sears MR, Greene JM, Willan AR, *et al.* A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
8. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, *et al.* A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
9. Morais-Almeida M, Gaspar A, Pires G, *et al.* Risk factors for asthma symptoms at school age: an 8-year prospective study. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:183-9.
10. Young S, Arnott J, O'Keeffe PT, *et al.* The association between early life lung function and wheezing during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J* 2000;15:151-7.
11. Murray CS, Pipis SD, McArdle EC, *et al.* 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.
12. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, *et al.* Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a ge-

## CONCLUSIONS

Lung function tests in young children using the raised-volume rapid thoraco-abdominal compression technique allow children with wheezing – at high and low risk of asthma – to be distinguished from healthy children.

While there is still a lack of consensus over the individual use of these evaluations, it could represent a future line of research in the evaluation of children with recurrent wheezing. Accordingly, evaluating these physiological parameters in conjunction with other clinical data could be of use in diagnostic and/or treatment approaches to these children.

**Conflict of interest disclosure:** None.

**Funding:** None.

- netic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:403-10.
13. Hoo AF, Dezateux C, Henschen M, et al. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr* 2002;141:652-8.
  14. Hoo AF, Stocks J, Lum S, 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.
  15. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:14-20.
  16. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:921-7.
  17. Hibbert ME, Lannigan A, Landau LI, et al. Lung function values from a longitudinal study of healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 1989;7:101-9.
  18. Wilson NM, Lamprill JR, Mak JC, et al. Symptoms, lung function, and beta2-adrenoceptor polymorphisms in a birth cohort followed for 10 years. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:75-81.
  19. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, 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.
  20. Haland G, Carlsen KC, Sandvik L, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med* 2006;355:1682-9.
  21. Ranganathan SC, Bush A, Dezateux C, 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.
  22. Modl M, Eber E, Weinhandl E, et al. 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.
  23. Turner DJ, Lanteri CJ, Le Souëf PN, et al. 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.
  24. Wildhaber JH, Dore ND, Devadason SG, et al. Comparison of subjective and objective measures in recurrently wheezy infants. *Respiration* 2002;69:397-405.
  25. Saito J, Harris WT, Gelfond J, et al. Physiologic, bronchoscopic, and bronchoalveolar lavage fluid findings in young children with recurrent wheeze and cough. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:709-19.
  26. Goldstein AB, Castile RG, Davis SD, et al. Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:447-54.
  27. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, et al. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:17-24.
  28. ATS/ERS Statement, Lum S, Stocks J, et al. Raised volume forced expirations in infants: Guidelines for current practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1463-71.
  29. Sly P, Tepper R, Henschen M, et al. Standards for infant respiratory function testing: Tidal forced expirations. *Eur Respir J* 2000;16:741-8.
  30. Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan J, et al. Sex-specific prediction equations for  $V_{max}^{FRC}$  in infancy: a multi-center collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1084-92.
  31. Jones M, Castile R, Davis S, et al. Forced expiratory flows and volumes in infants: normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:353-9.
  32. Whitley E, Ball J. *Statistics Review 4: Sample size calculations*. 2002. Biomed Central Ltd, UK (<http://ccforum.com/content/6/4/335>).
  33. Clarke JR, Reese A, Silverman M. Bronchial responsiveness and lung function in infants with lower respiratory tract illness over the first six months of life. *Arch Dis Child* 1992;67:1454-8.
  34. Bisgaard H, Loland L, Holst KK, et al. Prenatal determinants of neonatal lung function in high-risk newborns. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:658-9.
  35. Turner S, Zhang G, Young S, et al. Associations between postnatal weight gain, change in postnatal pulmonary function, formula feeding and early asthma. *Thorax* 2008;63:234-9.
  36. Stick SM, Arnott J, Turner DJ, et al. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1012-5.
  37. Young S, Arnott J, Le Souëf PN, et al. Flow limitation during tidal expiration in symptom-free infants and the subsequent development of asthma. *J Pediatr* 1994;124:681-8.
  38. Dezateux C, Stocks J, Wade AM, et al. Airway function at one year: association with premorbid airway function, wheezing and maternal smoking. *Thorax* 2001;56:680-6.
  39. Llapur CJ, Martínez TM, Coates C, et al. Lung structure and function of infants with recurrent wheeze when asymptomatic. *Eur Respir J* 2009; 33:107-12.