

Linear growth of asthmatic children on inhaled and systemic steroids

Loreni C.S. Kovalhuk¹, Nelson A.Rosário², Luiz de Lacerda³, Juarez Gabardo⁴

1. Especialista em Alergia e Pós-graduada em Pediatria – UFPR;
2. Professor Titular de Pediatria – UFPR;
3. Professor Adjunto de Pediatria, Chefe do Departamento de Pediatria – UFPR;
4. Chefe do Departamento de Genética – UFPR

Resumo:

Objetivo: Avaliar o crescimento linear de asmáticos atópicos em uso de corticóide oral e/ou inalatório.

Casuística e Método: Crianças com asma atópica do sexo masculino, pré-púberes, foram agrupadas de acordo com o tratamento: prednisona por via oral em dias alternados, dose média de 8mg (n=20); beclometasona inalatória, dose média de 394mcg/d (n=20) e um grupo controle sem corticóide (n=20). A gravidade da doença foi estimada por um escore clínico de sintoma (escala de 0 a 14). As medidas de estatura foram expressas pelo Escore Z (H-SDS = Escore de desvio - padrão da estatura), obtido pela seguinte fórmula: $\text{es-tatura encontrada} - \text{estatura esperada} / \text{desvio padrão da estatura}$. O tempo de acompanhamento foi de oito a 21 meses. A comparação dentro e entre os grupos foi feita pela análise da variância e correlação pelo coeficiente de Spearman.

Resultados: A média de idade de ingresso no estudo foi de $7,2 \pm 1,5$ anos. O tempo de doença transcorrido até o ingresso no estudo, foi maior no grupo prednisona ($6,2 \pm 1,8$ anos) ($p < 0,05$). O escore clínico de entrada foi maior nos grupos em uso de corticóide, porém diminuiu nos três grupos após o tratamento ($p < 0,05$). Foi semelhante a distribuição dos três grupos de pacientes de acordo com o Escore Z, tanto de entrada quanto de saída. Não houve correlação entre duração da asma, escore clínico de entrada e Escore Z. A média do Escore Z não variou significativamente durante o estudo. A frequência de maior ou menor Escore Z não se associou ao regime de tratamento ($\chi^2 = 1,6$ NS).

Conclusão: Baixas doses de prednisona por via oral em dias alternados e beclometasona inalatória, são eficazes para o controle da asma, e não interferiram sobre o crescimento linear destes pacientes.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(2):46-56 Asma, crescimento linear, corticóide

Abstract:

Objective: To evaluate the linear growth of atopic asthmatic children on inhaled and systemic steroids.

Patients and Methods: We selected prepubertal asthmatic boys, on oral and prednisone,

A escolha do melhor método para a interpretação do canal de crescimento e suas variações re-presenta um problema. A transformação em percentil é facilmente aplicável para crianças dentro de uma faixa de normalidade, porém os percentis dificultam uma análise estatística. O uso do escore de desvio padrão da estatura, representa um método mais potente e apropriado para análise de crianças fora da faixa de normalidade. As variações neste índice são mais facilmente quantificáveis, permitindo comparar pacientes de diferentes faixas etárias^{13, 16}.

Além destes fatores, as condições inerentes à asma brônquica, como idade de início, número, duração e intensidade das crises e a terapêutica com GC, na dependência do tempo de uso, dose e tipo de GC empregado, tornam difícil discernir um único fator causal que possa estar relacionado à ocorrência de baixa estatura^{2, 6, 7, 10, 11, 17, 18}.

Nenhum dos casos deste estudo apresentou estatura abaixo do limite inferior do Escore Z (-1,88), portanto não se caracterizou baixa estatura tanto na entrada quanto na saída do estudo. No decorrer do acompanhamento, independente do tipo de tratamento recebido, não foi observada diferença significativa quanto a frequência de variação do Escore Z, ou seja, número de pacientes que evoluiu com aumento, manutenção ou decréscimo na velocidade de crescimento.

Em crianças, o uso diário de GC oral acarreta supressão do crescimento linear, porém a administração em dias alternados provê controle dos sintomas em asmáticos, minimizando os efeitos colaterais^{2, 9, 18}. Reimer *et al*¹⁸, investigando o efeito de doses específicas de prednisona em regime de dias alternados, sobre o crescimento de crianças com asma grave, relatam que entre os pacientes que receberam doses menores (média de 9mg) houve uma aceleração do crescimento refletindo o melhor controle da doença, enquanto que nos que receberam doses maiores (média de 30mg) houve supressão do crescimento durante o período de estudo, atribuído ao efeito antianabólico dos GC.

Nesta casuística a dose de prednisona empregada em dias alternados foi baixa (média de 8mg), porém permitiu um bom controle da doença pela significativa redução do escore clínico de asma, sem interferir sobre o crescimento linear. Alguns dos pacientes com asma de moderada gravidade, os quais por condições sociais não podiam manter um tratamento com corticóide inalatório, foram tratados com prednisona por ser a opção terapêutica de distribuição gratuita pela farmácia do Hospital de Clínicas.

mean dose of 8mg (n=20) or inhaled beclomethasone, mean dose 394mcg/d (n=20). A group of mild/moderate asthma-tics not requiring steroids served as control (n=20). Disease severity was estimated by a clinical score (0-14 scale). Height was measured and expressed as Score Z (H-SDS= Height Standard Deviation Score), obtained by the formula: measured height - predicted height/height SD). Patients were followed up from eight to 21 months. Comparison between and intra groups was done by ANOVA and Spearman correlation coefficient.

Results: The mean age at entry to the study was $7.2 \pm 1.5y$. Asthma duration was higher in the prednisone group ($6.2 \pm 1.8y$)($p<0.05$). Scores at entry differed among groups on steroids and control. Scores decreased significantly in all 3 groups after treatment. Irrespective of therapy mean Score Z did not vary significantly throughout the study. There was no correlation between duration of disease, clinical score and Score Z. Higher or lower H-SDS were not associated with any drug regimen ($\chi^2=1.6$ NS).

Conclusion: Low dose qod prednisone and inhaled beclomethasone were effective in the control of asthma symptoms and did not decrease growth velocity in these patients.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 1999; 22(2):46-56 asthma, steroids, linear growth.

Introdução

A asma é a doença crônica mais comum da infância. É um processo inflamatório crônico das vias aéreas, com exacerbações recorrentes.

Os glicocorticóides são os principais agentes antiinflamatórios usados no tratamento da asma persistente.

A farmacocinética de glicocorticóides (GC) inalatórios evidencia uma série de vantagens em relação aos GC para uso oral, como a aplicação direta de formulações de alta potência no órgão alvo, redução da dose total diária e a possibilidade de maior frequência de doses. Além destas, observa-se a baixa biodisponibilidade sistêmica, a rápida inativação da fração absorvida e a elevada razão da potência tópica em relação à sistêmica¹.

O emprego de GC tem sido relacionado a alterações do crescimento linear, na dependência da formulação, dose e tempo de uso². A via inalatória é a terapêutica mais eficaz, sendo indicada para asma mesmo de leve intensidade, o que aumentou o número de pacientes expostos cronicamente a GC exógeno. Conseqüentemente faz-se necessária uma maior monitorização de possíveis efeitos colaterais, como interferência sobre o crescimento linear em crianças^{1, 3}.

Retardo no crescimento em asma grave, tem sido descrito muito antes da introdução de corticóides inalatórios e ocorre como complicação de tratamento a longo prazo com corticóides sistêmicos para asma. Entretanto, os efeitos de corticóides inalatórios sobre o crescimento linear, são controversos⁴.

O quadro clínico da asma é variável e tem sido apontado como causa de baixa estatura. O déficit de crescimento se observa nos casos de início precoce, maior número, duração e intensidade das crises; bem como pelos esquemas terapêuticos utilizados, o que dificulta isolar a participação de cada um desses fatores como causa de retardo no crescimento⁵. Portanto, são múltiplos os fatores que podem interferir sobre o crescimento estatutal de pacientes com asma.

A incidência de baixa estatura entre crianças asmáticas tem oscilado entre 6% e 10%. Para a população geral são esperados 2% a 3%^{5, 6}. Desde que Cohen *et al*⁷, em 1940, descreveram retardo no crescimento associado à asma na infância, há relatos conflitantes

Avaliações disponíveis sobre o efeito a longo prazo de GC inalatório sobre o crescimento linear envolvem predominantemente o dipropionato de beclometasona. Littlewood *et al*¹⁹, relataram retardo no crescimento associado ao uso prolongado de beclometasona, porém a falta de dados sobre a velocidade de crescimento prévia à entrada no estudo, bem como a não avaliação intra-estudo do estadiamento de desenvolvimento puberal, além do uso de GC sistêmico, são fatores que comprometem as conclusões.

Não analisamos a velocidade de crescimento prévia ao ingresso no estudo, porém selecionamos somente pacientes pré-púberes, para evitar os efeitos do estirão da puberdade sobre a velocidade de crescimento linear.

Doull *et al*²⁰, avaliaram o efeito do tratamento com beclometasona na dose de 400 mcg ao dia, em crianças pré-púberes e encontraram um decréscimo de 1 cm no crescimento estatural, num período de sete meses. Os pacientes foram reavaliados quatro meses após descontinuação do medicamento, sem recuperação do canal de crescimento. Porém os autores comentam que esses resultados não podem ser extrapolados para longo prazo e que o efeito supressor pode ser de curta duração, podendo ocorrer uma recuperação do canal de crescimento durante a puberdade.

O tratamento da asma com corticóide inalatório em doses diárias de 400 mcg ao dia não afeta o crescimento linear a longo prazo³. No presente estudo a média da dose de beclometasona empregada para o tratamento da asma se manteve em torno de 400 mcg ao dia. Entre os sete pacientes manejados com prednisone oral e beclometasona inalatória, a média de dose da beclometasona esteve em torno de 700 mcg ao dia. A faixa de dose empregada de beclometasona inalatória, esteve em torno de 400 a 800 mcg ao dia, a qual é considerada uma faixa de dosagem intermediária e neste grupo de pacientes foi suficiente para o controle da asma e melhora no escore clínico.

Decréscimo do crescimento linear foi relatado por Simons *et al*²¹, em um acompanhamento por um ano de 241 crianças com idade de $9,3 \pm 2,4$ anos, neste estudo o grupo que usou beclometasona cresceu 3,96 cm, taxa significativamente inferior à dos grupos salmeterol e placebo, que cresceram respectivamente 5,40 e 5,04 cm. Entretanto, o controle dos sintomas da asma e a redução da hiperreatividade brônquica foi eficaz no grupo beclometasona.

Hauspie *et al*²², estudando asmáticos, do sexo masculino, observaram um retardo do crescimento mais pronunciado na adolescência, associado a um atraso na maturação sexual e esquelética. O padrão da curva de crescimento desses pacientes assemelhou-se ao do atraso constitucional do desenvolvimento puberal, havendo retomada do canal de crescimento na idade adulta.

A maioria dos estudos envolve pacientes com asma de moderada a grave intensidade; porém Ferguson *et al*⁶, relataram baixa estatura em pacientes com asma e/ou rinite alérgica sem relação com a gravidade da asma, atribuindo o déficit de crescimento linear ao estado atópico. Entretanto, o potencial de crescimento foi bom, havendo correlação entre a idade estatural e idade óssea.

Há uma correlação entre atraso no crescimento linear, retardo na maturação esquelética e no desenvolvimento puberal, independentemente da gravidade da asma^{1, 6, 22}.

A patogênese da supressão do crescimento linear pelos GC é complexa e multifatorial. Durante a infância, o hormônio do crescimento (GH) é necessário para o crescimento epifisário, pela ação do "insulin-like growth factor 1" (IGF-1) e maturação óssea. A secreção pulsátil hipofisária do GH é estimulada pelo hipotálamo por intermédio do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e inibida via somatostatina¹.

sobre sua ocorrência. Alguns autores observaram retardo no crescimento atri-buindo-o à asma de maior gravidade, enquanto outros o relatam somente em crianças tratadas com GC^{8, 9}.

Uma análise crítica sobre a influência de corti-cóides inalatórios sobre o crescimento linear fica prejudicada pelo fato de asmáticos freqüentemen-te exibirem retardo no crescimento. Por outro la-do, há uma correlação entre o retardo na aquisi-ção de estatura, na maturação esquelética e no de-senvolvimento puberal, a qual independe da gra-vidade da asma; desta maneira a estatura final não é comprometida^{6, 10-12}.

Neste estudo foram investigados os efeitos do uso de corticóide sistêmico e inalatório, bem co-mo o da gravidade da asma e da duração da doen-ça sobre o crescimento linear.

Casuística e Métodos

Foram selecionados 60 pacientes do sexo mas-culino, com asma atópica, em acompanhamento no ambulatório de Alergia e Imunologia Pediá-trica. Dos 60 pacientes selecionados, 51 apresen-tavam rinite alérgica associada à asma brônquica e todos apresentavam teste cutâneo alérgico posi-tivo para *D. pteronyssinus* (Bayer, USA).

O critério de exclusão empregado foi o trata-mento, no ano que precedeu o estudo, com cor-ticóide oral ou inalatório, por um período maior que duas semanas por ano, bem como, os pacien-tes que apresentavam outras doenças que pudes-sem acarretar baixa estatura.

Todos os pacientes usavam aminofilina regu-larmente e foram distribuídos em três grupos de 20 pessoas, de acordo com o uso de corticóide: beclometasona inalatória (B), prednisona (P) e um grupo que não fazia uso de corticóide sistêmi-co ou inalatório constituiu o grupo controle (C). Os pacientes tratados com corticóide oral, recebe-ram prednisona em dias alternados e em dose úni-ca pela manhã, dos quais sete pacientes recebe-ram paralelamente beclometasona inalatória.

Com o intuito de evitar a influência do estirão da puberdade, o que poderia falsear a análise da velocidade de crescimento, foram selecionados somente pacientes pré-púberes do sexo masculi-no, pareados de acordo com a idade de entrada no estudo, a qual foi de $7,2 \pm 1,5$ anos e a idade de saída $8,3 \pm 1,8$ anos. O período de avaliação foi de oito a 21 meses, com média de 13 meses.

O controle da asma durante o período de estudo foi analisado por um escore de sintomas, adapta-do de Ninan & Russel⁴, o qual se baseava na fre-qüência e duração das crises; na ocorrência de sintomas no período intercrítico como tosse, sibi-lância e asma induzida pelo exercício; pelo tipo de tratamento adicional para as exacerbações, desde broncodilatador inalatório, corticóide oral até a necessidade de hospitalização. Foi estabele-cida uma graduação que variava de zero a três pa-ra cada item. A escala era de zero a 14, e o con-trole da asma foi classificado como bom para va-lores até quatro; de cinco a nove moderado e mau controle para valores iguais ou maiores a dez (Ta-bela 1). O emprego deste escore numérico facili-tou a quantificação e a comparação dentro e entre os grupos, do controle da asma.

A seleção do tratamento foi baseada na gravi-dade da doença e na dependência da resposta à terapêutica, além da disponibilidade e habilidade para o uso de aerossol.

O grupo prednisona foi manejado com uma do-se média de 8mg (5 a 20mg) em dias alternados, ou $4,1 \pm 1,9$ mg/dia. Sete dos 20 pacientes recebe-ram paralelamente beclometasona (683 ± 321 mcg/d). Em relação ao peso corporal a faixa de dose de prednisona empregada foi de 0,2 a 0,6mg/kg/dose. O grupo da beclometasona rece-beu uma dose média de 394 ± 148 mcg/d e o gru-po controle foi manejado com teofilina. Beta-

Em asmáticos com lentificação do crescimento linear, recebendo corticóide inalatório, não se de-monstrou uma interferência sobre o eixo GH-IGF-1 e atribui-se o efeito inibidor a uma ação lo-cal sobre os tecidos ósseo e cartilaginoso²³. Por outro lado, a reposição exógena de GH foi capaz de reverter a falha no ganho estatural, associada a doses moderadas de GC, evidenciando indireta-mente um efeito inibidor sobre o eixo do GH¹.

Balfour-Lynn¹⁰, acompanhando 66 crianças com asma crônica perene, por um período médio de 13 anos, concluiu que o padrão de crescimento desses pacientes é de desaceleração fisiológica da pré-adolescência, que pode dar a impressão de retardo no crescimento, porém a estatura final atingida não era comprometida.

O retardo puberal permite à criança asmática crescer por um período mais longo de tempo, e a estatura final não será comprometida²⁴.

Retardo no crescimento em asma grave, tem sido descrito muito antes da introdução de corti-cóides inalatórios. Entretanto, os efeitos dessa te-rapêutica sobre o crescimento linear, são con-troversos⁴. É difícil atribuir exclusivamente ao tratamento uma interferência a longo prazo sobre o ganho estatural²⁵. A incerteza dos resultados também depende da dificuldade em distinguir achados de estudos estatisticamente signifi-cativos, dos efeitos adversos clinicamente rele-vantes¹.

De maneira geral, o tratamento com doses até 400mcg/dia não apresenta efeito adverso a longo prazo sobre o crescimento estatural^{3, 26}. De acordo com Balfour-Lynn¹⁰, o uso a longo prazo de be-clometasona nas doses de 600mcg/dia e 400 mcg/dia, respectivamente na pré e durante a pu-berdade, não afeta o crescimento linear. Entretan-to, deve-se considerar uma variação na sensibili-dade individual dos pacientes²⁵.

Com o intuito de avaliar o efeito a curto prazo de altas doses de GC inalatório sobre o cresci-mento linear, tem-se empregado uma técnica que consiste na medida do crescimento de membros inferiores ("kneemometry"). Geralmente o resul-tado observado é a inibição do crescimento com dosagens diárias superiores a 400mcg ao dia. Em-bora a técnica seja acurada e reprodutível, o pa-drão de crescimento de membros inferiores é irre-gular, o que compromete a extrapolação dos re-sultados para estimar a velocidade de crescimento linear a longo prazo¹.

Uma metanálise de 810 asmáticos, tratados com corticóide oral ou inalatório, demonstrou correlação positiva entre déficit de crescimento e o uso de corticóide oral, a qual não foi evidente no grupo que fez uso de corticóide inalatório, mesmo com o uso prolongado, altas doses ou entre pacientes com asma de maior gravidade²⁶.

Calpin *et al*²⁷, fizeram uma revisão sistemática da literatura que compreendeu 24 estudos rando-mizados e controlados entre 1966 e 1996, totali-zando 1087 crianças. A mediana da duração do tratamento com corticóide inalatório era oito se-manas, variando de quatro a 88 semanas. A velo-cidade de crescimento das crianças foi normal em oito estudos que avaliaram esta variável. A con-clusão desta revisão é que no tratamento profiláti-co com corticóides inalatórios, há melhora clínica e do pico de fluxo expiratório em crianças com asma moderada e grave. O risco de efeitos sistê-micos é desprezível.

Portanto, são múltiplos os fatores que podem interferir sobre o crescimento estatural de pacien-tes com asma. Neste estudo foram investigados os efeitos de corticóides sistêmicos e inalatórios, bem como da gravidade da asma, avaliada por es-core clínico e tempo de duração da doença sobre o crescimento linear.

adrenérgicos por via inalatória, foram empregados como medicação de alívio e por livre demanda.

Quinze dos 20 pacientes do grupo controle nunca fizeram uso de corticóide inalatório e/ou sistêmico. Dos demais pacientes, dois usaram corticóide por via oral na forma de pulsos de 5mg/d de prednisona por cinco dias, um deles na forma de dois pulsos 14 meses antes do ingresso no estudo e o outro recebeu três pulsos de prednisona seis anos antes do estudo. Três pacientes fizeram uso de beclometasona inalatória, há mais de um ano do ingresso no estudo e em doses que não excederam 500 mcg ao dia.

O uso suplementar de corticóide oral para eventuais exacerbações nos três grupos, não excedeu a 14 dias consecutivos por ano ou a três pulsos de cinco dias consecutivos ao ano.

A mensuração da estatura foi realizada no mesmo estadiômetro a cada consulta, num mínimo de quatro medidas e as mesmas foram expressas em escore de desvio padrão de estatura.

O escore de desvio padrão da estatura (H-SDS), também conhecido como Escore-Z, é obtido pela seguinte fórmula: $H-SDS = (Estatura\ encontrada - Estatura\ esperada) / Desvio\ padrão\ da\ estatura$. A estatura encontrada é subtraída da média de estatura esperada para a idade, sendo dividida pelo desvio padrão da estatura. Em uma população normal, a média de SDS terá valor zero e desvio padrão de um; os limites de intervalo de confiança de 95% seriam -2 e +2 SDS. Os percentis de Tanner 3°, 50° e 97°, equivalem aos H-SDS -1,88, 0 e +1,88, respectivamente¹³. Portanto caracterizou-se baixa estatura quando o H-SDS foi inferior a -1,88.

Análise estatística

Os índices de escore de gravidade de doença e de Escore Z, foram comparados dentro e entre os grupos pela análise de variância, sendo utilizado o delineamento de blocos casualizados. Nos casos onde o teste F evidenciou significância, complementou-se a análise com o teste de Tukey de médias.

As correlações entre escore clínico de asma e o Escore Z de entrada e entre o tempo de doença e o Escore Z de entrada, foram pesquisadas pelo coeficiente de correlação de Spearman.

O nível de significância admitido foi de 5%, e os valores significativos sinalizados com um asterisco.

Resultados

Os 60 pacientes foram agrupados de acordo com a gravidade da asma, pelos critérios estabelecidos pelo "National Heart, Lung and Blood Institute 1995"¹⁴, como asma de leve, moderada ou grave intensidade (Tabela 2). O grupo prednisona foi composto por pacientes com doença de moderada a grave intensidade; 65% do grupo beclometasona apresentava asma de moderada intensidade e no grupo controle houve um predomínio da forma leve da doença.

A graduação do controle da asma foi feita por um escore clínico de sintomas, o qual foi aplicado a cada consulta com o objetivo de avaliar e quantificar o controle da asma (Tabela 1).

A distribuição dos pacientes de acordo com a idade de entrada e saída do estudo, o tempo de doença transcorrido até o início da investigação e escore clínico de entrada e saída do estudo estão apresentados na tabela 3. Os grupos foram semelhantes quanto a idade ao

A avaliação foi longitudinal e englobou apenas pacientes pré-púberes, o que tornou a amostra mais homogênea para comparações.

Vários estudos relacionam a associação entre baixa estatura e asma de maior gravidade^{2, 9}. Os critérios empregados neste estudo, para classificar a gravidade da asma, foram os estabelecidos pelo "National Heart, Lung and Blood Institute 1995"¹⁴. O controle da asma foi quantificado por um escore de sintomas e não houve correlação entre escore clínico de entrada e Escore Z, achado similar a outros estudos^{5, 6, 14}. Portanto nestes pacientes mesmo com asma mal controlada, ou seja, com maior escore clínico na entrada do estudo, não houve associação inversa com o Escore Z, tampouco com baixa estatura. Por outro lado, os autores Ninan & Russel⁴, mostraram correlação positiva entre a taxa de crescimento e melhor controle da asma.

O tempo de duração da doença tem sido apontado como causa de retardo no crescimento linear de pacientes asmáticos⁹. No presente estudo a duração da doença foi maior no grupo prednisona, sugerindo que quanto maior o período de morbidade, maior é a necessidade de corticóide oral pa-

ra o controle da doença. Não houve relação significativa entre tempo de doença e Escore Z de entrada, achado semelhante ao de outros autores que não encontraram associação entre duração da doença atópica, gravidade da asma e maior frequência de baixa estatura^{2, 5, 28}.

Os GC sistêmicos reduzem a massa óssea induzindo à osteoporose, mesmo em doses baixas e em regime de dias alternados. Entretanto, o uso de GC inalatório, mesmo a longo prazo, não se associou a osteoporose ou fraturas, tanto em adultos quanto em crianças; porém são poucos os estudos que avaliam o metabolismo ósseo em crianças tratadas com GC inalatório^{1, 3, 29}.

A preocupação com a potencial associação entre o uso de GC inalado e osteoporose, deve-se à disponibilidade de formulações mais potentes e a indicação de uso precoce no manejo da asma. O risco relativo de desenvolvimento de osteoporose para as diferentes formulações e dosagens ainda não está definido. Com base nestes dados, Ledford *et al*³⁰, estabeleceram categorias de risco para tal complicação. Em crianças doses menores ou iguais a 400mcg de beclometasona ou equivalentes, representam baixo risco; doses maiores associam-se a risco moderado e na categoria alto risco estão a corticoterapia sistêmica diária ou em regime de dias alternados e também o uso de quatro pulsos ao ano.

Conclusão

Os riscos potenciais de asma não controlada são maiores que os efeitos colaterais produzidos pelo tratamento, e os GC inalatórios reduziram significativamente os efeitos adversos descritos anteriormente em crianças asmáticas corticoides dependentes, excedendo os possíveis riscos da terapêutica inalatória. Porém, deve-se adaptar a dose do corticóide a um nível mínimo que mantenha um bom controle da doença.

Embora haja muita controvérsia, não são inequívocas as evidências de que doses convencionais de GC inalatório significativamente retardem o crescimento linear em crianças. A taxa de crescimento, o início da puberdade e a estatura final atingida refletem o potencial genético e fatores ambientais. Além destas variáveis os efeitos da asma devem também ser considerados, quando se analisam os possíveis efeitos de GC inalatórios sobre o crescimento linear; bem como uma variação na sensibilidade individual aos efeitos dessas medicações. Nesta casuística, doses baixas de prednisona em regime de tomada única pela manhã, em dias alternados e beclometasona em dose média de 400mcg ao dia, foram eficazes para o controle da asma e não interferiram na velocidade de crescimento durante o período de acompanhamento.

O tempo de doença prévio ao ingresso no estudo, foi semelhante nos grupos beclometasona e controle, porém foi maior no grupo prednisona. Contudo não houve associação entre tempo de doença e escore Z de entrada.

O escore clínico de sintomas, aplicado na ocasião da entrada e da saída do estudo está representado pela média dos valores na [Tabela 3](#).

A análise intra-grupo mostrou uma redução significativa da média do escore clínico de saída em relação à da entrada, o que reflete o controle clínico da doença ao longo do acompanhamento, independente do tipo de tratamento recebido. Todavia, quando se comparou a média dos escores entre os grupos, tanto de entrada quanto de saída, observamos semelhança nos dois grupos que usaram corticóide, com valores superiores aos do grupo controle. Não houve correlação entre escore clínico de entrada e Escore Z.

No [gráfico 1](#) estão dispostos todos os pacientes e a média dos valores do Escore Z tanto de entrada quanto de saída do estudo. A observação da distribuição dos casos sugere uma tendência à diminuição do Escore Z nos grupos prednisona e beclometasona. Entretanto, pela análise da variância foi semelhante a evolução dos três grupos de pacientes de acordo com o canal de crescimento e não houve variação significativa da média do Escore Z quando se comparou entrada e saída do estudo. Porém, deve-se considerar a possibilidade de uma diferença ter sido encoberta pelo amplo desvio padrão do escore Z dos três grupos.

Observamos que nenhum dos pacientes ultrapassou o limite inferior (-1,88) do Escore Z, ou seja, nenhum paciente apresentava baixa estatura e a média dos valores estava situada próxima ao valor zero de Escore Z, ou seja, do 50^o percentil.

Em relação à frequência de variação do Escore Z, não foi observada diferença quando se comparou o número de indivíduos, dentro de cada grupo, que evoluiu com aumento, manutenção ou diminuição do Escore Z ($\chi^2 = 1,6$; N.S.). A média do Escore Z não variou significativamente durante o período de estudo nos três grupos.

Discussão

A avaliação do crescimento linear é um dos métodos mais sensíveis para a monitorização do desenvolvimento na criança e reflete basicamente, a constituição genética e o estado nutricional. Entre as inúmeras causas de baixa estatura destacam-se as doenças crônicas, em especial a asma brônquica, por ser a doença crônica mais comum da infância¹⁵.

Em 1940, Cohen *et al*⁷ descreveram pela primeira vez a associação entre asma e baixa estatura. Entretanto, estudos que investigam a ocorrência de baixa estatura em asmáticos mostram resultados conflitantes. Isto se deve à utilização de diferentes critérios de baixa estatura, avaliações transversais ao invés de longitudinais e ao agrupamento de pacientes de faixas etárias diferentes, que apresentam velocidades de crescimento diferentes.

No presente estudo os grupos foram pareados pela idade e foram selecionados apenas os pacientes na fase pré-puberal, a amostra foi homogênea para a avaliação da velocidade de crescimento. O acompanhamento foi longitudinal e o período de acompanhamento foi de oito a 21 meses, o qual constitui tempo suficiente para a avaliação de possíveis influências de modalidades terapêuticas sobre o crescimento linear.

Referências Bibliográficas

1. Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 1996; 25: 699-716.
2. Falliers CJ, Tan LS, Szentivanyi J, Jorgensen JR, Bukantz SC. Childhood asthma and steroid therapy and influences on growth. *Am J Dis Child* 1963; 105:127.
3. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: S1-26.
4. Ninan TK, Russel G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Arch Dis Child* 1992; 67: 703-05.
5. Solé D. Doença Alérgica e sua repercussão sobre o crescimento. *J. Pediatr (Rio)* 1991; 67: 92-100.
6. Ferguson AC, Murray AB, TZE WJ. Short stature and delayed skeletal maturation in children with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 461.
7. Cohen MB, Weller RR, Cohen S. Anthropometry in children. Progress in allergic children as shown by increments in height, weight and maturity. *Am J Dis Child* 1940; 60:1058.
8. Preece MA, Law CM, Davies PJW. The growth of children with chronic paediatric disease. *Clin End Metabol* 1985; 15: 453.
9. Murray AB, Fraser BM, Hardwick DF, Pirie GE. Chronic asthma and growth failure in children. *Lancet* 1976; 2:197.
10. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1049-55.
11. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JTC, *et al*. Attained adult height after childhood asthma: Effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 466-74.
12. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995; 98:196-208.
13. Preece MA. The Assessment of Growth in Progress. In Ranke MB, Gunnarsson R *Growth Hormone Therapy-5 Years of KIGS*. Germany: J & J Verlag – Mannheim 1994; p.10-36.
14. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Global Initiative for asthma. Diagnosis and Classification. Publication number 95-3695 – National Institute of Health 1995; p.48-61.
15. Underwood LE, Wyk JJV. Normal and aberrant growth. In: Williams textbook of endocrinology 1992; p. 1079-1138.
16. Freeman JV. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK. *Arch Dis Child* 1995; 73:17-24.
17. König P. The risks and benefits of inhaled corticosteroids. *Eur Respir Rev* 1993; 3:501-10.
18. Reimer LG, Morris HG, Ellis EF. Growth of asthmatic children during treatment with alternate-day steroids. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55: 224-31.
19. Littlewood JM, Johnson AW, Edwards PA. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1988; 1:115.
20. Doull JM, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1715-19.
21. Simons FER. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 337:1659-65.
22. Hauspie R. Maturation delay and temporal growth retardation in asthmatic boys. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59:200-06.
23. Crowley S, Hindmarsh PC, Matthews DR, Brook CGD. Growth and the growth hormone axis in prepubertal children with asthma. *J Pediatr* 1995; 126:297-303.
24. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; 332: 868-75.
25. Padfield PL, Teelucksingh S. Inhaled corticosteroids: the endocrinologist's view. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 494-500.
26. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 967-76.
27. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: A systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 452-7.
28. Grumach AS, Sampaio MMSC, Lima JL, Regis MJCM, Marcondes E. Curva de crescimento en niños asmáticos. *Allergol Immunopathol* 1985; 13: 221.
29. König P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglass B, *et al*. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; 122:219-26.
30. Ledford C, Apter A, Brenner AM. Osteoporosis in the corticosteroid treated patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:353-62.

Endereço para Correspondência:

Departamento de Pediatria
Hospital de Clínicas
Universidade Federal do Paraná
Rua: General Carneiro, 181
Fax: 352-3640
Curitiba – PR
CEP: 80060-900

**Tabela 1** - Escore de avaliação do controle da asma

	Escore		
	1	2	3
Frequência de crises (últimos 6 meses)	1-2	3-5	>6
Tosse	Pouco freqüente	Freqüente	-
Sibilos	Pouco freqüente	Freqüente	-
Asma induzida por exercício	Pouco freqüente	Freqüente	-
Tratamento adicional	b -2	Pulsos de corticóide	Hospitalização
Duração (dias)	1-4	>4	-

Tabela 2 – Distribuição dos casos pela gravidade da asma e tratamento com corticosteróides

Grupo	n	Gravidade da asma		
		Leve	Moderada	Grave
PrednisonaÄ	20	-	9 (45%)	11(55%)
Beclometasona	20	2 (10%)	13 (65%)	5 (25%)
Controle	20	13 (65%)	7 (35%)	-

Tabela 3 – Distribuição conforme idade, tempo de doença e escore clínico dos grupos na entrada e ao término do estudo . Os valores representam a média \pm desvio-padrão, em anos.

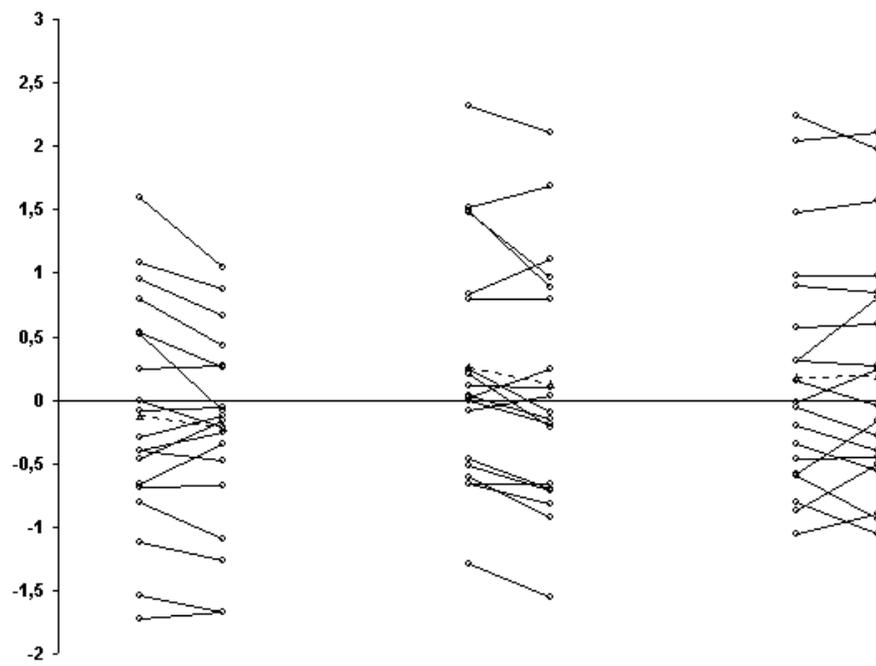
Grupo	n	Idade		Tempo de doença	Escore Clínico	
		Entrada	Saída		Entrada	Saída *
Prednisona	20	7,2 \pm 1,8	8,2 \pm 1,9	6,2 \pm 1,8 *	6,7 \pm 3,1	3,1 \pm 2
Beclometasona	20	7,5 \pm 1,5	8,7 \pm 1,5	5,2 \pm 2,4	6,5 \pm 2,9	2,5 \pm 1,7
Controle	20	7 \pm 1,9	8 \pm 1,9	4,7 \pm 2,6	3,3 \pm 1,1*	1,9 \pm 1,4*

* Tempo de doença: Prednisona > Beclometasona e Controle ($p < 0,05$)

* Escore clínico: Entrada x Saída - todos Saída > Entrada ($p < 0,05$)

Entrada e saída : Prednisona e Beclometasona > Controle ($p < 0,05$)

Gráfico 1 – H- SDS pré e pós tratamento para cada caso



PREDNISONA BECLOMETASONA CONTROLE

△.....△ Média dos valores

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 1998 - SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000