

## Crescimento em asmáticos pré-púberes em uso de corticosteróide inalatório

*Linear growth in pre-pubertal asthmatics and inhaled corticosteroid use*

Fabiola Tigrinho<sup>1</sup>, Mariana Malucelli<sup>2</sup>, Nelson A Rosário Filho<sup>3</sup>,  
Carlos A Riedi<sup>4</sup>, Loreni Kovalhuk<sup>5</sup>

### Resumo

**Introdução:** O objetivo deste estudo retrospectivo foi identificar a relação entre o uso de corticosteróide inalatório e o crescimento linear de asmáticos pré-púberes.

**Métodos:** Análise retrospectiva de uma amostra selecionada por conveniência, constituída por pacientes pré-púberes ( $\leq$  dez anos de idade) com diagnóstico de asma e tratados com corticosteróide inalatório. As medidas da estatura foram avaliadas pelo escore de desvio-padrão da estatura (HSDS) em três ocasiões diferentes. Para análise estatística utilizaram-se os testes de ANOVA.

**Resultados:** A média de idade dos 22 pacientes (14 do sexo masculino) foi de 7,7 anos na primeira consulta. A maior parte dos pacientes apresentava asma leve (dez casos) e moderada (dez) e apenas dois pacientes tinham asma de intensidade grave. O tempo médio decorrido entre as três ocasiões em que os pacientes foram avaliados foi de doze meses. Dezesete pacientes (77,2%) utilizavam corticosteróide inalatório em doses baixas (até 500 mcg/dia de beclometasona ou doses equivalentes de outros corticosteróides inalatórios). A mediana do escore HSDS obtido na primeira, segunda e terceira consultas foi respectivamente de 0,35; 0,25 e 0,20 respectivamente ( $p=0,284$ ).

**Conclusões:** Neste grupo de asmáticos pré-púberes a média de HSDS mostrou que, independente da dose de corticosteróide inalatório utilizada, os pacientes mantiveram seu canal de crescimento.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(3):119-122 crescimento linear, asma, corticosteróide, corticosteróide inalado.*

### Abstract

**Introduction:** The aim of this study was to verify the relation between pre-pubertal asthmatics linear growth and the use of inhaled corticosteroids.

**Methods:** Pre-pubertal asthmatic patients ( $\leq$  10 years old) under inhaled corticosteroids were included. The height measure was determined by height standard deviation score (HSDS) in three different occasions. Data were analysed by ANOVA tests.

**Results:** The mean age of the 22 subjects (14 males) included was 7,7 years at first visit. The majority of the patients had mild asthma (10 cases) and moderate (10), and only 2 of them had severe asthma. The mean time between the three occasions when the subjects were analyzed was 12 months. Seventeen subjects (77,2%) were under low doses of inhaled corticosteroid ( $\leq$ 500 mcg/day beclomethasone or equivalent dose of different inhaled steroid). The median HSDS at first, second and third visits was respectively 0,35; 0,25 and 0,20 ( $p=0,284$ ).

**Conclusions:** In this group of asthmatics the HSDS mean showed that, regardless the inhaled corticosteroid dose, there was no influence on linear growth.

*Rev. bras. alerg. imunopatol. 2008; 31(3):119-122 linear growth, asthma, corticosteroid, inhaled corticosteroid*

1. Especializanda em Alergia e Imunologia Pediátrica, UFPR.
2. Pós-Graduada em Saúde da Criança e do Adolescente, UFPR.
3. Professor Doutor, Titular de Pediatria, UFPR.
4. Médico do Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica, UFPR.
5. Especialista em Alergia e Imunopatologia pela ASBAI Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Curitiba – PR – Brasil.

Artigo submetido em 10.09.2007, aceito em 18.06.2008

### Introdução

Asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no

peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. Resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas<sup>1</sup>. A classificação da asma é fundamental para que sejam realizados o tratamento e acompanhamento adequados, e tem sido periodicamente revisada. A classificação da asma em intermitente, persistente leve, persistente moderada ou persistente grave está baseada em critérios clínicos (frequência de sintomas durante o dia, frequência de sintomas diurnos, noturnos e limitação de atividade física)<sup>2</sup>.

O tratamento atual é dirigido para controlar os sintomas e prevenir crises. A introdução precoce de tratamento anti-inflamatório com corticosteróides inalados resulta em melhor controle de sintomas, pode preservar a função pulmonar a longo prazo e, eventualmente, prevenir ou atenuar o remodelamento das vias aéreas. A ação dos corticosteróides no remodelamento aéreo ainda permanece controver-

so; porém sabe-se que estes apresentam efeitos supressores na atividade inflamatória da asma<sup>3</sup>. Alguns pacientes com asma grave podem desenvolver obstrução irreversível após muitos anos de atividade da doença<sup>1,4</sup>.

Corticosteróide inalatório é o principal medicamento empregado no tratamento de manutenção do paciente com asma e é o tratamento para asma recomendado para adultos e crianças. Grande parte dos pacientes com asma leve obtém o controle com doses baixas, enquanto outros necessitam de doses moderadas para atingir o controle e prevenir asma de exercício. Apenas uma parcela pequena de pacientes necessita de doses altas<sup>5</sup>. O tratamento de manutenção com corticosteróides inalatórios reduz a frequência e gravidade das exacerbações, o número de hospitalizações e atendimentos em serviços de emergência, melhora a qualidade de vida, função pulmonar e a hiper-responsividade brônquica e diminui sintomas induzidos pelo exercício<sup>6</sup>. O controle dos sintomas e melhora da função pulmonar pode ocorrer após uma a duas semanas de tratamento, enquanto a reversão da hiper-responsividade brônquica pode necessitar de meses ou anos de utilização. A suspensão do tratamento com corticosteróide inalatório pode levar à deterioração do estado de controle da asma<sup>6</sup>. Os efeitos colaterais sistêmicos podem ser observados com utilização de doses altas por tempo prolongado e são eles: perda de massa óssea, inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e déficit de crescimento, sem alterar a maturação da cartilagem de crescimento<sup>7</sup>. O retardo de crescimento em crianças asmáticas foi inicialmente descrito antes da introdução de corticosteróides inalatórios para o tratamento da doença, porém também pode ocorrer como uma complicação do uso de corticosteróides inalatórios ou sistêmicos a longo prazo. O efeito do corticosteróide inalatório no crescimento linear ainda é controverso<sup>8,9</sup>.

Medicamentos por via inalatória têm menor índice de efeitos colaterais quando comparados aos de uso sistêmico. Com o aumento da prevalência e do diagnóstico de asma na infância, houve proporcional aumento do uso de corticosteróides inalatórios<sup>7</sup>. Os efeitos terapêuticos são dependentes da dose e pode ser necessário um aumento da dose para alcançar o controle adequado<sup>10</sup>.

Estudos recentes revelam que o crescimento linear de crianças asmáticas púberes e pré-púberes, antes da introdução do uso de corticosteróide inalatório de uso contínuo, não difere do crescimento da população normal<sup>11</sup>. Pode ocorrer discreta alteração da maturação óssea em crianças asmáticas de longa data e sem uso de corticosteróide inalatório<sup>12</sup>. Apesar da asma ser a manifestação alérgica mais frequentemente associada e déficit estatural, a atopia pode estar associada a um padrão de crescimento estabelecido como retardo constitucional do desenvolvimento puberal (RCCP), no qual há uma desaceleração da velocidade de crescimento e do desenvolvimento dos caracteres sexuais, entretanto, a estatura alvo final não é comprometida, e pode ocorrer em doenças alérgicas e respiratórias<sup>13</sup>.

O objetivo deste estudo foi identificar a relação entre o crescimento linear de asmáticos pré-púberes e o uso de corticosteróide inalatório.

## Métodos

O estudo retrospectivo foi realizado de março a outubro de 2005, a partir da análise de dados de prontuários médicos. Foram selecionados por conveniência pacientes pré-púberes, com diagnóstico de asma, em acompanhamento ambulatorial regular no Serviço de Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Ao selecionar apenas pacientes que ainda não se encontravam em fase de puberdade, evitou-se a interferência do estirão de crescimento da fase

puberal na análise de crescimento linear. Os critérios de inclusão foram: idade menor ou igual a dez anos, uso regular de corticosteróide inalatório, comparecimento a consultas ambulatoriais trimestrais e realização de provas de função pulmonar anuais. Foram excluídos os pacientes que apresentavam co-morbidades relacionadas à baixa estatura (desnutrição, baixa estatura familiar e doenças ósseas). A estatura foi aferida em todas as consultas ambulatoriais pela mesma equipe utilizando-se sempre o mesmo antropômetro com escala de 0,1 centímetros. O crescimento linear destes pacientes foi avaliado pelo escore de desvio padrão da estatura (HSDS) anual.

O escore HSDS é calculado a partir da seguinte fórmula: (estatura medida – estatura prevista) / desvio-padrão de estatura. Os valores do escore variam de -1,88 a 1,88. O escore -1,88 corresponde ao percentil 5 de estatura e o escore 1,88 ao percentil 95. O escore zero equivale ao percentil 50 da estatura. Este escore é útil para avaliação de crescimento linear em doenças crônicas. Foi utilizado como critério de baixa estatura o valor do escore HSDS menor ou igual a -1,88.

O escore HSDS foi calculado em três consultas, com intervalo mínimo de seis meses e máximo de 18 meses entre as consultas, para que se pudesse observar a evolução do crescimento linear.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a dose diária de corticosteróide inalado utilizada durante o período de estudo, tendo como referência 500 mcg de beclometasona ou equivalente.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR.

Para análise estatística foram utilizados os testes de Wilcoxon e ANOVA e os limites de significância fixados em 5%.

## Resultados

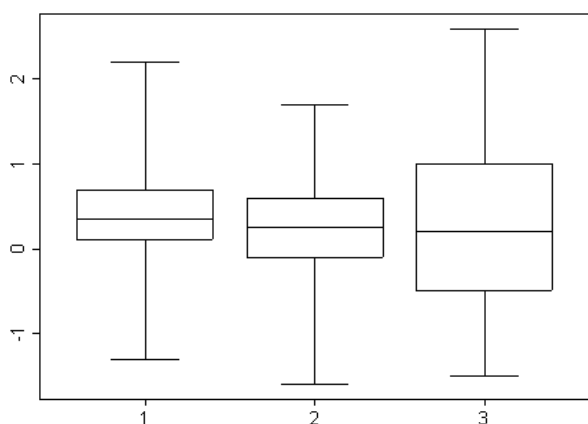
Vinte e dois pacientes preencheram os critérios de inclusão do estudo durante o período. Dos 22 pacientes, 14 (63,6%) eram do sexo masculino. A média da idade foi 7,7 ( $\pm 1,2$ ) anos na primeira consulta ao ambulatório. A altura média dos pacientes foi de 1,26 ( $\pm 0,12$ ) metros e a média de peso foi de 27,2 ( $\pm 10,7$ ) quilos. Todos os pacientes fizeram uso de corticosteróide inalatório durante todo o período de estudo. Dezesete (77,2%) pacientes utilizavam baixas doses de corticosteróide inalatório, ou seja, doses diárias iguais ou inferiores a 500mcg de beclometasona ou doses equivalentes de outros corticosteróides inalatórios.

Quanto à classificação da asma, dez (45,4%) pacientes eram portadores de asma leve, dez (45,4%) de asma moderada e apenas dois (9,1%) eram asmáticos graves. Todos estavam em acompanhamento ambulatorial e tratamento regular da doença.

O escore HSDS foi calculado em três consultas diferentes. O intervalo médio entre cada uma das três consultas em que foi calculado o HSDS foi de doze meses. O tempo médio total decorrido entre a primeira e a terceira consulta foi de 24 meses.

Os pacientes foram avaliados individualmente quanto aos valores calculados do escore HSDS nas três ocasiões (gráfico 1). Na primeira consulta após o início do tratamento, a mediana de HSDS foi de 0,35. Nas segunda e terceira consultas, a mediana foi de 0,25 e 0,20 respectivamente. Não houve diferença significativa entre os três grupos ( $p=0,284$ ). Houve uma tendência a se manter próximo ao HSDS zero no período de 24 meses, o que corresponde ao percentil 50, ou seja, dentro dos valores médios do canal de crescimento da população geral. A dose diária de corticosteróide inalatório utilizada não interferiu nos valores de escore HSDS neste período ( $p < 0,05$ ).

**Gráfico 1** - Distribuição dos valores de HSDS nas três avaliações<sup>1-3</sup> (n=22) Medianas, Quartis e Extremos.



## Discussão

Os corticosteróides inalatórios são os medicamentos mais eficazes para o controle de parâmetros como gravidade da asma, com melhora dos sintomas, marcadores da inflamação das vias aéreas, hiperresponsividade, função pulmonar, prevenção de exacerbações e hospitalizações<sup>14</sup>.

Estudos longitudinais de um ano de tratamento com beclometasona têm demonstrado reduções na velocidade de crescimento em crianças com asma persistente<sup>15-17</sup>. No entanto não há informações conclusivas sobre o efeito final dos corticosteróides inalatórios sobre o crescimento. Fatores complicadores da interpretação dos estudos incluem gravidade diferente dos casos, inconsistência de técnicas de medidas, estágio puberal e falta de controles adequados.

A avaliação de crianças pré-púberes que utilizaram budesonida inalatória em suspensão durante um ano com doses variando entre 0,5 e 1mg/dia, revelou que só ocorre retardo na velocidade de crescimento em pacientes não tratados previamente com corticosteróides inalatórios, sugerindo que este retardo seja temporário mas que não haja perda de crescimento<sup>18</sup>.

Apesar do número reduzido de crianças no presente estudo, não houve influência do corticosteróide inalado sobre o crescimento linear ao longo do período, independentemente da dose de corticosteróide utilizada. Neste estudo as influências da puberdade foram evitadas por meio da seleção da idade dos pacientes estudados (abaixo de dez anos para ambos os sexos). A faixa etária dos pacientes permitiu que não houvesse influência do estirão puberal na análise do crescimento. Alguns autores que incluíram pacientes púberes no grupo estudado encontraram alteração do crescimento linear em asmáticos usuários de corticosteróide inalatório<sup>19</sup>. Outros estudos já mostraram que a presença de asma pode estar associada a uma desaceleração relativa do crescimento na infância, o que pode levar a atraso puberal<sup>20</sup>. Medidas objetivas do estágio puberal de cada paciente não foram realizadas no presente estudo, pois abaixo dos dez anos de idade dificilmente há alterações puberais significativas.

Estudos que avaliaram o crescimento de crianças asmáticas em uso de corticosteróide a longo prazo, até atingir estatura adulta, observaram redução da velocidade de crescimento principalmente no início do tratamento, apesar

de atingir a estatura-alvo na idade adulta. Uma possível razão para tal é o fato de indivíduos púberes serem menos sensíveis aos efeitos de corticosteróide exógeno no crescimento, quando comparados aos pré-púberes<sup>21</sup>.

Não foi observada relação entre crescimento linear e gravidade da asma neste estudo, talvez pelo número reduzido de pacientes com asma grave. Em estudo controlado envolvendo 81 crianças asmáticas em uso prolongado de corticosteróide inalatório e 64 pacientes do grupo-controle, não foi encontrada relação entre uso de corticosteróide inalatório e retardo de crescimento, porém o crescimento linear sofreu influência da gravidade da asma<sup>22</sup>.

Retardo de crescimento em pacientes asmáticos pode se dar por um mau controle da doença e não pelo uso prolongado do corticosteróide inalatório, como mostram estudos controlados com maior número de pacientes avaliados, em uso contínuo de corticosteróide inalatório durante maior período de tempo<sup>10</sup>. Um dos possíveis fatores que podem influenciar o crescimento linear é o início tardio do tratamento adequado<sup>18</sup>.

Beclometasona por via inalatória durante um ano reduz a hiperresponsividade das vias aéreas, porém este efeito desaparece em duas semanas após a interrupção do tratamento<sup>17</sup>. A redução do crescimento linear pode representar efeito sistêmico do corticosteróide, manifestado, por exemplo, por redução da contagem de eosinófilos no sangue. As diferenças de observações entre estudos sobre o efeito de corticosteróide inalatório no crescimento, podem ser decorrentes do método empregado para medir a estatura e avaliar o crescimento, tempo de observação, gravidade da asma, duração da doença, comparação com grupo controle e principalmente pelo uso prévio de corticosteróide inalatório regularmente antes da inclusão nos estudos<sup>17</sup>. O estado atópico e a falta de controle da asma são outros fatores que determinam atraso no crescimento<sup>10</sup>. Há uma relação inversa entre o escore do desvio padrão da velocidade de crescimento e o controle da asma, mesmo antes ou após a introdução de corticosteróide inalatório<sup>10</sup>.

Os riscos potenciais do atraso do crescimento linear pelo corticosteróide inalatório devem ser pesados contra os riscos a longo prazo da falta de controle da asma. Considerados medicamentos mais eficazes como controladores da asma, os corticosteróides inalatórios são acompanhados pelo risco pequeno de efeitos sistêmicos. A monitoração de efeitos adversos deve ser periódica e a medida da estatura com método sensível<sup>1</sup>. Recomenda-se, especialmente em crianças, que a dose inicial seja talhada individualmente e a manutenção com a menor dose efetiva para controle da asma<sup>14</sup>.

O escore do desvio-padrão para estatura e o VEF1 % predito antes de iniciar o tratamento com corticosteróide inalatório estão correlacionados e indicam que a gravidade da asma interfere com o crescimento<sup>21</sup>. Há evidências que o crescimento sofre redução de 1cm por ano em crianças tratadas com beclometasona (400mcg por dia). No entanto, tratamento contínuo durante dez anos com doses de corticosteróide inalatório semelhantes reduz o crescimento somente no primeiro ano de tratamento, não sendo persistente e a estatura final de adulto é alcançada<sup>15,17</sup>.

Neste grupo de asmáticos pré-púberes a média de HSDS mostrou que, independente da dose de corticosteróide inalatório utilizada, os pacientes mantiveram seu canal de crescimento. Apesar do reduzido número de pacientes estudados, não houve interferência do corticosteróide inalatório na estatura. Estudos envolvendo maior número de pacientes, a longo prazo, podem colaborar para confirmação e maior aprofundamento destes dados. A velocidade de crescimento nos casos antes do início do tratamento e a inclusão de controles que jamais tivessem usado corticosteróide inalatório podem dar maior consistência aos resultados observados.

## Referências

1. Diretrizes Brasileiras no Manejo da Asma. Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006;29:222-245.
2. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. N Engl J Med 2001;344:350-352.
3. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. J Allergy Clin Immunol 2007; 120:997-1009.
4. Backer KM, Brand DA, Hen J. Classifying asthma: disagreement among specialists. Chest 2003;124:2156-2163.
5. Jayasiri B, Pereira C. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. Respirology 2005;10:385-388.
6. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, Schoaf L, House K, Ellsworth A, *et al.* The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:66-71.
7. Ali NJ, Capewell S, Ward MJ. Bone turn over during high doses inhaled corticosteroid treatment. Thorax 1991;46:160-164.
8. Cohen MB, Welles RR, Cohen S. Anthropometry in children. Progress in allergy children as shown by increments in height, weight and maturity. Am J Dis Child 1940;60:1058.
9. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. Resp Med 1994;88:373-381.
10. Ninan TK, Russell G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. Arch Dis Child, 1992;67:703-705.
11. Moudiou T, Theophilatou D, Priftis K, Papadimitriou A. Growth of asthmatic children before long-term treatment with inhaled corticosteroids. J Asthma 2003;40:667-671.
12. Ismail NF, Aly SM, Abdu MO, Kafash DN, Kelnar CJ. Study of growth in prepubertal asthmatics. Indian J Pediatr 2006;73:1089-1093.
13. Ferguson AC, Murray AB, Tze WJ. Short stature and delayed skeletal maturation in children with allergic disease. J Allergy Clin Immunol 1982;69:461-466.
14. O'Byrne P, Bateman ED, Bousquet J, Clark T, Ohta K, Paggiaro P, *et al.* Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2006.
15. Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. Am J Respir Crit Care Med 1995;72:520-521.
16. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. Pediatrics 1993;92:64-77.
17. Simons FER. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. N Engl J Med 1997;337:1659-1665.
18. Skoner DP, Szeffler SJ, Welch M, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2000;105:259-268.
19. Littlewood JM, Johnson AW, Edwards PA, Littlewood AE. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. Lancet 1988;1:115-116.
20. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. Arch Dis Child 1986;61:1049-1055.
21. Agertoft LA, Pedersen S. Affect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000;343:1064-1069.
22. Visitsunthorn N, Moungrnoi P, Saengsiriwut A, Wacharasindhu S. Linear growth of prepubertal asthmatic Thai children receiving long-term inhaled corticosteroids. J Med Assoc Thai 2002;85:599-606.

## Correspondência:

Fabiola Tigrinho  
 Rua Zem Bertapelle, 639  
 82030-030 - Curitiba - Paraná - Brasil  
 e-mail: fabiolatigrinho@yahoo.com.br  
 Fone: 0XX-41-8866.0463 / 0XX-41-3272.6060  
 Fax: 0XX-41-3352.0351