

## Inhaled corticosteroid treatment and growth of asthmatic children seen at outpatient clinics

*Corticosteróides inalatórios e crescimento em crianças asmáticas ambulatoriais*

Elisete E. Arend<sup>1</sup>, Gilberto B. Fischer<sup>2</sup>, Márcio Debiasi<sup>3</sup>, Helena Schmid<sup>4</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Verificar o efeito do uso de corticosteróides inalatórios no aumento estatural e ponderal de crianças asmáticas tratadas ambulatorialmente.

**Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte prospectivo de 1 ano, no qual 124 crianças asmáticas com 3 a 16 anos de idade que haviam recebido prescrição para uso de corticosteróides inalatórios há pelo menos 12 meses foram avaliadas quanto aos escore z altura/idade, peso/idade, índice de massa corporal e altura alvo parental estimada para a idade atual. Os critérios de exclusão foram: peso de nascimento menor que 2.500 g, desnutrição, doenças crônicas e uso de corticóide sistêmico por mais de 7 dias consecutivos.

**Resultados:** A média  $\pm$  desvio padrão dos escores z altura/idade inicial e final foi, respectivamente, de  $0,06 \pm 1,2$  e  $0,01 \pm 1,2$ , (IC95% 0,05-0,11); dos escores z peso/idade inicial e final foi de  $0,6 \pm 1,5$  e  $0,5 \pm 1,5$ , respectivamente (IC95% 1,84-6,6). Esses valores não diferiram significativamente ( $p = 0,199$  e  $p = 0,808$ ). Quando estratificados em grupos bem e mal controlados da asma, púberes e não-púberes, também não houve perda estatural.

**Conclusão:** Em relação às curvas NCHS (National Center for Health Statistics), não houve prejuízo na estatura e peso corporal de crianças/adolescentes que utilizaram corticosteróides inalatórios por mais de 1 ano nas doses preconizadas para prevenir asma.

*J Pediatr (Rio J).* 2006;82(3):197-203: Corticosteróides, asma, crescimento, crianças, adolescentes.

### Abstract

**Objective:** To ascertain the effect of inhaled corticosteroid use on gain in height and weight of asthmatic pediatric outpatients.

**Methods:** A one-year prospective cohort study was carried out with 124 asthmatic children aged 3 to 16 years who were prescribed inhaled corticosteroids for at least 12 months, evaluating z-scores for height/age, weight/age, body mass index and parental target height for current age. Exclusion criteria were: birth weight less than 2,500 g, malnutrition, chronic diseases and systemic corticoid use for more than 7 consecutive days.

**Results:** The mean  $\pm$  standard deviation for z-scores for initial and final height/age were  $0.06 \pm 1.2$  and  $0.01 \pm 1.2$ , (95%CI 0.05-0.11), respectively; for initial and final weight/age z-scores they were  $0.6 \pm 1.5$  and  $0.5 \pm 1.5$  (95%CI 1.84-6.6), respectively. These figures did not differ significantly ( $p = 0.199$  and  $p = 0.808$ ). There was also no loss in stature when children were stratified into well and poorly controlled asthma or into pubescent and non-pubescent groups.

**Conclusions:** In comparison with the NCHS (National Center for Health Statistics) growth curves, there was no compromise to the height or body weight of children/adolescents using inhaled corticosteroids for more than 1 year at the doses recommended for asthma prevention.

*J Pediatr (Rio J).* 2006;82(3):197-203: Corticosteroids, asthma, growth, children, adolescents.

1. Mestranda em Ciências Médicas: Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.
2. Doutor. Professor titular, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA), Porto Alegre, RS. Responsável pela Disciplina de Doenças Respiratórias, Programa de Pós-Graduação de Pediatria, UFRGS, Porto Alegre, RS. Chefe, Ambulatório de Atendimento ao Asmático, Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas, Porto Alegre, RS.
3. Acadêmico de Medicina, FFCMPA, Porto Alegre, RS. Bolsista, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).
4. Pós-doutora, University of Michigan, Ann Harbor, USA. Doutora, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Endocrinologista, professora titular, FFCMPA, e UFRGS, Porto Alegre, RS.

Artigo submetido em 08.09.05, aceito em 01.02.06.

**Como citar este artigo:** Arend EE, Fischer GB, Debiasi M, Schmid H. Inhaled corticosteroid treatment and growth of asthmatic children seen at outpatient clinics. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:197-203.

### Introdução

O corticóide inalatório (CI) tem sido empregado com sucesso<sup>1</sup> há mais de 2 décadas, na prevenção de asma persistente moderada e grave<sup>2</sup>, por reduzir taxas de hospitalização, visitas à emergência, uso de corticóide oral (CO), uso de broncodilatadores e frequência de sintomas<sup>1</sup>. No entanto, efeitos adversos relacionados ao seu uso são descritos, na dependência das doses, duração do tratamento, modo de aplicação e na forma de suspensão – abrupta ou gradativa<sup>2,3</sup>.

Toda doença crônica, incluindo asma, pode afetar o crescimento<sup>4,5</sup>. Em uma revisão<sup>4</sup>, início precoce da asma, gravidade da doença, hipoxemia, anorexia crônica, uso de corticóide e baixo nível socioeconômico são apontados como possíveis responsáveis por retardo de crescimento.

Vários estudos foram conduzidos para verificar o efeito do CI sobre o crescimento<sup>6</sup>. Um deles<sup>7</sup> evidenciou baixa estatura em crianças com asma e rinite, associado com peso de nascimento menor que 2.500 g e tempo prolongado da doença, e não com uso de corticóides; outros mostraram associação de retardo do crescimento com uso de CO<sup>8</sup>, tipo de CI, método de aplicação (no primeiro ano de uso)<sup>9</sup> e doses altas<sup>10</sup> de CI.

Quanto aos possíveis fatores de risco para déficit estatural em crianças consideradas normais, são descritos: baixa escolaridade materna, renda *per capita* menor ou igual a 0,5 salários mínimos, baixa estatura da mãe e do pai e baixo comprimento e peso ao nascer<sup>11-14</sup>.

O presente estudo objetivou elucidar a possibilidade de influência do CI sobre o aumento estatural e ponderal de crianças asmáticas em tratamento crônico, atendidas em dois ambulatorios da rede pública de Porto Alegre (RS), onde a medicação é fornecida gratuitamente.

### Pacientes e métodos

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo. O efeito do uso de CI em crianças e adolescentes asmáticos foi o fator em estudo, e os desfechos foram os aumentos estatural e ponderal. No período de outubro de 2002 a outubro de 2003, foram convidados a participar do estudo, consecutivamente, todas as crianças e adolescentes asmáticos que apresentavam 3 a 16 anos de idade, 1 ano ou mais de início de tratamento com CI e que consultavam no ambulatório de asma do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas e Posto IAPI, ambos da rede pública municipal de Porto Alegre. Quanto ao uso de CI, prévio à entrada no estudo, as crianças com menos de 9 anos deveriam ter recebido prescrição para o uso, no mínimo 1 ano antes, e as com 9 ou mais, por 2 anos ou mais. Foram excluídos do estudo os pacientes com peso de nascimento < 2.500 g, desnutrição (índice peso/idade  $\leq -2$  escores z), com outras doenças crônicas e uso de CO contínuo. Os pacientes incluídos no estudo tiveram seus prontuários revisados desde a entrada inicial no ambulatório, quando foram verificados sua altura inicial e seu peso, o CI prescrito, o uso de corticóide nasal (CN), a dose, o tempo de uso, o uso de outras drogas e o número e gravidade das crises de asma. Na entrada do estudo, foi entrevistado um responsável para coleta de dados sociais (renda, escolaridade dos pais e condições de moradia) e dados clínicos (número de crises de asma, hospitalizações prévias, idas à emergência, doenças e, em cada reconsulta, uso e dose de corticóides). As crianças consultavam com intervalo de 1 a 3 meses. As questões foram aplicadas por três entrevistadores previamente treinados para manter a uniformidade das informações. Para avaliar a fase puberal, foi usada a classificação de Tanner<sup>15</sup>. A adesão ao tratamento era avaliada pela verificação dos frascos de corticóides utilizados. Toda criança que entrava no estudo tinha a altura aferida enquanto descalça, em posição ereta, encostada em uma superfície plana vertical, com os calcanhares unidos, no mesmo estadiômetro (do tipo Seca, fixado à parede, com precisão de 0,1 cm), pelas mesmas pessoas (o entrevistador, um autor da pesquisa e

uma acadêmica de nutrição). O peso corporal foi avaliado em balança Filizola. O perfil antropométrico dos participantes foi obtido segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>16</sup>, sendo variações do normal estabelecidas por comparação com a curva NCHS, valores dos escores z e alturas alvo parentais. Quanto aos escores z para altura (HAZ) e peso (WAZ), considerou-se: baixa estatura – escore HAZ < -2; sobrepeso – escore z para o índice de massa corporal (IMC) entre +1 e +2; obesidade – escore z para o IMC > +2. O IMC [peso (kg)/altura (m<sup>2</sup>)] também foi comparado com as curvas NCHS, considerando a idade e sexo dos participantes.

Também foi determinado o alvo parental de todos os participantes, o qual corresponde à altura que 95% dos filhos de um casal deve atingir na altura adulta<sup>17,18</sup>. Para determinação do alvo parental, foram utilizadas as fórmulas:

$$\text{Meninas: } \frac{\text{Altura da mãe} + (\text{altura do pai} - 13 \text{ cm})}{2}$$

$$\text{Meninos: } \frac{\text{Altura do pai} + (\text{altura da mãe} + 13 \text{ cm})}{2}$$

Essa altura alvo parental obtida para cada paciente foi utilizada para encontrar, na curva NCHS, o valor correspondente à idade atual, no percentil da altura alvo parental. A altura dos pais era determinada no mesmo estadiômetro já descrito ou, no caso de 38 pais e duas mães, pela média de três medidas domiciliares (o familiar que vinha à consulta foi treinado para medir o pai faltante).

Foram consideradas mal controladas da asma as crianças que apresentaram de duas a mais crises com necessidade de CO no ano acompanhado, as que tiveram que ir à emergência ou as que necessitaram hospitalização<sup>19</sup>. As doses dos CI e nasais foram comparadas da mesma forma, e feito o cálculo relacionando-as à potência tópica da beclometasona. Por exemplo, se foi usada fluticasona 200 µg/dia, era definida como beclometasona 400 µg/dia, usando o quadro da potência tópica do Consenso de Asma<sup>2</sup>. Os CI usados neste estudo foram: beclometasona (250 µg/jato), fluticasona (50 µg/jato), budesonida (50 µg/jato); entre os nasais, além desses, a triancinolona. A adesão ao tratamento foi a referida pelos pais e conferida pela busca de nova medicação fornecida pelo município. A média da dose de CI usado em cada visita foi calculada considerando a possibilidade de troca de medicação ou mudança de doses. A partir desses dados, foi obtida a média diária usada no ano.

### Considerações éticas

O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital Presidente Vargas, e houve a anuência do Posto IAPI. O estudo foi considerado de risco mínimo, sendo um consentimento informado assinado pelos pais ou responsáveis (houve concordância em 98,6%).

### Análise estatística

O tamanho da amostra, estimado em 73 crianças, foi

calculado a fim de que pudesse ser detectada uma diferença de 1 cm entre as médias de altura, com desvio padrão das diferenças de 3 cm, alfa de 0,05 e poder de 80%. As variáveis quantitativas descritas foram a média e o desvio padrão ou a mediana e os percentis. Para descrever as variáveis qualitativas, foram utilizadas as freqüências absolutas e relativas. O teste de Kolmogorov-Sminov foi aplicado para verificar a normalidade dos dados. A comparação dos HAZ na entrada do estudo e no retorno foi realizada através do teste *t* para amostras pareadas. Quando avaliada também a primeira consulta no serviço, o teste da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas foi aplicado. Para comparar as variáveis quantitativas dicotômicas, o teste *t* para amostras independentes foi aplicado e, para avaliar as variáveis quantitativas politômicas, a ANOVA foi aplicada. Para verificar as associações entre as variáveis dicotômicas, foi aplicado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para verificar associações entre variáveis quantitativas, foram usadas as correlações de Pearson (distribuição normal) e de Spearman (distribuição assimétrica). Para verificar a associação entre a altura alvo parental estimada para a idade atual (HAEP) e os HAZ, o teste da correlação de Pearson foi aplicado. O nível de significância adotado foi de 5%, e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 10.0.

## Resultados

Cento e quarenta pacientes participaram do estudo. Destes, 124 foram seguidos por 1 ano (88,5%). Foram consideradas perdidas os pacientes dos quais não foi possível medir a altura após 1 ano de acompanhamento, por não terem retornado (15 casos) e as crianças que não apresentaram adesão ao tratamento, identificada porque os frascos de CI não necessitaram renovação em mais de uma visita (um caso). Ocorreram, então, 16 perdas; em 15 desses casos, foi possível um contato telefônico, sendo justificado o não comparecimento por ausência de sintomas.

Dos 124 casos seguidos, a idade foi de 8,6 anos em média, sendo que 81 crianças tinham idade abaixo de 10 anos. A maioria das crianças avaliadas pertencia a famílias de baixa renda, e a escolaridade da mãe foi, em média, 6,9 anos de estudo. Entre os participantes, havia 74 meninos, 59 púberes e 77 com bom controle de asma. A distribuição do número de pacientes quanto ao tipo de corticóide foi: em aerossol – beclometasona (47), budesonida (43) e fluticasona (9); em pó seco – beclometasona (15). Os outros pacientes tiveram medicação mista e foram excluídos na análise quanto ao tipo de corticóide usado. Em potência de beclometasona, as doses médias  $\pm$  desvio padrão (DP) no ano de acompanhamento foram: CI + CN – 594,04 $\pm$ 264,53  $\mu$ g/dia; CI – 494,17 $\pm$ 314,48  $\mu$ g/dia; CO – 172,35 $\pm$ 218,04 mg/ano; CO por ciclo – 85,28 $\pm$ 82,75 mg/ciclo. De todas as crianças avaliadas, 70,9% usaram, em média, até 600 mg/dia de beclometasona, e 29,1% usaram mais de 600 mg/dia. Essas e outras características estão apresentadas na Tabela 1. A média  $\pm$  DP do tempo entre a primeira consulta no ambulatório de asma e a entrada no estudo foi de 31,43 $\pm$ 20,51 meses.

Após avaliação dos valores das alturas dos pacientes em conjunto na data da primeira visita do estudo, observou-se que a altura obtida foi superior à altura alvo parental ( $p < 0,001$ ), sendo similar ao percentil 50 da curva NCHS (Tabela 2). A análise do HAZ mostrou valor médio de 0,04 $\pm$ 1,14 quando da entrada no ambulatório, similar à de 0,06 $\pm$ 1,20 na data da primeira visita do estudo ( $p = 0,800$ ).

O ganho global, em média, em altura e IMC no período de 1 ano foi de 5,9 cm ( $p < 0,001$ ) e 0,5 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), respectivamente, conforme as Tabelas 2 e 3.

O aumento estatural foi decorrente do aumento da idade, uma vez que o HAZ não foi significativamente diferente entre as duas avaliações, basal e após 1 ano ( $p = 0,199$ ). Quando classificados na entrada quanto à altura *versus* idade e conforme o NCHS, as crianças com HAZ  $\leq -2$ , portanto baixas, foram três (2,4%) e, no retorno de 1 ano, cinco (4,0%). Esses valores não diferem significativamente ( $p = 0,5$ ).

O HAZ, tanto no dia da consulta da entrada no estudo como após 1 ano, mostrou correlação com as respectivas HAEP, mostrando que os pacientes do estudo cresceram proporcionalmente ao seu potencial genético, apesar do uso de corticóides (Figura 1).

A possibilidade de correlação entre a dose de CI com o HAZ também foi avaliada. Não houve correlação dos HAZ com doses totais de CI e nasais administrados ( $r = -0,08$ ;  $p = 0,4$ ), nem com as doses totais de CO ( $r = 0,02$ ;  $p = 0,84$ ).

Quando separados em grupos “púberes e não-púberes”, “mal e bem controlados” e “sexo feminino e masculino”, também não houve diferença significativa no ganho estatural (resultados não apresentados).

Quando avaliados os valores dos IMC dos pacientes em conjunto na data da primeira visita do estudo, foi observado que o valor do IMC (média  $\pm$  DP) obtido nos pacientes da amostra foi 18,2 $\pm$ 3,16 (Tabela 3) e, 1 ano após, 18,7 $\pm$ 3,5. Quando classificados quanto ao IMC, conforme as curvas do NCHS, as crianças com peso excessivo (escore  $z \geq 2$  do IMC) eram 19 (15,3%) na entrada no estudo e, 1 ano após, 15 (12,1%), não havendo diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,424$ ).

Quanto à variação do IMC no período, houve aumento significativo, tanto em púberes ( $p = 0,026$ ), não-púberes ( $p < 0,001$ ), bom ( $p = 0,001$ ) ou mau controle ( $p = 0,013$ ), uso de beclometasona pó ( $p = 0,023$ ) ou outro tipo de corticóide ( $p < 0,001$ ). Esse aumento, no entanto, está provavelmente relacionado ao aumento da idade, uma vez que o número de crianças com WAZ desviados não diferiram da entrada para o final do estudo, e o WAZ médio  $\pm$  DP também não diferiu significativamente (WAZ inicial = 0,6 $\pm$ 1,5; WAZ final = 0,5 $\pm$ 1,5; IC95% 1,84-6,6;  $p = 0,808$ ).

Quando os pacientes foram divididos em grupos, de acordo com o tipo de corticóide inalado, observou-se que os IMC médios dos pacientes dos diferentes grupos foram similares na consulta de entrada no estudo (ANOVA:  $p = 0,501$ ) e na de retorno (ANOVA:  $p = 0,671$ ).

**Tabela 1** - Características basais na entrada do estudo

Características basais das crianças	Média ± DP	Mediana (P25-75)	< valor	> valor
Idade (em meses)	8,6±2,9	8,8 (6,2, 10,8)	3	16
Escore z peso/idade				
WAZ - geral	0,57±1,5	0,38 (-0,43, +1,33)	-1,84	6,6
Não-púberes	0,79±1,5	0,56 (-0,22, 1,33)	-1,84	6,1
Púberes	0,33±1,5	0,02 (-0,79, 1,36)	-1,69	6,6
IMC				
Geral	18,2±3,2	17,41 (15,74, 20)	13,39	31,75
Não-púberes	17,7±2,8	17,16 (15,56, 19,16)	13,39	24,33
Púberes	18,8±3,5	18,05 (16,21, 20,80)	13,87	31,75
Altura na entrada do estudo (em cm)	130,15±16,61	132,75 (116,3, 143,0)	94,5	166,4
Escore z altura/idade				
HAZ - geral	0,06±1,2	-0,06 (-0,69, +0,92)	-3,55	3,08
Não-púberes	0,13±1,3	-0,02 (-0,67, 1,00)	-3,55	2,71
Púberes	-0,03±1,1	-0,10 (-0,75, 0,67)	-1,92	3,08
Altura da mãe	157,38±6,28	157,6 (153, 162,1)	143	174,5
Altura do pai	169,00±6,74	170,6 (158,1, 184)	158	184
Altura alvo parental (determinada para a idade da entrada do estudo)	125,50±17,10	126,5 (113, 139)	88	167,5
Instrução do pai (em anos na escola)	7,33±3,2		0	16
Instrução da mãe (em anos na escola)	6,87±2,62		2	12
Número de pessoas em casa	4,54±1,36		3	9
Número de peças na casa	4,49±1,56		2	11
Peso ao nascer (em kg)	3,294±0,449	3,300	2,520	4,510
Renda <i>per capita</i> (em salários mínimos)	0,59±0,45		0	3
Crises nos últimos 3 meses	4,34±1,43		0	7
Total de internações até primeira consulta	2,33±3,12		0	15
Internação no último ano até primeira consulta	0,23±1,4		0	1
Tempo de tratamento antes do estudo (em meses)	31,43±20,51		7	105

DP = desvio padrão; HAZ = escore z altura/idade; IMC = índice de massa corporal; P = percentil; WAZ = escore z peso/idade.

**Tabela 2** - Média ± DP das alturas reais e previstas, HAZ de toda a amostra e distribuição conforme o percentil ≤ 3 e escore z ≤ -2 e z ≤ -1

Características	Valor inicial	Valor final	Δ
Altura real - Média ± DP	130,2±16,6 *	136,1±16,7 *	5,9 †
Altura alvo parental (determinada para a idade de entrada do estudo e retorno) - Média ± DP	125,5±17,1 *	131,2±17,1 *	5,7 †
Altura P50 - Média ± DP <sup>22</sup>	130,5±17,7	136,5±17,5	6
HAZ - Média ± DP	0,06±1,2	0,01±1,2	-0,05
Nº em P ≤ 3	5 (4%)	5 (4%)	0
Nº em z ≤ -2	3 (2,4%)	5 (4%)	2
Nº em z > -2	121 (97,6%)	119 (96,0%)	2
Nº em z ≤ -1	25 (20,2)	21 (16,9%)	4
Nº em z > -1	99 (79,8%)	103 (83,1%)	4

DP = desvio padrão; HAZ = escore z altura/idade; P = percentil; Δ = diferença.

\* Através do teste *t* de Student para amostras pareadas, houve diferença estatisticamente significativa entre a altura real e a altura alvo parental na mesma ocasião (início *versus* início, final *versus* final),  $p < 0,001$ .

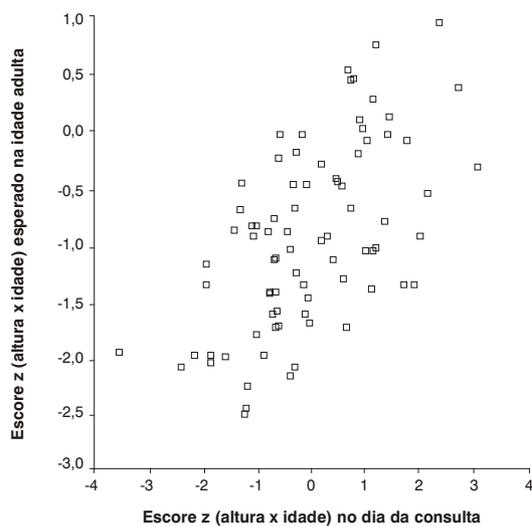
† Houve diferença significativa entre o valor final e inicial,  $p < 0,001$ , mas não houve diferença significativa na distribuição quanto ao escore  $z \leq -2$  ( $p = 0,500$ ) e  $z \leq -1$  ( $p = 0,219$ ) da entrada do estudo (valor inicial) para o retorno em 1 ano (valor final).

**Tabela 3** - Média  $\pm$  DP do WAZ e IMC de toda a amostra e distribuição conforme o escore z

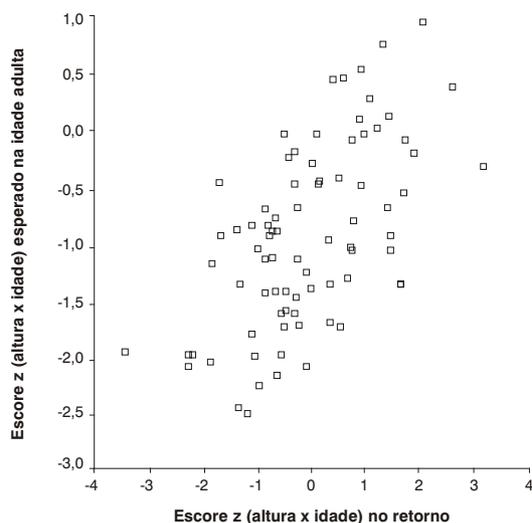
Características	Valor inicial	Valor final	$\Delta$
WAZ – Média $\pm$ DP	0,6 $\pm$ 1,5	0,5 $\pm$ 1,5	-0,1
IMC – Média $\pm$ DP	18,2 $\pm$ 3,2	18,7 $\pm$ 3,5	0,5 *
IMC – Nº em z < -2	5 (4,0%)	5 (4,0%)	0
IMC – Nº em z -2,0 a <1,0	72 (58,1%)	75 (60,5%)	3
IMC – Nº em z 1,0 a <2,0	28 (22,6%)	29 (23,4%)	1
IMC – Nº em z $\geq$ 2,0	19 (15,3%)	15 (12,1%)	4

DP = desvio padrão; IMC = índice de massa corporal; WAZ = escore z peso/idade;  $\Delta$  = diferença.

\* Houve diferença significativa entre o valor final e inicial  $p < 0,001$ , mas não houve diferença na distribuição quanto ao IMC, em escore z, após 1 ano ( $p = 0,424$ ).



(A)  $r = 0,570$ ,  $p \leq 0,001$



(B)  $r = 0,576$ ,  $p \leq 0,001$

**Figura 1** - Escore z (altura-idade) esperado conforme altura alvo parental na idade adulta *versus* o escore do dia da entrada do estudo (A) e retorno (B) das crianças e adolescentes asmáticos

Por outro lado, os HAZ de crianças/adolescentes dos diferentes grupos, na entrada do estudo e após 1 ano, também não diferiram, com exceção do grupo que utilizou beclometasona pó, o qual apresentou diminuição significativa desse escore no retorno ( $z$  inicial =  $0,17 \pm 1,26$ ;  $z$  final =  $0,00 \pm 1,16$ ; IC95%  $0,05-0,29$ ;  $p = 0,010$ ). Quando relacionados os valores médios das alturas desse grupo, no ano avaliado, com os valores médios das alturas alvo parentais, a diferença não ocorreu ( $p = 0,267$ ).

## Discussão

Há resultados conflitantes nas pesquisas relativas ao crescimento de asmáticos em uso de corticoterapia<sup>4,10,20,21</sup>. Estudos de intervenção, como ensaios clínicos aleatórios, são os mais indicados para estabelecer causa-efeito. No entanto, são estudos com limitação ética, pois, no caso da asma, os benefícios decorrentes do uso de CI são inquestionáveis<sup>4</sup>.

No presente estudo, 124 pacientes que usavam CI e que foram acompanhados por 1 ano apresentaram crescimento ou estatura final similar ao que ocorre com indivíduos da mesma faixa etária<sup>22</sup>. Os achados estão em acordo com vários estudos que utilizam CI por longo prazo<sup>20,21,23</sup>. Da mesma forma, Allen et al.<sup>8</sup>, em uma meta-análise com 810 asmáticos tratados com CO ou CI, mostrou correlação de déficit de crescimento somente com uso de CO. McCowan et al.<sup>10</sup>, entretanto, mostraram menor crescimento quando doses altas de CI foram utilizadas.

No presente estudo, foi observado aumento de estatura de 5,9 cm/ano, valor idêntico ao encontrado no estudo de Agertoft & Pedersen<sup>20</sup> para pacientes de faixa etária similar e que usavam CI (budesonida) por 9,2 anos. Também no presente estudo, conforme ocorreu no de Kovalhuk et al.<sup>24</sup>, não houve retardo de crescimento relacionado à asma mal controlada, tempo de uso de CI ou doses, escolaridade dos pais e renda familiar, embora outros estudos mostraram menor ganho estatural relacionado à gravidade da asma<sup>21</sup>.

Segundo Luo et al.<sup>25</sup>, 95% da população atinge sua altura adulta dentro dos 9-10 cm acima ou abaixo da altura prevista pela altura dos pais (altura alvo parental). Quando comparados os dados do presente estudo, no que se refere

às alturas das crianças e adolescentes com a altura alvo parental, observou-se, da mesma forma, que os CI não provocaram prejuízo de crescimento, o que está em acordo com o estudo de Agertoft & Pedersen<sup>20</sup>. Por outro lado, tanto na primeira visita como no retorno de 1 ano, a média das alturas das crianças que participaram deste estudo foi superior à prevista conforme a altura parental, seguindo uma tendência que vem sendo relatada para muitas populações no mundo inteiro e que, aparentemente, reflete melhores condições socioeconômicas dessas populações quando comparadas às de seus parentes de apenas uma geração anterior<sup>26,27</sup>. Assim, pode-se dizer que não está havendo prejuízo nas alturas das crianças avaliadas com mais de 1 ano de uso de CI. Pelo contrário, elas estão seguindo a tendência em apresentar estatura média maior que a dos pais e em crescer relativamente ao seu potencial genético (quando foi verificada a possibilidade de correlação entre os HAZ e a altura dos pais, observou-se uma correlação positiva).

É interessante observar que, no presente estudo, os pacientes em uso de beclometasona pó apresentaram menor aumento estatural em 1 ano. Salienta-se que, como o projeto não foi delineado para avaliar o efeito de diferentes tipos de corticóides, o tamanho da amostra também não foi calculado com esse objetivo. Outros estudos encontraram influência do uso de CI em pó no crescimento<sup>9,28</sup>.

Ainda que a amostra do presente estudo, em relação ao uso de diferentes tipos de CI, seja pequena, os achados apresentam tendência similar aos estudos acima referidos. A biodisponibilidade oral, absorção sistêmica e metabolismo hepático dos CI em pó contribuem para um efeito potencial sistêmico<sup>29</sup>. Tendo em vista que os CI são apresentados em preparações com diferentes biodisponibilidades, seria possível encontrar diferenças provocadas no crescimento quando doses similares quanto à potência antiinflamatória fossem oferecidas a uma criança, mas com diferenças na forma pela qual o produto é apresentado (por exemplo, pó ou aerosol)<sup>30</sup>. O fato de que diferentes doses e formulações de CI foram utilizadas, com necessidade de buscar equivalências, é uma limitação do presente estudo. Entretanto, na literatura, o mesmo tipo de estimativa tem sido usado e os resultados são semelhantes, especialmente no caso dos mais usados, como a budesonida e a beclometasona<sup>29</sup>.

Embora também não fosse o objetivo primário deste estudo avaliar o efeito do uso de CI sobre o IMC, não foi observado, diferentemente do achado de outros autores<sup>31</sup>, aumento significativo do WAZ após 1 ano, sugerindo que o efeito sistêmico dos CI não tenha sido importante.

## Conclusão

Este estudo de seguimento de crianças asmáticas, em uso de CI, não demonstrou prejuízo no ganho de altura após 1 ano de acompanhamento, mas sim crescimento médio superior que o previsto em relação às alturas alvo parentais. Essa tendência tem sido descrita para crianças normais dos países de primeiro mundo. Os valores de altura observados reforçam a idéia da ausência de influência negativa do

tratamento com CI sobre a altura adulta final, embora, para que se defina melhor essa possibilidade, haja necessidade de acompanhar os pacientes do estudo por um período maior, ou seja, até a idade adulta. A observação de um peso/idade similar no retorno de 1 ano também sugere pouco ou nenhum efeito sistêmico relacionado ao uso dos CI. Não se pode afastar, por outro lado, a possibilidade de que a adesão ao tratamento não tenha sido adequada. Além disso, no presente estudo foi observada uma tendência para menor crescimento com o uso de beclometasona pó. A realização de novos estudos utilizando essa apresentação de CI é necessária para confirmar tal tendência.

## Agradecimentos

Aos estatísticos Alan Birck e Céres Andréia de Oliveira, pela análise dos dados, e à nutricionista Rúbia Grandó Rebelato, pela ajuda na coleta de dados.

## Referências

1. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonida or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343:1054-63.
2. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol.* 2002;28: S1-28.
3. Allen DB. Inhaled steroids for children: effects on growth, bone and adrenal function. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34: 555-64.
4. Monteiro Antonio MARG, Ribeiro JD, Toro AADC, Pidrabuena AE, Morcillo AM. O crescimento de crianças com asma. *J Pneumol.* 2003;29:36-42.
5. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child.* 1986;61:1049-55.
6. Fortkamp E, Brown MA. Corticosteróides inalatórios e crescimento. *J Pediatr (Rio J).* 2000;76:263-74.
7. Sant'Anna CA, Sole D, Naspitz CK. Short stature in children with respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996;7:187-92.
8. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids in growth. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:967-76.
9. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2000;106:E8.
10. McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW, et al. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ.* 1998;316:668-72.
11. Guimarães LV, Latorre MRDO, Barros MBA. Fatores de risco para ocorrência de déficit estatural em pré-escolares. *Cad Saude Publica.* 1999;15:605-15.
12. Amigo H, Bustos P, Radrigan ME. Is there a relation between parent's short height and their children's? *Rev Med Chile.* 1997;125:863-8.
13. Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (PNSN). Perfil de crescimento da população brasileira de 0-25 anos. Brasília: Secretaria de Política da Saúde, Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição; 1990.
14. Aerts D, Drachler ML, Giugliani ER. Determinantes de atraso de crescimento no sul do Brasil *Cad Saude Publica.* 2004;20: 1182-90.
15. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child.* 1976;51:170-9.
16. Gorstein J, Sullivan K, Yip R, Onis M, Trowbridge F, Fajans P, et al. Issues in the assessment of nutritional status using anthropometry. *Bull World Health Organ.* 1994;72:273-83.

17. Zeferino AMB, Barros Filho AA, Bertiol H, Barbieri MA. Acompanhamento do crescimento. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79: S23-32.
18. Tanner JM. The use and abuse of growth standards. In: Falkner F, Tanner JM, editors. *Human growth*. 2nd ed. New York: Plenum; 1986. vol.3, p. 95-112.
19. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836-44.
20. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:1064-9.
21. Van Bever HP, Desager K, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju MVL. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr Pulmonol*. 1999;27:369-75.
22. National Center for Health Statistic. 2000 CDC growth charts: United States. <http://www.cdc.gov/growthcharts/>. Acesso: 03/2002.
23. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:466-7.
24. Kovalhuk LCS, Rosário NA, Lacerda L, Gabardo J. Avaliação do crescimento linear de crianças asmáticas em uso de corticóides. *Rev Bras Allerg Immunopatol*. 1999;22:41-56.
25. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Target height as predicted by parental heights in a population based study. *Pediatr Res*. 1998;44:563-71.
26. Smith AS, Norris BJ. Changes in body size of UK and US children over past three decades. *Ergonomics*. 2004;47:1195-207.
27. França Junior I, da Silva GR, Monteiro CA. Secular trends of height in adulthood of children born in the city of São Paulo, Brazil, from 1950-1976. *Rev Saude Publica*. 2000;34:102-7.
28. Wolthers OD, Heuck C. Assessment of the relation between short and intermediate term growth in children with asthma treated with inhaled glucocorticoids. *Allergy*. 2004;59:1193-7.
29. Liptworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. *Arch Intern Med*. 1999;159:941-55.
30. Hubner M, Pharm B, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2005;25:469-88.
31. Wickens K, Barry D, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, et al. Obesity and asthma in 11-12 years old New Zealand children in 1989 and 2000. *Thorax*. 2005;60:7-12.

Correspondência:  
Helena Schmid  
Av. Felipe Neri, 296/301  
CEP 90440-150 – Porto Alegre, RS  
E-mail: hschmid@ffccmpa.tche.br