



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA FILIPE GUERREIRO PIÇARRA DA CUNHA MONTEIRO**

***REPERCUSSÃO NO CRESCIMENTO ESTATURAL  
DA CORTICOTERAPIA INALADA EM CRIANÇAS  
ASMÁTICAS***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DR.<sup>a</sup> CARLA LOUREIRO**

**PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA**

**MARÇO/2013**

***REPERCUSSÃO NO CRESCIMENTO ESTATURAL DA  
CORTICOTERAPIA INALADA D CRIANÇAS ASMÁTICAS***

Ana Filipe Guerreiro Piçarra da Cunha Monteiro

[anafilipemonteiro@gmail.com](mailto:anafilipemonteiro@gmail.com)

Avenida Bissaya Barreto nº143, r/c 3000-076 Coimbra

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal  
Março/2013

## ÍNDICE

Resumo/Abstract .....	2
Introdução.....	4
Crerários de inclusão e exclusão de artigos .....	6
A asma.....	7
Consideraes gerais - corticosteróides .....	9
Farmacocinética dos CI.....	11
Farmacodinâmica dos CI.....	14
Crescimento.....	16
Crescimento em crianças saudáveis .....	16
Influência da doença no crescimento .....	19
Efeitos dos corticosteróides no crescimento esatural .....	21
Análise de estudos de crescimento.....	24
Conclusão .....	49
Agradecimentos.....	52
Bibliografia.....	53

## **RESUMO/ABSTRACT**

A asma é uma doença inflamatória crónica infantil cujo controlo clínico é geralmente assegurado pela corticoterapia inalada. Como qualquer terapêutica, esta possui efeitos adversos e persiste alguma preocupação na interferência do crescimento, maioritariamente pelo facto de estudos a curto-prazo terem revelado uma diminuição da velocidade de crescimento. Contudo a relevância clínica destes resultados ainda não foi completamente esclarecida.

Esta revisão tem como objectivo analisar os estudos que avaliam a repercussão no crescimento da corticoterapia inalada a longo-prazo. Para revisão da literatura utilizaram-se a Medline e artigos publicados em jornais nacionais e internacionais desde 1990 até 2012, tendo sido seleccionados estudos randomizadas e controlados de duração superior a 12 meses.

Foram analisados 11 estudos que preenchiam os critérios definidos. Verificou-se uma diminuição no crescimento estatural durante o período inicial da terapêutica, após o qual ocorre uma compensação de tal forma que a estatura adulta final não é prejudicada a um nível clinicamente significativo. Verificou-se, ainda, que a gravidade da asma afecta o crescimento e os estudos não são consensuais quanto ao efeito da dose da corticoterapia no crescimento.

Pode concluir-se que os corticosteróides inalados são necessários ao controlo da asma e os seus benefícios ultrapassam largamente as desvantagens. Assim, crianças asmáticas que necessitem desta terapêutica não deverão ser privadas da corticoterapia inalada a longo-prazo nas doses recomendadas, pelo receio de repercussões negativas no crescimento, embora se aconselhe a monitorização do mesmo.

Asthma is a children's chronic inflammatory disease and its clinical control is mainly ensured by inhaled corticosteroids. Similarly to other therapies this has side effects and some concerns about the safety of its effects on growth have been particularly persistent, as short-term studies showed a slowing growth velocity. However, the clinical relevance of the results is yet to be completely clarified.

The objective of this review was to analyse studies that evaluate the repercussion of long-term therapy with inhaled corticosteroids on growth. In the literature review, both Medline database and studies published in national and international journals since 1990 and 2012 were used. Randomized and controlled studies with a duration period superior to 12 months were selected.

Eleven of the reviewed studies met the necessary criteria. Statural growth decreased in the first year of therapeutics, after which there was a catch-up of growth in a way that final adult height was not impaired in a significant clinical level. Furthermore, results show that asthma severity affects growth and studies are not consensual regarding the effects of corticosteroids's dose.

Inhaled corticosteroids are necessary to the effective control of asthma and their benefits largely overcome their disadvantages. Thus, asthmatic children in need of such therapy should not be deprived of inhaled corticosteroids at recommended doses due to fear of negative repercussions on growth, although monitoring growth is advisable.

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crónica caracterizada por hiperreactividade e obstrução reversível das vias aéreas inferiores, que se manifesta por episódios recorrentes de pieira, dispneia, aperto torácico e/ou tosse.<sup>1</sup> Afecta mundialmente cerca de 300 milhões de pessoas<sup>2</sup> e constitui um importante problema de saúde pública, sendo a doença crónica mais comum na criança e com tendência da incidência a aumentar.<sup>1,3,4</sup> A sua prevalência em Portugal é de 9,4% entre os 6/7 anos e de 14,7% aos 13/14 anos.<sup>5</sup>

Além de a asma ser responsabilizada por elevados custos de saúde<sup>6</sup>, tem associada uma elevada morbidade com consumo de diversos recursos de saúde: farmacológicos, consultas médicas, internamentos hospitalares e exames complementares de diagnóstico. É, ainda, de salientar que a falta de controlo da doença se irá reflectir no absentismo e aproveitamento escolar, bem como no absentismo laboral dos pais. Consequentemente, o controlo clínico da asma é, hoje em dia, o objectivo principal do tratamento da doença.<sup>7</sup> Sabe-se que o controlo óptimo desta patologia é possível com o recurso a terapia adequada.<sup>1</sup>

A terapêutica da asma é efectuada com recurso a dois tipos de medicação: fármacos que previnem o aparecimento das crises agudas maioritariamente através do seu efeito anti-inflamatório como os corticosteróides e os antagonistas dos leucotrienos e fármacos para alívio dos sintomas como os broncodilatadores.<sup>1,8</sup> Assim, a profilaxia da asma na criança é assegurada, na maioria dos casos, pelo uso de corticosteróides por via inalatória. Os corticosteróides são, até ao momento, a terapêutica anti-inflamatória mais eficaz no controlo da asma<sup>1</sup> e a primeira linha terapêutica recomendada nas crianças com asma persistente.<sup>1,8,9</sup> Têm sido utilizados com sucesso há mais de décadas na asma moderada a grave, de preferência na forma inalatória devido à sua elevada eficácia terapêutica e aos poucos efeitos adversos sistémicos.<sup>8</sup> Contudo, ainda, persistem algumas dúvidas quanto à segurança desta terapêutica a longo-prazo. Esta preocupação teve especial relevo após 1998, altura em que a

Food and Drug Administration americana (FDA) publicou uma revisão sobre estudos que avaliaram o efeito dos corticosteróides inalados (CI) no crescimento alertando os pediatras para o facto de os CI, entre outros efeitos, poderem causar uma redução a curto-prazo na velocidade de crescimento. Esta publicação que teve como intenção encorajar a monitorização do crescimento das crianças asmáticas submetidas a esta terapêutica acabou por aumentar a preocupação das famílias e dos profissionais de saúde. De facto, vários estudos a curto-prazo têm demonstrado uma diminuição da velocidade de crescimento durante o primeiro ano de terapêutica com CI<sup>10-12</sup>, principalmente em crianças na fase pré-pubertária.<sup>12,13</sup> Este efeito adverso tem sido relatado para doses baixas a médias, mas o grau de redução é dependente do tipo de CI e do dispositivo inalatório. Apesar da velocidade de crescimento retomar os seus valores normais alguns anos depois, o efeito a longo-prazo deste decréscimo inicial da velocidade de crescimento na estatura final adulta ainda não é claro.(9) Todavia não podemos esquecer que na avaliação dos efeitos dos CI no crescimento, o que se torna clinicamente relevante é determinar se a estatura adulta prevista foi alcançada efectivamente.

Assim, esta revisão tem como objectivo analisar os estudos que avaliam a repercussão no crescimento da terapêutica com CI inalados a longo-prazo.

## **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS**

Para estudar a segurança dos corticosteróides inalados no crescimento a longo-prazo de crianças com asma, efectuei uma revisão sistemática que se concentrou em estudos aleatórios e controlados publicados entre 1990 e 2012 que incluem crianças com idade igual ou superior a 6 anos, com doença moderada a grave e com mais de 12 meses de duração de corticoterapia inalada.

Na MEDLINE, a pesquisa teve por base as palavras chave: inhaled corticosteroids, children, growth.



## A ASMA

A asma é uma doença inflamatória crónica caracterizada por obstrução reversível das vias aéreas inferiores e hiperreactividade brônquica, envolvendo várias células e mediadores inflamatórios.<sup>7</sup> Clinicamente manifesta-se por episódios recorrentes de pieira, sibilos, dispneia, sensação de aperto torácico e/ou tosse. Estes episódios têm um carácter recorrente, com períodos de remissão e de exacerbação e são reversíveis espontaneamente ou com o tratamento.<sup>1</sup> O seu diagnóstico é clínico com base na história clínica do doente, exame físico, avaliação de reversibilidade da obstrução das vias aéreas, após terapêutica broncodilatadora e exclusão de outras hipóteses de diagnóstico.<sup>14</sup>

A asma afeta cerca de 300 milhões de pessoas em todo o Mundo e constitui um dos grandes problemas de saúde pública.<sup>2</sup> É das principais causas de doença crónica infantil e, a sua prevalência tem vindo a aumentar,<sup>1,3,4</sup> mas não é homogénea nas diferentes regiões do Globo, devido às interações entre os factores genéticos e factores de risco ambientais.<sup>15</sup> Em Portugal, segundo o estudo de Pinto J.R., a prevalência é de 9,4% entre os 6/7 anos e de 14,7% aos 13/14 anos.<sup>5</sup> Parece ter ocorrido durante os últimos anos uma redução da prevalência de asma em Portugal,<sup>16</sup> assim como nos países de língua inglesa e na Europa Ocidental e um aumento em regiões onde a sua prevalência era previamente baixa.<sup>4</sup>

Até aos 14 anos de idade a prevalência de asma nos rapazes é quase o dobro da registada nas raparigas,<sup>17</sup> contudo após este período há uma inversão desta tendência e na fase adulta a prevalência é superior nas mulheres.<sup>1</sup>

Sendo uma doença crónica tem uma grande influência na qualidade de vida das crianças e das suas famílias, principalmente quando a asma é grave e mal controlada. Actualmente a doença pode ser bem controlada com tratamento adequado e os custos da terapêutica compensam francamente os custos da asma não controlada.<sup>1</sup>

Os corticosteróides inalados (CI) são, hoje em dia, a primeira linha no controlo da asma persistente em crianças de todas as idades,<sup>7</sup> sendo os fármacos mais eficazes e económicos.<sup>1</sup>

## CONSIDERAÇÕES GERAIS - CORTICOSTERÓIDES

A eficácia de um CI é determinada pelas suas características farmacodinâmicas que lhe vão permitir propriedades anti-inflamatórias e controlo da asma, enquanto a segurança de um CI é determinado pelas suas características farmacocinéticas.<sup>18</sup> Os CI possuem características fisicoquímicas diferentes entre si que alteram a farmacodinâmica e farmacocinética. Estas diferenças farmacodinâmicas reflectem-se na potência, e as farmacocinéticas no seu efeito tópico/sistémico, ou seja na sua selectividade para as vias aéreas e nos seus efeitos adversos.<sup>19</sup>

São as características farmacocinéticas de cada CI que determinam o seu índice terapêutico (IT), ou seja a relação entre a sua disponibilidade tópica e sistémica, a relação entre os efeitos clínicos desejados e os efeitos sistémicos (indesejados).<sup>19,20</sup> O IT é a melhor forma de comparar diferentes CI: quanto maior o IT, maior a razão risco/benefício.<sup>21</sup> Os factores que aumentam o IT e a selectividade para as vias aéreas dos CI são: uma baixa absorção oral, uma intensa actividade tópica, lenta absorção pulmonar e rápida eliminação sistémica.<sup>18,19,21-23</sup>

A disponibilidade sistémica das novas gerações de CI, como propionato de fluticasona (PF) e budesonida (BUD) é menor que a dos CI mais antigos como o dipropionato de beclometasona (BMD).<sup>18</sup>

Os dispositivos inalatórios também influenciam a biodisponibilidade dos CI, pela capacidade de deposição de substância activa a nível pulmonar e quanto ao tempo de retenção de fármaco nas vias aéreas.<sup>22</sup> Para os CI que possuem disponibilidade oral os inaladores também fazem variar a quantidade de substância depositada na orofaringe e ingerida, afectando a disponibilidade sistémica.<sup>19</sup> Além disso, as crianças possuem vias aéreas mais estreitas o que irá reduzir a porção de substância activa que é capaz de alcançar as vias aéreas.<sup>24</sup>

Como a segurança e a eficácia dos corticosteróides inalados são influenciadas pela farmacocinética e farmacodinâmica destes fármacos,<sup>25,26</sup> descrevo brevemente os seus parâmetros mais relevantes.

## FARMACOCINÉTICA DOS CI

A farmacocinética dos corticosteróides engloba a biodisponibilidade pulmonar, oral e sistêmica, a afinidade pelo receptor, a ligação às proteínas plasmáticas, a distribuição pelos tecidos, a eliminação do fármaco, o tempo de semi-vida e a acumulação.

1. A biodisponibilidade de um CI inclui a fracção de fármaco que alcança o seu local de acção (biodisponibilidade pulmonar) e a corrente sanguínea (biodisponibilidade sistêmica).<sup>22</sup>

A biodisponibilidade pulmonar (BP) nas vias aéreas depende da dose administrada, das características do inalador e da técnica inalatória da criança.<sup>21,22</sup> A BP depende mais do inalador utilizado do que das propriedades do fármaco, pois a percentagem de substância depositada nos pulmões é influenciada pela eficácia do inalador<sup>22,27</sup> e uma maior deposição resultará num índice terapêutico superior, principalmente para os CI com biodisponibilidade por via oral concomitante.<sup>21</sup> A BP depende, também, da concentração, pois o CI tem de ser retido no tecido-alvo em concentração e tempo suficientes para ocorrer efeito terapêutico.<sup>21</sup> Os CI com grande BP são supostamente mais eficazes, mas têm mais efeitos secundários<sup>18</sup>, já que grande parte do fármaco depositado no pulmão é absorvido.<sup>27,28</sup> A biodisponibilidade pulmonar do PF é de 16-30%, dependendo do aparelho de inalação<sup>29</sup>, da BUD de 28%<sup>30</sup> e do BMD de 20%<sup>31</sup>. Além desta característica, a retenção pulmonar parece, ainda, estar relacionada com a liposolubilidade do fármaco. Uma alta solubilidade lipídica leva a uma dissolução mais lenta no pulmão e a uma difusão mais rápida através das membranas celulares, enquanto uma elevada hidrofilia diminui a retenção do CI no tecido e aumenta a sua eliminação, o que reduz o risco de efeitos sistémicos.<sup>21</sup> Assim, esta característica é importante para a eficácia mas menos benéfica para a segurança.<sup>18</sup> A BUD é mais hidrofílica enquanto o PF e o BMD são mais lipofílicos.<sup>21</sup>

Após inalação, grande parte do fármaco é deglutido e, conseqüentemente, fica disponível sistemicamente para absorção pelo tracto gastro-intestinal e efeito de primeira passagem pelo fígado. Como a parte de fármaco absorvida oralmente pode induzir efeitos sistémicos, um CI ideal deverá ter uma biodisponibilidade oral baixa. O PF possui uma disponibilidade oral <1%,<sup>32</sup> sendo de 11% para a BUD<sup>33</sup> e 21% para o BMD<sup>31</sup>. Perante baixa biodisponibilidade oral, a eficácia do tratamento relaciona-se com as características do inalador e com a técnica inalatória, sem prejuízo do índice terapêutico.<sup>21</sup>

A disponibilidade sistémica é o somatório da quantidade de fármaco que atinge a corrente sanguínea após absorção pelo pulmão, pelo tracto gastrointestinal e pelo efeito de primeira passagem no fígado.<sup>26</sup> A maioria dos novos CI tem baixa biodisponibilidade oral.<sup>21,22</sup>

2. A afinidade para o receptor é medida em relação à afinidade da dexametasona. O PF é o que mostra maior afinidade, seguido do metabolito activo do BMD e pela BUD.<sup>21,28</sup> Assim, maior concentração de BUD é necessária para produzir o mesmo grau de ligação ao receptor que o PF. É esta a razão pela qual os CI devem ser comparados em termos de equipotência das doses.<sup>28</sup> No entanto a relação entre o efeito terapêutico e a afinidade pelo receptor pode ser devida a outros passos que precedem a intereracção corticosteróide-receptor e que irão afectar o resultado terapêutico.<sup>21</sup>

3. Apenas o fármaco que não se encontra ligado às proteínas plasmáticas está na forma activa. Todos os CI mostram níveis moderados a altos de ligação às proteínas plasmáticas<sup>28</sup>: BMD com 87%<sup>31</sup>, a BUD com 88%<sup>33</sup> e o PF com 90%.<sup>34</sup>

4. A distribuição pelos tecidos depende do volume de distribuição. Quanto maior o seu valor, maior a quantidade de fármaco nos compartimentos periféricos do organismo.<sup>28</sup> Isto não corresponde necessariamente a uma elevada actividade farmacológica a nível periférico, porque a maior parte do fármaco encontra-se na forma inactiva (ligado). A forma não-ligada

não depende do volume de distribuição, mas sim da clearance e do grau de ligação às proteínas plasmáticas.<sup>28</sup> O PF parece ser o CI com maior distribuição, sendo de 3-5 vezes maior que a maior parte dos outros CI.<sup>35</sup>

**5.** A eliminação e a biodisponibilidade sistêmica são os principais determinantes da exposição sistêmica aos CI. Quanto à eliminação sabe-se que os CI possuem uma clearance muito rápida, o que minimiza os efeitos sistêmicos. Quanto mais rápida a eliminação maior o índice terapêutico.<sup>28</sup> A eliminação ocorre no fígado pelo citocromo CYP3A, está dependente da velocidade do fluxo hepático e é semelhante entre os diferentes CI.<sup>18,21,28,33,35</sup> Apenas a BMD parece ter uma eliminação superior por metabolização extra-hepática, resultando na formação de um metabolito ainda mais activo que poderá agravar os efeitos sistêmicos.<sup>28</sup>

**6.** O tempo de semi-vida, depende da eliminação e do volume de distribuição dos CI. Reflete a rapidez com que a concentração plasmática muda, mas não indica a magnitude da sua concentração.<sup>28</sup> O PF tem o maior tempo de semi-vida de 7-8 horas,<sup>35</sup> a BUD de 2,8 horas<sup>33</sup> e o BMD de 0,5 horas.<sup>31</sup>

**7.** A acumulação resulta do aumento da concentração plasmática devida a múltiplas administrações do fármaco. É função da frequência de administração e da semi-vida de um fármaco.<sup>28</sup> Fármacos que tenham um tempo de semi-vida da mesma magnitude ou superior aos intervalos entre as doses irão acumular.<sup>21</sup>

## FARMACODINÂMICA DOS CI

As propriedades farmacodinâmicas dos corticosteróides dependem da ligação do fármaco ao receptor, pois o efeito farmacológico dos corticosteróides é mediado pelo receptor dos corticosteróides.<sup>22</sup> A afinidade de ligação ao receptor é a única característica farmacodinâmica que difere entre os corticosteróides.<sup>18</sup>

Há dois tipos diferentes de receptores, contudo os corticosteróides actualmente disponíveis apenas se ligam aos receptores tipo II.<sup>22</sup> Estes localizam-se no citoplasma e são expressos pela maior parte das células do organismo humano, o que explica o seu vasto efeito sistémico.<sup>18,22,36</sup> Sendo lipofílicos atravessam rapidamente a membrana celular formando um complexo corticosteróide-receptor reversível no citoplasma.<sup>22,36</sup> Este complexo desloca-se para o núcleo da célula onde actua como factor de transcrição, liga-se a sequências específicas de DNA na região promotora e promove a activação ou supressão genética. Esta alteração da transcrição genética leva a um aumento ou diminuição da produção de mRNA específico, e consequentemente à produção aumentada ou diminuída de certos mediadores, nomeadamente inflamatórios.<sup>36</sup> Além desta propriedade, os corticosteróides também actuam através de uma interacção proteína-proteína directamente com o factor-kB e com a proteína activadora-1. Esta interacção previne a acção destas moléculas como factores de transcrição e bloqueiam os efeitos dos mediadores inflamatórios nas células.<sup>36</sup> Novos estudos têm tentado descobrir novos corticosteróides que irão actuar separadamente na activação ou na supressão genética.<sup>22</sup> A activação genética tem vindo a ser associada com vários efeitos secundários negativos, enquanto a supressão de factores tais como o factor-kB e a proteína activadora-1, parecem possuir o efeito anti-inflamatório pretendido.<sup>37</sup> A supressão genética pode ser conseguida através da interacção directa com o DNA ou através de interacções proteína-proteína com o factor-kB e com a proteína activadora-1.<sup>22,37</sup>



A afinidade para o receptor tem várias implicações no perfil de segurança clínico dos CI, já que tanto os efeitos benéficos ao nível do pulmão como os efeitos secundários são mediados pelos mesmos receptores espalhados pelo organismo.<sup>18</sup>

A potência dos corticosteróides é definida pela afinidade ao receptor, quanto maior a afinidade maior será a resposta farmacológica do corticosteróide.<sup>26</sup> Contudo o aumento da potência não reflecte directamente um aumento do índice terapêutico ou aumento da efectividade clínica<sup>18</sup>, isto porque há um aumento da eficácia tópica no pulmão mas também potenciará a amplificação dos efeitos sistémicos secundários.<sup>18,22,38</sup>

A afinidade para o receptor é medida por comparação com a afinidade da dexametasona que é de 100, assim a afinidade relativa ao receptor (RRA) é de 1800 para a PF, 1345 para o metabolito activo do BMD,<sup>18,22</sup> 935 para a BUD e 53 para o BMD.<sup>18</sup>

Como a afinidade de ligação ao receptor pode ser compensada pela administração de doses equivalentes, as propriedades farmacocinéticas dos CI são o factor mais importante na avaliação da sua segurança e eficácia.<sup>39</sup>

## **CRESCIMENTO**

### **CRESCIMENTO EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS**

O crescimento normal é regulado por vários factores tais como interacções hormonais complexas, resposta dos tecidos e nutrição.<sup>40</sup> O crescimento linear de crianças saudáveis pode ser dividido em 3 fases, que não são completamente distintas, muitas vezes se sobrepõem, mas que proporcionam informação relevante para a previsão das susceptibilidades à inibição do crescimento.

**1. Primeira fase:** pode estender-se até aos 2 anos de vida. É uma fase paradoxal caracterizada por um crescimento rápido, embora se continue a observar uma desaceleração progressiva da velocidade de crescimento desde do nascimento,<sup>41</sup> controlada maioritariamente por factores nutricionais, hormonais (hormona do crescimento, tiroxina) e factores de crescimento (*insulin-like growth factors*).<sup>41</sup> A hormona do crescimento (HC) começa a adquirir importância a partir dos 6 meses de idade.

**2. Segunda fase (crescimento pré-pubertário):** começa a ser predominante a partir dos 12 aos 24 meses e estende-se até à fase pubertária. É, maioritariamente, influenciada pelo sistema endócrino, pela tiroxina e em especial pela HC e caracteriza-se por uma estabilidade na velocidade de crescimento. Cerca de 2 a 3 anos antes da puberdade, a secreção da HC começa a diminuir e a susceptibilidade à supressão do crescimento por factores exógenos aumenta.<sup>41</sup>

**3. Terceira fase (crescimento pubertário):** corresponde a uma nova aceleração do crescimento que dura até à fusão das epífises.<sup>41</sup> Reflecte uma fase ainda pobremente definida de maturidade corporal que acaba quando a maturação epifisária está concluída. Abrange crianças que já entraram na puberdade, estando sob a influência das

hormonas sexuais que estimulam a secreção de HC e que actuam sinergicamente.<sup>41</sup> Está directamente relacionada com a maturação da idade óssea.<sup>42,43</sup>

A taxa de crescimento, o início da puberdade e a estatura final são determinados pelo potencial genético e pelo impacto que diversos factores ambientais têm no potencial genético. Por exemplo, os rapazes têm mostrado “saltos” de crescimento durante os meses de verão, e as crianças entre os 5-7 anos possuem uma grande variabilidade na sua velocidade de crescimento ao longo do ano.<sup>44</sup> Todos estes factores têm de ser levados em consideração aquando a avaliação do crescimento.

Na avaliação do crescimento existem vários factores que podem confundir como o património genético que influencia o crescimento até aos 12-15 meses. Outro factor é o cruzamento de percentis entre os 12 e 30 meses, que reflecte uma diminuição da velocidade de crescimento temporária devido à transição entre a fase 1 e 2 havendo, normalmente, história familiar de atraso de crescimento e pubertário. Nestes casos há tipicamente um atraso pubertário, pelo facto de um atraso no crescimento provocar, também, um atraso na maturação óssea.<sup>45</sup>

Na segunda fase do crescimento, em que aumenta a intervenção da hormona do crescimento aumenta, também, a susceptibilidade aos corticosteróides,<sup>45</sup> sobretudo no período de transição para a 3ª fase em que a hormona do crescimento está muitas vezes transitoriamente diminuída.<sup>46</sup>

Sendo o efeito dos CI nas 3 fases de crescimento diferente, e muito mais marcado na fase de crescimento pré-puberdade<sup>47,48</sup> a FDA recomenda a realização de estudos em crianças dos 6 aos 9 anos de idade de forma a aumentar a probabilidade de detectar os efeitos nefastos dos CI.<sup>49</sup>

Para além disso, outras características do crescimento têm de ser consideradas como o facto do crescimento não ocorrer a uma taxa constante, mas sim de forma intermitente,

havendo períodos de crescimento nulo<sup>21</sup> e de alguns estudos sugerirem que alterações da velocidade de crescimento num ano não se acompanham de redução da velocidade de crescimento nos anos consecutivos.<sup>50,51</sup> Assim, a própria variação natural no crescimento faz com que seja extremamente difícil interpretar os estudos a curto-prazo.<sup>21</sup>

## INFLUÊNCIA DA DOENÇA NO CRESCIMENTO

Há vários mecanismos pelos quais a asma pode atrasar o crescimento, nomeadamente através de: alterações endócrinas com redução da secreção hormonal e atraso pubertário, diminuição do apetite e alteração das necessidades energéticas.<sup>52,53</sup>

A asma tem diversos efeitos no crescimento: efeitos directos da doença, efeitos da gravidade da doença, efeitos do nível de controlo da asma, e efeitos indirectos que a gravidade da doença provocam na biodisponibilidade de fármaco sistémico.

### **Efeitos directos da doença**

O fenómeno mais comumente encontrado é uma redução da velocidade de crescimento no final da primeira década de vida,<sup>54</sup> com uma taxa de crescimento mais lenta do que as crianças sem asma<sup>55</sup> que se prolonga até à fase inicial da segunda década de vida,<sup>54,56</sup> e está associada a um atraso no início da puberdade.<sup>56,57</sup> Este é explicado por um atraso na maturação óssea que acompanha a idade estatural, não ocorrendo uma redução da estatura adulta final, mas apenas um atraso na idade em que é atingida.<sup>56-59</sup> Um estudo observou que por volta dos 21 anos, todos os grupos em estudo tinham alcançado a estatura adulta esperada.<sup>54</sup>

### **Gravidade da doença**

Há uma relação entre o grau de atraso no crescimento e a gravidade da doença.<sup>52,60</sup> O atraso no crescimento é maior em crianças com asma mais grave, mesmo que nunca tenham sido medicadas com corticosteróides orais<sup>54</sup> e a asma grave afecta negativamente a estatura final<sup>61</sup> e o crescimento.<sup>62</sup>

## **Controlo da asma**

A asma mal controlada pode afectar o crescimento, de forma que quanto pior a função pulmonar ou o controlo da asma mais afetado é o crescimento das crianças asmáticas.<sup>63</sup> Assim asma leve mas que não está bem controlada pode resultar em exacerbações e hospitalizações mais frequentes do que asma grave que se encontra devidamente controlada com a medicação.<sup>53</sup> Isto leva a um agravamento da doença e como tal a uma perturbação do crescimento.

## **A gravidade da doença afecta a biodisponibilidade sistémica de CI**

De facto, um estudo concluiu que a absorção pulmonar dos CI era superior no grupo saudável comparativamente ao grupo de asmáticos.<sup>64</sup> Há evidência de que a absorção do fármaco inalado é inversamente proporcional ao grau de obstrução das vias aéreas.<sup>65</sup> Estudos sugerem que os efeitos sistémicos de um fármaco inalado são mais pronunciados nas crianças com asma leve do que com asma grave.<sup>65,66</sup> Assim, crianças com asma leve estão mais sujeitas aos efeitos adversos dos CI.

A título de curiosidade, as crianças asmáticas têm tendência a fazer menos exercício físico. Como o exercício está associado a um aumento dos níveis de hormona do crescimento, o facto de praticarem menos exercício físico pode contribuir, também, para o atraso no crescimento.<sup>67</sup>

## EFEITOS DOS CORTICOSTERÓIDES NO CRESCIMENTO ESATURAL

Há muito tempo que se sabe que o tratamento prolongado com corticosteróides orais afecta o crescimento de crianças asmáticas.<sup>68</sup> Os corticosteróides afectam o crescimento devido à sua interferência com o eixo hormonal da hormona do crescimento tanto a nível do hipotálamo, como da hipófise e dos órgãos alvo deste eixo.<sup>69</sup>

São diversos os mecanismos descritos pelos quais os corticosteróides interferem no crescimento: na libertação da hormona do crescimento, na regulação da expressão do seu receptor, na actividade do factor de crescimento insulinlike 1 (IGF-1),<sup>69</sup> na actividade dos osteoclastos,<sup>70</sup> na síntese de colagénio, e na produção de androgénios adrenais.<sup>69,71,72</sup> Aumentam os níveis de somatostatina a nível hipotalâmico o que provoca uma inibição da secreção pulsátil da hormona do crescimento na hipófise,<sup>72</sup> e inteferem na bioactividade do IGF-1, o promotor final do crescimento, alterando a proteína de ligação do IGF-1 e assim limitando a circulação de IGF-1 sanguíneo livre.<sup>73</sup> Exercem, ainda, uma acção directa nas placas epifisiárias de crescimento mesmo em baixas concentrações.<sup>69,74</sup> A sua interferência ao nível da formação de osso e crescimento é bastante negativa pois além de promoverem a absorção óssea, ainda inibem a absorção intestinal de cálcio e aumentam a excreção renal de cálcio.<sup>68</sup>

Devido aos mecanismos enumerados, pode-se compreender o efeito negativo dos corticosteróides sobre o crescimento de crianças asmáticas que efectuem terapêutica a longo prazo com CI, sobretudo em doses elevadas.<sup>39,75-77</sup> Vários estudos demonstram que a diminuição do crescimento provocado pelos corticosteróides inalados é dependente da dose, manifestando-se quando uma dose suficientemente alta de CI é administrada.<sup>75-77</sup> No entanto, os mecanismos pelos quais os CI, principalmente em doses moderadas, afectam o crescimento ainda não foram completamente esclarecidos. Não foi demonstrada uma associação

consistente entre os CI e alterações no eixo da HC ou na actividade e concentração do IGF-1.<sup>74,78,79</sup> Todavia, um estudo observou uma redução no metabolismo do colagénio em crianças medicadas com CI a longo prazo.<sup>80</sup> Há vários estudos que demonstram que o tratamento com HC reverte os efeitos dos corticosteroides,<sup>71,81</sup> mas dado o seu efeito não específico na promoção do crescimento, este facto não nos indica necessariamente que as mudanças no eixo da HC sejam importantes na patogénese dos CI.<sup>82</sup>

Em suma, o corticosteróides actuam em diversos níveis do processo de crescimento e, nas crianças medicadas com CI sem qualquer perturbação do eixo da HC, o mecanismo que parece explicar melhor esta interferência é a acção destes fármacos a nível do osso e da cartilagem.<sup>74</sup>

Dada a complexidade de actuação dos CI é provável que um conjunto bastante grande de factores determinem a dimensão do atraso de crescimento de cada criança.



ESTUDO	ANO	PERFIL DO ESTUDO	REGIME TERAPÊUTICO	DURAÇÃO MÉDIA DO ESTUDO	NÚMERO DE CRIANÇAS E IDADE MÉDIA
Ninan T, Russell G <sup>63</sup>	1992	Prospectivo	Budesonida ou Beclometasona 800µg/dia média	4,9 anos média	58 crianças; Pré-pubertais Idade média de entrada no estudo 3,5 anos Rapazes; 4,4 anos Raparigas
Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I <sup>83</sup>	1993	Aberto Prospectivo	Budesonida 200 µg/dia	3 -5 anos	15 crianças 2-7 anos
Agertoft L, Pedersen S <sup>84</sup>	1994	Prospectivo e controlado	Budesonida 710-430 µg/dia média	2-6 anos	278 crianças 3-11 anos (média 6,2 anos)
Saha M-T, Laippala P, Lenko H <sup>60</sup>	1997	Retrospectivo	Budesonida Dipropionato de beclometasona Média=500µg/m <sup>2</sup>	1-5 anos	201 crianças 1-11 anos
Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, <i>et al.</i> <sup>85</sup>	1997	Retrospectivo			153 indivíduos Rapazes≥19 anos Rparigas≥17 anos Idade média25,7±5,2 anos
Saha MT, Laippala P, Lenko HL <sup>86</sup>	1998	Observacional	Budesonida Dipropionato de beclometasona Média=500µg/m <sup>2</sup>	2 anos	30 crianças Idade média 8,2 anos (3,5–11 anos)
Agertoft L, Pedersen S. <sup>47</sup>	2000	Prospectivo	Budesonida Dose média 412µg	15 anos	211 crianças
Childhood Asthma Management Program Research Group <sup>13</sup>	2000	Observacional Duplamente- cego,multicêntrico	Budesonida 400 µg/dia em média Sódio de Nedocromil	4-6 anos	1041 crianças 5-12 anos
Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, <i>et al.</i> <sup>87</sup>	2007	Prospectivo, aberto e não randomizado Multicêntrico (2 centros)	Budesonida(400 µg dose média inicial) Propionato de Fluticasona (200 µg dose média inicial) Estratégia terapêutica <i>Step-down</i>	3 – 3,5 anos	319 crianças BUD 322 crianças PF 5-9 anos Pré-pubertais
Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, <i>et al.</i> <sup>88</sup>	2012	Retrospectivo e observacional	Budesonida 400 µg Nedocromil 16mg	12,5 anos	943 crianças 5-13 anos Estatura adulta final calculada aos 24,9±2,7 anos
Erceg D, Nenadic N, Plavec D. <sup>89</sup>	2012	Observacional	Budesonida Propionato de Fluticasona		790 crianças 4-9,5 anos (média 6,67 anos) Pré-pubertais

Tabela 1: Análise de estudos de crescimento

## ANÁLISE DE ESTUDOS DE CRESCIMENTO

Ninan T, Russell G, avaliaram os efeitos dos CI (BMD e BUD) e da gravidade da asma no crescimento linear de crianças em idade pré-pubertária com asma grave durante uma média de 4,9 anos. O estudo incluiu 58 crianças (38 rapazes e 20 raparigas) com uma média de idade de entrada no estudo de 3,5 anos para os rapazes e 4,4 anos para as raparigas, e idade média de saída do estudo de 9 anos para os rapazes e 7,5 anos para as raparigas. De forma a evitar influências da fase pubertária do crescimento, os rapazes só foram estudados até aos 11 anos de idade e as raparigas até aos 10 anos de idade. Todas as crianças no estudo sofriam de asma crónica ou recorrente que era suficientemente severa para necessitar de hospitalizações, tendo sido medicadas anteriormente durante uma média de 1,8 anos (intervalo de 1- 6,5 anos) com  $\beta_2$ -agonistas, teofilina e/ou cromoglicato de sódio. Como a asma não se encontrava adequadamente controlada, as crianças iniciaram terapêutica com CI. A selecção do tipo de CI (BMD e BUD) a usar foi baseada no dispositivo de inalação mais adequado a cada indivíduo. Inicialmente, para alcançar um controlo rápido da doença, o CI era iniciado a uma dose de 400  $\mu\text{g}$ / dia sendo posteriormente ajustado de acordo com a resposta ao tratamento. Quando era atingido um controlo da asma satisfatório as crianças eram retiradas do estudo, o que aconteceu na maioria dos casos. Assim, as crianças que foram permanecendo no estudo são aquelas em que o controlo adequado da asma foi mais difícil de atingir, que necessitaram de doses mais elevadas e que, conseqüentemente, necessitaram de acompanhamento a longo-prazo. A dose média de CI utilizada foi de 800  $\mu\text{g}$ / dia (intervalo 200-1600  $\mu\text{g}$ / dia) e a velocidade de crescimento foi calculada e expressa em escalas de desvio padrão da velocidade de crescimento (DPVC) de acordo com a idade. A análise de variâncias foi usada para avaliar o efeito do sexo e do nível de controlo da asma no crescimento antes e após o início do tratamento com CI. Os coeficiente de correlação foram usados para avaliar a relação entre controlo da asma, sexo e DPVC antes e após o início do tratamento com CI. Os resultados

deste estudo mostram que o grupo de crianças com asma bem controlada teve um crescimento normal, enquanto as crianças com asma mal controlada cresceram de forma mais precária, tanto antes como após o início da terapêutica. Assim, este estudo concluiu que o factor que influenciou significativamente o crescimento destas crianças foi o nível de controlo da asma e que a dose de CI utilizada não se correlacionou com o DPVC. O estudo demonstrou, ainda, que as raparigas apresentaram uma diminuição mais acentuada do crescimento do que os rapazes, mas que essa diferença não era estatisticamente significativa. Aparentemente, o prejuízo que ocorre no crescimento de crianças com asma é mais influenciado pelo controlo inadequado da asma do que pelos próprios CI.<sup>63</sup>

Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I, realizaram um estudo aberto que analisou 15 crianças (10 rapazes e 5 raparigas) com asma grave não controlada por um período de pelo menos de 3 meses apesar de terapêutica contínua com cromoglicato de sódio e sulfato de terbutalina, capazes de usar câmaras expansoras e de medir o seu fluxo expiratório com um debitómetro. As crianças em estudo encontravam-se na faixa etária entre os 2 e 7 anos de idade no início do estudo, tendo sido seguidas durante um período de pelo menos 3 anos até um máximo de 5 anos. A terapêutica com BUD foi efectuada com 200 µg/dia, tendo sido utilizado durante os primeiros 2 anos um Nebuhaler® e, após esse período, um Multispacer®. Durante o primeiro ano as crianças foram examinadas mensalmente, e depois trimestralmente. Em cada visita foi avaliada a estatura, o peso e a idade óssea e esses valores foram comparados com valores padrão considerados normais na altura. O estudo incluiu ainda uma análise da função adrenal através da determinação do valor de cortisol sanguíneo e urinário, e os resultados foram comparados com os valores obtidos durante os 3 meses prévios à terapêutica com BUD ou com os valores obtidos durante a fase run-in (1 mês) antes do início da terapêutica. No início do estudo todas as crianças se encontravam com a estatura e peso dentro dos valores normais para a sua idade, contudo a sua idade óssea era

inferior à cronológica. Durante o estudo verificou-se que todas as crianças cresceram e ganharam peso de acordo com os seus percentis de estatura e peso, não havendo variações significativas. A idade óssea evoluiu paralelamente à cronológica e não verificou qualquer alteração na função adrenal. Deste modo, os resultados obtidos neste estudo confirmaram a eficácia da BUD inalada no tratamento da asma, demonstrando que a BUD em baixas doses (200 µg/dia) e administrada durante longos períodos de tempo não afecta o crescimento e está associada a uma resposta clínica excelente, sendo efectiva e segura.<sup>83</sup>

Agertoft L, Pedersen S., num estudo prospectivo e controlado, seguiram 278 crianças com asma de ligeira a moderada e sem outra patologia crónica. Foram incluídas no estudo crianças observadas no centro clínico a cada 6 meses durante pelo menos 1 ano, estavam a efectuar a terapêutica segundo as recomendações da altura e que não tivessem tomado corticosteróides orais ou inalados mais de 2 semanas por ano. Este período foi considerado a fase run-in. Após esta fase, estabeleceram-se 2 grupos. O primeiro grupo era composto por 216 crianças (148 rapazes e 68 raparigas), com idades compreendidas entre os 3 e 11 anos (idade média de 6,2 anos), que iniciaram terapêutica com BUD inalada na dose de 800 µg/dia durante 6-8 semanas de forma a atingir um controlo da asma adequado. Se este controlo fosse óptimo a dose de CI era diminuída gradualmente, se o controlo fosse apenas aceitável a dose era mantida e se o controlo fosse considerado inaceitável a dose de CI era aumentada ou outro tipo de terapêutica era adicionado até atingir um controlo satisfatório. Durante o tratamento a dose média diária diminuiu de 710 para 430 µg de BUD e não houve sinais de taquifilaxia. As crianças foram examinadas semestralmente durante 2-6 anos (média 3,7 anos), altura em que eram avaliadas quanto ao número de admissões hospitalares, idade, estatura, peso, função pulmonar, uso de outros medicamentos e dispositivo inalatório. Durante a fase run-in e durante o tratamento com BUD foi permitido o uso de outros medicamentos anti-asmáticos excepto o uso de corticosteróides orais por mais de 2 semanas/ano. Caso este parâmetro não

fosse cumprido a criança era excluída do estudo. O segundo grupo englobou 62 crianças, com idades compreendidas entre os 3 e 11 anos (idade média de 6,1 anos), que continuaram a sua medicação normal e não iniciaram a terapêutica com BUD inalada por preocupação por parte dos pais devido aos seus efeitos secundários, mas que foram seguidos exactamente como o primeiro grupo durante 3 a 7 anos (média 5,2 anos). Neste estudo, o tratamento com BUD foi associado a uma diminuição significativa do número de admissões hospitalares anuais e a uma melhoria significativamente do FEV<sub>1</sub> comparativamente à fase run-in e ao grupo controlo (P<0,01). Houve evidência de que o início precoce do tratamento com BUD após o início de asma se associa a melhoria mais significativa no FEV<sub>1</sub>. Quanto à velocidade de crescimento, verificou-se uma relação positiva entre o desvio-padrão da estatura (DPE) e o FEV<sub>1</sub> durante a fase run-in, indicando que a gravidade da asma afecta o crescimento. Não foram encontradas alterações significativas nas taxas de crescimento no grupo medicado com BUD comparativamente com o grupo controlo e com a fase run-in ao longo dos 3 a 5 anos de tratamento (run-in=5,6 cm/ano, controlos=5,62 cm/ano, BUD=5,48 cm/ano). Foi calculada a variação média anual do DPE para cada criança e concluiu-se que a variação foi semelhante entre os grupos, não sendo afectado pelo tratamento com BUD. Pelo facto de a dose de CI variar independentemente em cada criança ao longo do estudo, calcularam a variação do DPE a cada 6 meses e dividiram o grupo de crianças medicada com BUD em 3 diferentes grupos ( $\leq 400$ , 401-800 e  $> 800$   $\mu\text{g}/\text{dia}$ ), comparando posteriormente o resultado destes 3 grupos com o grupo controlo, o qual não revelou diferença estatisticamente significativa. No entanto, ao comparar a fase run-in e o grupo com tratamento de baixa dose ( $\leq 400$   $\mu\text{g}/\text{dia}$ ) com os grupos de elevada dose ( $> 400$   $\mu\text{g}/\text{dia}$ ) verificou-se uma redução da variação do DPE neste último grupo (P<0,05). O estudo concluiu que o tratamento contínuo e a longo prazo com BUD inalada em doses até 400  $\mu\text{g}/\text{dia}$  não prejudica o crescimento de crianças com asma, desde que haja uma adaptação monitorizada da dose à gravidade da doença. E para além disso, o

início precoce desta terapêutica pode prevenir o desenvolvimento de obstrução irreversível das vias aéreas e ainda reduzir o risco de sub-tratamento. Ressalva, no entanto, que apesar de não existir evidência estatisticamente significativa de tal efeito, esse facto não exclui completamente a possibilidade do mesmo existir.<sup>84</sup>

Saha M-T, Laippala P, Lenko H, publicaram um estudo retrospectivo que analisou o crescimento de 201 crianças com todos os níveis de gravidade de asma seguidas no Tampere University Hospital na cidade de Tampere na Finlândia. As crianças seleccionadas possuíam as seguintes características: idade inferior a 12 anos (entre 1 e 11 anos), estágio Tanner 1 em Outubro 1992, diagnóstico de asma pelo menos 1 ano antes de iniciar o tratamento com CI e terapêutica com CI (BUD ou BMD) durante pelo menos 1 ano. Os corticosteróides orais foram permitidos nas exacerbações e por períodos inferiores a 5 dias. O registo das crianças foi examinado desde a sua primeira visita ao centro e até 5 anos após o início da terapêutica com CI (Outubro de 1992) e levantados os seguintes dados: idade cronológica em cada visita, doenças concomitantes, estatura e peso, história medicamentosa, internamentos no hospital devido às exacerbações, história social e gravidade da asma. O estudo calculou o DPE e da DPVC antes do tratamento e até 5 anos durante o tratamento comparando com um grupo de pares saudáveis. Observaram que as crianças asmáticas cresceram de forma semelhante aos seus pares saudáveis (DPE de +0,02 para rapazes e -0,16 para raparigas e DPVC de +0,01 para os rapazes e +0,13 para as raparigas) e com DPVC dentro dos limites normais para a sua idade e sexo (DPVC para o grupo de asmáticos de +0,05) antes do início da terapêutica. O atraso no crescimento começou a ser observado pouco tempo após o início da terapêutica com CI, com a diminuição da velocidade de crescimento mais pronunciada durante o primeiro ano de terapêutica (diminuição do DPVC de +0,05 para -0,88 e diminuição do DPE de -0,04 para -0,23). Durante o restante período da terapêutica o crescimento deu-se de forma lenta. Após 5 anos de terapêutica a média do DPE era de -0,56 e a média do DPVC de -0,12. A dose média

de CI administrada foi de 500  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  de área corporal. Na análise estatística efectuada verificou-se que relativamente às alterações na estatura, uma terapia mais prolongada estava associada a maior atraso no crescimento e uma maior gravidade da doença determinava um menor crescimento, de forma semelhante em ambos os sexos mas não se observou relação com a dose da medicação.<sup>60</sup>

Os autores concluíram que os CI provocam um atraso no crescimento de crianças asmáticas, que esta diminuição da velocidade de crescimento se inicia imediatamente após o início da terapia com CI, e que a diminuição mais acentuada da velocidade de crescimento ocorre no primeiro ano de tratamento. Ainda concluíram que este efeito não é dependente da dose, com ressalva de terem sido utilizadas doses moderadas (média de 500  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  de área corporal).

Num estudo retrospectivo Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, *et al.* centraram-se em 2 objectivos: comparar a estatura final (adulta) de crianças com asma com a de crianças não asmáticas e comparar a estatura atingida por crianças que foram medicadas durante a sua infância com corticosteróides com as que procederam a outro tipo de medicação.

Foi efectuada uma pesquisa seleccionando todas as crianças da cidade de Rochester, Minnesota, EUA que iniciaram os sintomas de asma durante a infância e que já tinham atingido a estatura adulta (rapazes  $\geq 19$  anos e raparigas  $\geq 17$ ). Um outro grupo foi seleccionado tendo por base crianças sem asma que residiram na mesma cidade na mesma altura em que o grupo anterior iniciou os sintomas de asma. A informação foi recolhida por meio de preenchimento de questionário individual, consulta dos registos médicos existentes e através da medição directa da estatura e função pulmonar dos indivíduos.

A medição da altura dos indivíduos foi efectuada através de um estadiómetro, sem sapatos pela mesma enfermeira, usando um único estadiómetro que foi periodicamente calibrado. As medições foram efectuadas 5 vezes, e registada a média das medições. Para

além da estatura adulta, para cada sujeito foi calculada a altura adulta prevista tendo por base a estatura dos progenitores. A exposição cumulativa aos corticosteróides durante a infância foi calculada usando os registos de exposição antes de os indivíduos atingirem a estatura adulta, para cada episódio de uso de corticosteróides a exposição foi calculada multiplicando a dose em miligramas pelo número de doses por dia a pelo número total de dias exposto. Depois os episódios foram todos somados, obtendo-se a dose cumulativa final.

Numa fase inicial foram seleccionados 778 indivíduos, contudo 56 foram excluídos por ausência de morada actualizada, revisão diagnóstica e morte entre outras razões. Dos 722 que foram seleccionados, apenas foi possível contactar 623. Destes, 62 recusaram participar, 300 não responderam e 261 completaram o questionário, mas apenas 153 se disponibilizaram a efectuar as medições de estatura. A população asmática do estudo ficou reduzida a 153 indivíduos, dos quais 78 mulheres e 75 homens. A idade média de início de asma foi de  $6,1 \pm 4,8$  anos, a média de idade da primeira exposição aos corticosteróides foi  $12,5 \pm 3,9$  anos, a média de intervalo de tempo entre o início da asma e a primeira exposição aos corticosteróides foi  $7,3 \pm 4,8$  anos, a média de idades da última exposição aos corticosteróides antes de serem considerados adultos foi  $14,6 \pm 3,7$  anos. A idade média da estatura adulta foi  $25,7 \pm 5,2$  anos. Após a análise dos dados foi possível constatar que a estatura adulta do grupo de asmáticos não foi significativamente diferente da estatura adulta do grupo de não asmáticos ( $p=0,82$ ). Além disso ambos os grupos atingiram estaturas finais superiores às previstas (ambos  $p<0,01$ ). Todos os resultados foram consistentes em ambos os sexos. Do grupo de asmáticos, 58 foram expostos aos corticosteróides durante a infância segundo os registos médicos, dos quais 40 receberam corticosteróides orais (19 mulheres e 21 homens) e 18 receberam apenas CI (9 mulheres e 9 homens). A dose média de CI foi de 3,3 doses/dia. Os indivíduos que receberam corticosteróides parentéricos ou orais foram sujeitos a uma média de 2,4 ciclos durante a sua infância. A estatura final adulta dos pacientes asmáticos que



receberam medicação com corticosteróides não foi significativamente diferente daqueles pacientes asmáticos que não foram sujeitos a qualquer terapia com corticosteróides. Depois de se efectuar o ajuste para a estatura parental média, a estatura adulta dos pacientes asmáticos tratados com corticosteróides foi 1,2 cm menor que a dos pacientes asmáticos não sujeitos a esta terapia. A associação entre a exposição, ou não, aos corticosteróides só foi verificada após o ajuste com a idade parental média, e nessa análise os dados revelaram que a estatura adulta de quem recebeu CO era 1,4 cm menor que a dos pacientes asmáticos que não foram tratados com esteróides orais. E a estatura adulta de quem recebeu apenas CI era 0,9 cm menor que a estatura dos doentes asmáticos não tratados com corticosteróides, sugerindo não haver diferenças clinicamente relevantes. Relativamente à comparação entre a exposição cumulativa aos corticosteróides e a estatura adulta, foi verificado, após o ajuste para a estatura média parental, que a estatura adulta não estava estatisticamente relacionada com a exposição cumulativa aos corticosteróides nem a exposição cumulativa ajustada para a potência dos corticosteróides ( $p=0,89$  e  $0,79$ , respectivamente). Além disso, as análises que avaliaram a exposição cumulativa e a exposição ajustada à potência dos corticosteróides mostrou não existir um efeito de dose-resposta.

Assim, os autores defendem que a asma e o tratamento actual com corticosteróides não possuem um impacto clínico significativo na estatura adulta final.

Os autores consideram que os indivíduos envolvidos neste estudo são um grupo representativo das crianças que são medicadas com corticosteróides. Defendem que o estudo é forte pelo facto de a estatura adulta final ser efectivamente mensurada, de ter sido comparada com um grupo sem asma, por ter sido considerada a estatura parental média, e pelos corticosteróides terem sido analisados tanto pela sua exposição, pela exposição cumulativa e pela exposição cumulativa ajustada à potência. E que é difícil efectuar estudos propectivos

nos quais a estatura adulta final é quantificada, pelo facto de levar muitos anos até se poderem obter os dados que este estudo oferece.<sup>85</sup>

Saha MT, Laippala P, Lenko HL efectuaram um estudo de observacional na prática clínica que analisou o crescimento de 30 crianças em fase pré-pubertária das quais 24 eram rapazes e 6 eram raparigas. As crianças estavam medicadas com corticosteróides inalados (BMD ou BUD) numa dose média de 500 µg por metro de superfície corporal por dia (intervalo de 150 -2000 µg) há pelo menos 2 anos. O grau de gravidade da asma destas crianças era diversificado, tendo 13 asma ligeira, 10 asma moderada e 7 asma grave. Face à desaceleração de crescimento destas crianças, durante a terapêutica com corticosteróides, foi-lhes mudada a medicação para um fármaco não-esteróide, o cromoglicato de sódio. É de referir que a asma de cada paciente se manteve estável tanto na altura de mudança de terapêutica tal como durante a nova terapêutica. A idade média das crianças no momento da mudança de terapêutica era de 8,2 anos (intervalo 3,5-11 anos), e nenhuma das crianças iniciou a puberdade durante o estudo. A estatura da população em estudo foi medida 1 ano antes da mudança de terapêutica, no momento da mudança terapêutica e 1 ano após a terapêutica com cromoglicato de sódio. Foram, assim, calculados o DPE e da DPVC. Os resultados obtidos (Tabela 2) revelaram que das 30 crianças estudadas 25 demonstraram um aumento da velocidade de crescimento após a mudança de terapêutica. As mudanças médias na DPE e na DPVC foram ambas estatisticamente significativas ( $P < 0,001$ ). E houve uma diferença significativa da média de DPE entre os sexos ( $P = 0,019$ ) sendo o crescimento da estatura mais significativo nas raparigas do que nos rapazes. Contudo esta diferença entre sexos não se revelou na média de DPVC. A partir dos resultados obtidos, este estudo concluiu que a diminuição da velocidade de crescimento destas crianças se deveu ao tratamento com corticosteróides. O presente estudo refere ainda que muitas vezes é difícil avaliar se o atraso do crescimento se deve efectivamente aos CI ou à própria asma que também possui um efeito

nefasto sobre o crescimento, principalmente nos casos de asma grave. Contudo, a maioria das crianças incluídas neste estudo tinha a sua asma classificada como ligeira a moderada e a sintomatologia não piorou após a mudança terapêutica mas também não melhorou, continuando estes pacientes a necessitar de terapêutica anti-asmática regular. Os autores defendem, ainda, que apesar de ter sido encontrada uma diferença na média de DPE entre sexos, o factor mais importante por detrás da resposta de cada indivíduo foi a sensibilidade individual à terapêutica com CI. E colocam de parte a possibilidade de que a aceleração no crescimento seja devido à entrada na fase da puberdade, já que todas as crianças estavam em fase pré-pubertária (Estádio Tanner 1) mesmo as que se encontravam na margem superior do intervalo de idades, e além disso não foram colhidos dados após as crianças terem efectuado os 12 anos de idade. Por fim o estudo concluiu que após a substituição da medicação pela não-esteróide as crianças recuperaram da sua desaceleração de crescimento.<sup>86</sup>

	<i>1 ano antes a mudança de terapêutica</i>		<i>Mudança de Terapêutica</i>		<i>1 ano após a mudança de terapêutica</i>	
	Rapazes	Raparigas	Rapazes	Raparigas	Rapazes	Raparigas
<b>DPVC</b>	-1,03	-1,76			0,34	0,65
<b>DPE</b>			-0,86	-1,12	-0,78	-0,86

**Tabela 1:** Resultados do estudo Saha, Laippala and Lenko 1998

Agertoft L, Pedersen S., realizaram um estudo prospectivo, ao longo de 15 anos, sobre a repercussão dos CI no atingimento da estatura adulta em 211 crianças. Numa fase inicial, fase run-in, todas as crianças com asma foram recrutadas para este estudo, com visitas à clínica a intervalos de 6 meses durante 1 a 2 anos, fase na qual a sua terapêutica foi ajustada conforme as guidelines de asma-pediátrica dinamarquesas. A estas 332 crianças, cuja asma foi considerada controlada, foi proposta alteração da terapêutica para BUD inalada e 270 famílias aceitaram. As crianças das 62 famílias que recusaram continuaram com a mesma medicação e

constituíram o grupo de controlo. Se em qualquer altura do estudo, os elementos deste grupo de controlo pretendessem mudar a terapêutica para BUD, isso era-lhes permitido. As crianças eram avaliadas semestralmente nos seguintes parâmetros: número de admissões hospitalares por episódios agudos de asma, idade, altura (média de 3 medições com o estadiómetro Harpenden), peso, função pulmonar (espirometria de Bellows), a dose e a frequência de todos os fármacos, dose de BUD inalada, e o aparelho de inalação utilizado. Durante os 6 primeiros anos do estudo a terapêutica só era alterada conforme os critérios clínicos estabelecidos, mas após este período os critérios tornaram-se mais flexíveis. Foi permitida a administração de outros fármacos se estes se revelassem necessários para o controlo da doença, mas todas as crianças que recebessem prednisolona por um período superior a 2 semanas/ano eram excluídas da análise da estatura adulta. A compliance da terapêutica era verificada a cada visita por questionários e verificação da frequência de renovação de prescrições. Desta forma, desde Janeiro de 1986 até Agosto de 1999 foram recolhidos todos os dados utilizados neste estudo. No final deste período, das 332 crianças iniciais que atingiram a estatura adulta final e das quais foi possível aceder à estatura do pai, restaram 142 crianças no grupo medicado com BUD e 18 crianças no grupo de controlo. A idade média das crianças aquando do diagnóstico de asma era de 3,4 anos (intervalo de 1-10 anos) no grupo com BUD e de 4,3 anos (intervalo de 1-9 anos) no grupo de controlo. Devido ao reduzido número de crianças no grupo de controlo foram recrutados os irmãos saudáveis das crianças do grupo de BUD e avaliada a sua estatura adulta final, perfazendo um total de 51 irmãos saudáveis que entraram no estudo. Foi considerada estatura adulta a de uma criança com idade superior a 15 anos que tenha crescido menos de 0,5 cm em 2 anos consecutivos. Dos dados recolhidos foram determinados os desvio-padrão (DP). Em todos os grupos, 95% das crianças atingiram uma estatura adulta final que estava 9 cm acima ou abaixo da sua estatura alvo prevista. Neste estudo a duração média do tratamento com BUD foi de 9,2 anos (intervalo entre 3 a 13 anos), com uma dose

média diária de BUD de 412µg (intervalo entre 110 e 877 µg), e uma dose média cumulativa de BUD no momento em que atingiram a estatura adulta de 1,35g (intervalo entre 0,41 e 3,99 g). Não houve correlação significativa entre a duração do tratamento (P=0,016) ou a dose cumulativa de BUD (P=0,14) e a diferença entre a estatura adulta medida e a estatura adulta alvo. Esta diferença, também, não estava significativamente associada com o género (P=0,30), a idade de início da terapêutica com BUD (P=0,13), a idade a que a estatura adulta foi atingida (P=0,82), ou duração da asma antes do início do tratamento com BUD (P=0,37). Contudo, o DPE e o FEV<sub>1</sub> como uma percentagem de valor preditivo antes do início da terapêutica com BUD estavam relacionados (P=0,05), demonstrando que a gravidade da asma pode influenciar o crescimento. Apesar destes resultados, durante o primeiro ano do estudo, a BUD foi associada a uma diminuição da taxa de crescimento comparativamente à fase run-in. A média de crescimento durante as diferentes fases do estudo está descrita na Tabela 3.

<i>Período do Estudo</i>	<i>Fase Run-in</i>	<i>Primeiro ano de Tratamento</i>	<i>Segundo ano de Tratamento</i>	<i>Terceiro ano de Tratamento</i>
<b>Média da taxa de crescimento</b>	6,1 cm/ ano (95% de intervalo de confiança, 5,7 a 6,5 )	5,1 cm/ ano (95% de intervalo de confiança, 4,7 a 5,5; P<0,001 )	5,5 cm/ ano (95% de intervalo de confiança, 5,1 a 5,9; P=0,02 )	5,9 cm/ano (95% de intervalo de confiança, 5,5 a 6,3; P=0,53)

**Tabela 2:** Média de crescimento durante as diferentes fases do estudo Fonte: Adaptado de referência 46

Apesar de tudo, as diferenças verificadas na taxa média de crescimento durante o primeiro ano de estudo não estavam relacionadas com a diferença entre as estaturas finais medidas e as estaturas adultas alvo (P=0,44). Verificou-se que as crianças com idade mais jovem sofreram uma diminuição da taxa de crescimento superior, ou seja, a diminuição da taxa de crescimento verificada no primeiro ano de tratamento está relacionada com a idade das crianças (P=0,04). As crianças que já possuíam um DPE baixo antes do início da terapêutica com BUD tiveram uma estatura final inferior à expectável, estando o DPE e a diferença entre a estatura final medida e a estatura adulta alvo correlacionadas (P<0,001). A média de adesão ao tratamento foi de 68% (intervalo entre 49 e 90%), não estando esta relacionada com as diferenças entre estaturas (P=0,38). Os autores concluíram que as crianças

sob terapêutica a longo-prazo com CI atingem a estatura final adulta expectável, e demonstram que este tipo de terapêutica não tem qualquer efeito adverso na estatura final atingida. Referem ainda que o seu estudo está em acordo com a maioria dos estudos a 1 ano, os quais revelam uma diminuição da velocidade de crescimento durante este período, contudo pode-se verificar que esta redução anual do crescimento não persiste ao longo dos anos e que a estatura final não é significativamente afectada. São ainda mencionadas como fraquezas deste estudo o facto de poucas crianças permaneceram no grupo controlo e ter sido necessário recorrer aos irmãos saudáveis das crianças que estavam no grupo tratado com BUD, que supostamente teriam o potencial genético de crescimento e condições de vida muito semelhantes à crianças em estudo; e ainda o facto de muitas das crianças com patologia asmática mais severa terem desistido do estudo, sendo difícil de averiguar até que ponto a gravidade da asma tem um efeito nefasto na estatura final atingida.<sup>47</sup>

Em 2000 foi publicado o estudo CAMP, um estudo observacional, duplamente cego, controlado com placebo teve como objectivo primário avaliar se o tratamento contínuo e a longo-prazo (4 a 6 anos) com BUD ou com nedocromil melhoravam a função pulmonar, expresso em alterações do FEV<sub>1</sub>, comparativamente com o tratamento sintomático com salbutamol e prednisona administrados conforme a necessidade. Um dos objectivos secundários deste estudo foi avaliar o crescimento estatural entre outros parâmetros.

Entre Dezembro de 1993 e Setembro de 1995 foram seleccionadas 1041 crianças entre os 5 e os 12 anos de idade em 8 centros clínicos. Estas crianças apresentavam asma leve a moderada e sem outras condições clínicas relevantes. As visitas clínicas tiveram lugar 2 a 4 meses após a selecção e de 4 em 4 meses no período seguinte. Entre Março e Junho de 1999, ou seja no final do tratamento, as crianças descontinuaram a medicação e foram revistas numa visita clínica 2 a 4 meses após a suspensão da terapêutica para efectuar espirometria e prova

de provocação com metacolina. Todas as crianças que utilizavam medicação adicional para o tratamento da asma não controlada continuaram a fazê-lo.

Focando apenas no corticosteróide utilizado, 311 criança foram seleccionadas aleatoriamente para serem medicadas com 400 µg/dia e 208 seleccionadas para serem medicadas com um placebo correspondente à BUD. A BUD foi administrada em 2 doses diárias iguais para maximizar a adesãoterapêutica. O salbutamol foi utilizado durante o estudo quando era necessário para alívio dos sintomas e para prevenir o broncoespasmo induzido pelo exercício. Foi permitido o tratamento de curta duração com prednisolona nos episódios de exacerbação. A adição de BMD ao tratamento base foi permitida se o controlo da asma se revelasse inadequado, se mesmo assim não fosse possível o controlo clínico foi permitida a substituição ou adição de outra medicação. Tendo em conta as remissões foi permitida a diminuição da dose em estudo para zero, numa abordagem de *step-down* de acordo com o procedimento estabelecido.

Durante o estudo foram avaliados os seguintes parâmetros: função respiratória por espirometria e prova de provocação com metacolina, registo diário de sintomas e eventos ( acordares nocturnos, fluxo de pico matinal e vespertino, adesão terapêutica, uso de salbutamol, uso de prednisolona, absentismo à aulas devido à asma, recorrência ao pediatra ou ao hospital devido à asma e gravidade dos sintomas), estatura, peso, densidade mineral óssea, estágio de Tanner, maturação esquelética, desenvolvimento psicológico, alergias através de prick teste e, ainda, avaliação oftalmológica. Relativamente à estatura, esta foi medida em cada visita clínica. Enquanto a densidade mineral óssea e o estágio de Tanner foram avaliados anualmente. A maturação esquelética foi avaliada durante os últimos 8 meses de seguimento por radiografia do punho e mão esquerdos que também foi usada para estimar a estatura adulta prevista.

Os resultados da população em estudo mostraram que os diferentes grupos possuíam características semelhantes, excepto para o grupo medicado com nedocromil que possuía mais rapazes do que raparigas. A duração do período de seguimento entre os grupos foi semelhante com uma média de 4,3 anos. No final do período de tratamento observou-se que o aumento médio na estatura era de -1,1 cm comparativamente com o grupo placebo (22,7 vs 23,8 ±5,4; P=0,005). A diferença na velocidade de crescimento observada entre o grupo BUD e o placebo foram mais evidentes durante o primeiro ano de tratamento e não aumentou posteriormente, contudo todos os grupos apresentavam velocidade de crescimento semelhante no final do período de tratamento. Observaram, também, que a idade óssea, estatura adulta prevista e o estadió de Tanner eram semelhantes entre o grupo BUD e o placebo.

O estudo concluiu que as preocupações sobre a influência da BUD no crescimento não são sustentadas e que extrapolações de estudos de curta-duração para prever o crescimento nos anos subsequentes não é apropriada. O cálculo da estatura prevista dos diferentes grupos em estudo sugerem que irão atingir estatuta adultas semelhantes.<sup>13</sup>

Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, *et al.*, num estudo prospectivo, aberto e não randomizado, analisaram o padrão de crescimento de crianças asmáticas em idade pré-pubertária medicadas com CI a longo-prazo, mas que efectuaram uma estratégia terapêutica com redução da dose de CI passo a passo (*step-down*).

As crianças incluídas no estudo foram recrutadas de 2 centros (Hospital Pediátrico Penteli de Atenas e departamento de pediatria do Hospital de Patras, ambos na Grécia) durante um período de 3 anos (Janeiro 1997 a Dezembro 2000) satisfazendo os seguintes critérios: idade compreendia entre os 5-9 anos e em fase pré pubertária; diagnóstico clínico de asma persistente; tratamento com CI por não mais de 4 semanas em 6 meses e sem história de terapêutica curta com corticosteróides sistémicos ou CI nos últimos 2 meses antes da primeira avaliação do estudo; e ainda ausência de outras doenças crónicas. De referir que o estudo



apenas analisou os dados das crianças em fase pré-pubertária e as que entraram nesta fase de desenvolvimento foram excluídas. Um total de 319 crianças foram seleccionadas para o grupo da BUD, tendo chegado ao final 62 crianças e 322 no grupo do PF, chegando ao final 50 crianças.

A duração do tratamento foi adaptada conforme as necessidades dos doentes e as crianças foram seguidas regularmente cada 3-4 meses, ou com mais frequência se a sua situação clínica o exigisse. Os parâmetros a ser analisados foram recolhidos num total de 5 visitas, aos 0, 6,12,24 e 36 meses. As crianças eram novamente avaliadas 6 meses após a descontinuação do CI. O tipo de inalador utilizado foi de pó seco, tanto de BUD (Pulmicort Turbohaler® 200µg) como de PF (Flixotide Diskus® 100 µg ou 250 µg). Em cada visita era registado a dose de manutenção de cada criança durante o período prévio à visita e a estratégia de *step-down* só era aplicada quando a criança se mantinha clínica e espirometricamente estável durante um período de pelo menos 3 meses. Foi-lhes permitido o uso de outros tratamentos anti-asmáticos, tais como tratamento curto com corticosteróides orais para controlo das crises de asma, assim como de corticosteróides intranasais e tópicos. Em cada centro o peso e a estatura foram medidos pela mesma enfermeira, e a espirometria foi efectuada pelo mesmo técnico. Todas as pessoas envolvidas no estudo conheciam os objectivos e o protocolo do mesmo, mas não tinham acesso ao valor prévio da estatura. A estatura foi expressa em DPE e a velocidade de crescimento em DPVC calculadas a partir dos padrões britânicos. A espirometria foi efectuada pelas crianças capazes de efectuar manobras de fluxo-volume completas e satisfatórias de acordo com os padrões da American Thoracic Society, sendo os valores expressos em percentagem previstas para o sexo e idade. Em cada visita, era também avaliado o grau de Tanner.

Os grupos de tratamento revelaram características semelhantes, sem diferenças entre os parâmetros avaliados, tais como: distribuição por género, idade média na primeira visita,

idade de início dos sintomas de asma, número de hospitalizações antes da primeira visita, valores de espirometria e outras manifestações alérgicas. A dose média de CI prescrito na primeira visita foi de 400 (400-1200) µg/dia para o grupo da BUD e 200 (200-500)µg/dia para o grupo da PF. Ao longo do estudo a dose média de CI foi variando. Na segunda visita a dose média foi de 400 (400-1200) e 200 (200-500) µg/dia, na terceira 200 (200-600) e 200(100-400) µg/dia, na quarta visita de 200(200-400) e 100(100-300) µg/dia, e na quinta visita de 200(200-400) e 100 (100-200) µg/dia, para a BUD e PF respectivamente. O FEV<sub>1</sub> sofreu uma melhoria significativa entre a primeira e a segunda visita, mas sem diferença significativa entre os dois fármacos. Quanto aos níveis de HSDS, verificou-se uma tendência parabólica, havendo uma diminuição na visita 2 e 3 para ambos os grupos (P<0,01) e um aumento nas visitas 4, 5 e na visita de seguimento sem CI (visita SCI) (P<0,01). Relativamente aos níveis de DPVC verificou-se uma tendência linear, ocorrendo um crescimento destes níveis entre a visita 2 e a 3 (P<0,001) que persistiu até à visita 4 em ambos os grupos. As variações nos níveis de DPE e DPVC entre as visitas 4, 5 e a SCI não foram estatisticamente significativas (P>0,05) (Tabela 4). Contudo o estudo refere que o poder estatístico deste último resultado estava diminuído devido ao número reduzido de crianças que nele se encontravam (<20%).

	<i>Grupo Budesonida</i>			<i>Grupo Piprionato de Fluticasona</i>		
	<b>Elementos</b>	<b>DPE</b>	<b>DPVC</b>	<b>Elementos</b>	<b>DPE</b>	<b>DPVC</b>
Visita 1	319	0,44		322	0,45	
Visita 2	319	0,36	-0,01	322	0,39	-0,87
Visita 3	210	0,36	-0,12	172	0,38	-0,07
Visita 4	95	0,42	0,61	103	0,43	0,49
Visita 5	37	0,48	0,56	51	0,46	0,55
Visita SCI	62	0,46	0,50	50	0,44	0,51
<b>P</b>		0,04	0,01		0,03	0,01

**Tabela 3:** Resultados do estudo Anthracopoulos et al, 2007 *Fonte: Adaptado da referência 85*

Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de DPE e DPVC entre os dois grupos de tratamento durante todo o estudo, e após o ajuste com as variáveis (sexo, história de alergias, outras características clínicas e uso adicional de corticosteróides) as diferenças permaneceram estatisticamente insignificantes. No entanto, foi observada uma

relação de dose-resposta em ambos os grupos. No grupo BUD a dose foi inversamente associada com o DPE na visita 2 ( $P=0,004$ ), enquanto no grupo PF a dose foi inversamente associada com o DPE ( $P=0,04$ ;  $P=0,02$ ) e com o DPVC ( $P=0,003$ ;  $P=0,008$ ) na visita 3 e 4, respectivamente. No geral foi, então, observado que a dose cumulativa de ambos os CI estava inversamente relacionada com o DPE e DPVC. Em 103 crianças não houve mudança na dose de CI entre 2 visitas consecutivas após os primeiros 6 meses de tratamento. Comparando estas crianças com as que sofreram uma redução na dose de CI, não se verificaram alterações nos padrões de DPE e DPVC. A dose cumulativa final de CI foi de  $128,6 \pm 116,8$  mg para a BUD e  $72,3 \pm 87,7$  mg para o PF.

O estudo concluiu que o crescimento é afectado maioritariamente durante os primeiros 6 meses de tratamento, mas que após os 12 meses começa a ocorrer uma compensação que persiste durante o segundo e terceiro anos de tratamento para ambos os CI. São mencionadas como fragilidades deste estudo o facto de usarem os padrões britânicos para o cálculo do DPVC e aplicarem estes dados à população de raparigas gregas em estudo, que por sua vez têm tendência a entrar na puberdade um pouco mais cedo comparativamente com as raparigas britânicas, pelo que o crescimento positivo do DPVC nas últimas visitas podia reflectir o facto de algumas raparigas terem entrado na fase pubertária antes de os sinais clínicos serem evidentes. Este fenómeno não parece existir na população de rapazes gregos. Para tentar contornar este problema, o estudo analisou os rapazes e as raparigas separadamente, mas não foram encontradas diferenças. Outra fragilidade mencionada é a redução gradual da dose de CI durante o segundo e terceiro ano de seguimento, já que esta poderia explicar o aumento da DPVC, sendo esta suposição corroborada pelo facto de haver uma correlação inversa entre a dose de CI e o DPVC. Todavia, a possibilidade de um mecanismo normal de compensação não pode ser excluída visto que em 103 crianças as doses se mantiveram fixas durante duas ou mais visitas e nestas crianças foi observado um padrão de crescimento semelhante às outras

crianças em estudo. O estudo acaba por não chegar a uma conclusão relativamente a este tópico. Durante todo o estudo, não foram reveladas diferenças significativas nos dados analisados entre os dois grupos de tratamento, contudo as diferenças verificadas entre os dois tipos de CI no DPE e DPVC, principalmente durante o segundo ano de estudo, devem ser interpretadas de forma cuidadosa, já que existem diferenças entre as preparações de CI, e mesmo utilizando doses equipotentes a definição a nível da eficácia clínica e da sua actividade sistémica é um assunto de grande complexidade. Neste estudo utilizaram-se as doses disponíveis no mercado, o que limitou a titulação da dose de CI. Além disso, este estudo não é randomizado e como tal possui todas as limitações de um estudo aberto. A contínua diminuição da população em estudo durante os 3 anos, também acaba por ser uma falha do estudo que limita o poder estatístico dos dados observados. Apesar de todas as limitações, os autores acabam por explicar que estas não alteram a mensagem clínica do seu estudo. Concluem que utilizando doses terapêuticas equivalentes de BUD e PF o efeito no crescimento linear de crianças com asma persistente não difere quando uma abordagem de *step-down* é aplicada durante um período de 3 anos. Uma desaceleração do crescimento numa fase inicial da terapêutica com CI, é compensada após os 12 meses, apesar de existir algumas variações entre os dois CI no padrão de crescimento linear.<sup>87</sup>

Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, *et al.*, efectuaram um estudo retrospectivo, observacional que analisou o crescimento dos participantes do estudo CAMP, de forma a avaliar os efeitos da budesonide (400 µg/dia) e do nedocromil na estatura adulta final. O estudo seguiu o desenho e métodos do estudo CAMP já descrito anteriormente.<sup>13</sup>

Após o estudo CAMP, as crianças foram recrutadas para um estudo de coorte observacional Strunk *et al.*,<sup>90</sup> durante o seguimento as crianças efectuaram o tratamento prescrito primariamente pelos seus pediatras sob a supervisão dos pediatras do CAMP e com base nas guidelines da National Asthma Education and Prevention Program. A estatura e o

peso foram registados cada 6 meses durante os primeiros 4,5 anos de seguimento e 1 a 2 vezes por ano nos 8 anos seguintes. A estatura adulta foi determinada numa idade média de  $24,9 \pm 2,7$  anos. O estágio de Tanner foi determinado anualmente até que os participantes efectuassem 18 anos ou o estado de maturidade sexual fosse atingido.

Em cada visita clínica, para medir a estatura foi utilizado um estadiómetro, sendo a medição efectuada por um técnico treinado. A estatura adulta foi definida como a média de todas as medições efectuadas com idade igual ou superior a 18 anos para as mulheres e com idade igual ou superior a 20 anos para os homens, ou para quem não foi possível a medição com esta idade, a estatura adulta foi definida como a estatura mais recente que fosse menos de 1 cm maior do que a estatura obtida até ao ano anterior.

No estudo de Kelly et al. foram então obtidas as medições de 943 crianças de um total de 1041 que participaram no estudo CAMP. Destas medições 96,8% foram obtidas quando as mulheres tinham  $\geq 18$  anos e os homens  $\geq 20$  anos, e 3,2% a estatura foi mensurada com base na estatura mais recente que fosse menos de 1 cm maior do que a estatura obtida até ao ano anterior. Não foi determinada a estatura de 98 participantes. Observou-se que a estatura média adulta final ajustada no grupo com BUD inalada foi 1,2 cm inferior à encontrada no grupo placebo (171,1 cm vs 172,3 cm;  $P=0,001$ ). Este défice foi superior nas mulheres (-1,8 cm;  $P=0,001$ ) do que nos homens (-0,8 cm;  $P=0,001$ ), contudo estatisticamente este achado não é significativo ( $P=0,10$ ). Também não se revelou estatisticamente significativo o efeito da BUD com a idade de entrada no estudo ( $P=0,12$ ), com a raça ou grupo étnico ( $P=0,50$ ) ou com a duração da asma no início do estudo ( $P=0,35$ ). A diferença na estatura média adulta ajustada entre o grupo BUD e o placebo foi de 1,3 cm após 2 anos de tratamento e de 1,2 cm no final do estudo CAMP e persistiu neste valor até à idade adulta. Quanto à velocidade de crescimento as tendências diferiram conforme as idade durante os 2 primeiros anos em ambos os sexos, durante este período a diferença na velocidade de crescimento foi registada

maioritariamente em crianças pré-pubertárias, em ambos os sexos (raparigas 5-10 anos  $P=0,0001$  e rapazes 5-10 anos  $P<0,001$ ). Relativamente ao efeito da dose do corticosteróide os resultados indicaram que uma dose mais elevada de corticosteróides diária durante os 2 primeiros anos do estudo CAMP estava associada a um atingimento da estatura adulta inferior (-0,1 cm por cada micrograma/kg de peso corporal,  $P=0,007$ ). A dose cumulativa de prednisona desde da entrada no estudo CAMP até ser atingida a idade adulta não afectou a estatura adulta final ( $P=0,76$ ).

Este estudo concluiu então que o défice de crescimento observado nos primeiros 1 a 2 anos de tratamento inicial persistiu até à idade adulta, apesar de o défice não ser progressivo ou cumulativo. A diminuição da velocidade de crescimento durante os 2 primeiros anos de tratamento ocorreu primariamente em crianças pré-pubertais. Este estudo demonstrou um efeito da dose dependente do peso nos participantes do CAMP. A redução do crescimento observada durante os 2 primeiros anos do estudo reflectiu-se como estatura adulta final diminuída.<sup>88</sup>

Erceg D, Nenadic N, Plavec D., realizaram um estudo retrospectivo observacional com o objectivo de avaliar a relação entre a velocidade de crescimento linear e o uso de CI por crianças asmáticas em fase pré-pubertária num contexto de “vida real”.

O estudo utilizou como fonte o banco de dados do Hospital Pediátrico de Srebrnjak (CHS), Zagreb, Croácia, no qual recolheu informação electrónica sobre crianças asmáticas entre os 4 e 9,5 anos de idade a receber medicação para a asma com ou sem rinite alérgica e sem outras restrições de crescimento. Os dados foram recolhidos desde Outubro 2006 até Fevereiro de 2009. Um total de 844 crianças foi seleccionado segundo os seguintes critérios: diagnóstico de asma de acordo com o ICD10 pelo menos 6 meses antes da visita de base; visita de base efectuada entre Outubro 2006 e Fevereiro 2009; idade da criança na visita de base entre os 4 e os 9,5 anos; e idade na segunda visita  $<10,5$  anos. Após a selecção, 790

crianças tinham todos os dados necessários para o estudo e 54 crianças foram excluídas do estudo por ausência dados numa das visitas ou por falta de registo relativos à medicação prescrita. Desta população seleccionada, 245 crianças não eram tratadas com CI mas 29 utilizavam corticosteróides intranasais (CN), e 545 eram tratadas com CI e 47 usavam CN. Um total de 48 crianças efectuou tratamento com corticosteróides sistémicos (CS) durante um período curto durante o estudo.

Foi analisado o intervalo entre duas visitas regulares, nas quais a estatura foi medida pelo mesmo pessoal treinado e pelo mesmo estadiómetro (SECA®, Alemanha). A informação relativamente à dose de CI, CN e CS foi obtida através dos registos médicos digitais.

O tempo médio entre duas visitas foi de 162 dias. Na visita inicial os dados obtidos foram os seguintes: idade média das crianças foi de 6,67 anos (limites 4 e 9,4 anos), havendo uma diferença entre os subgrupos medicados com CI, assim a idade média das crianças medicadas com BUD de  $7,16 \pm 0,20$  anos e para a PF  $6,53 \pm 0,05$  anos. A estatura média foi 123,1 cm (limites 100,0-147,8cm), havendo uma diferença entre subgrupos de tratamento:  $122,5 \pm 0,39$  cm para as crianças medicadas com CI e  $124,3 \pm 0,55$ cm para o subgrupo sem CI ( $P=0,009$ ). Não foram encontradas diferenças significativas para as crianças medicadas com CN entre o grupo com CI e sem CI ( $P>0,05$ ), da mesma forma que não foram encontradas diferenças entre os diversos subgrupos de tratamento de acordo com a idade ou sexo ( $P>0,05$ ). A velocidade de crescimento linear (VCL) média foi de 0,185 mm/dia entre as duas visitas. Não foram registadas diferenças na VCL entre o grupo medicado com CI ( $0,187 \pm 0,0044$ mm/dia) e o sem CI ( $0,180 \pm 0,0055$  mm/dia). Não se registaram diferenças estatísticas entre a VCL dos diferentes subgrupos comparativamente com o sexo ( $P=0,372$ ). Ausência de correlação entre a dose média de CI e a VCL( $P=0,055$ ) e entre a idade e a VLC ( $P=0,102$ ) assim como entre estatura e VLC ( $P=0,252$ ). Dados sobre a velocidade linear de crescimento e os diferentes subgrupos apresentados na Tabela 5.

	<i>Velocidade Linear de Crescimento (mm/dia)</i>		
	<b>Todo o Grupo</b>	<b>Rapazes</b>	<b>Raparigas</b>
Total (790)	0,185±0,0035	0,183±0,0043	0,189±0,0099
Subgrupo sem CI (245)	0,180±0,0055	0,180±0,0066	0,181±0,0098
Subgrupo com CI Total (545)	0,187±0,0044	0,184±0,0055	0,194±0,0071
Fluticasona(502)	0,187±0,0046	0,186±0,0058	0,189±0,0072
Budesonida (43)	0,194±0,0158	0,167±0,0141	0,236±0,0283

**Tabela 4:** Resultados da Velocidade Linear de Crescimento do estudo Erceg et al. 2012 *Fonte: Adaptado da referência 88*

Este estudo demonstrou que o tratamento com CI não afecta o crescimento de crianças asmáticas em idades pré-pubertária. E isto verificou-se em todos os subgrupos.

Os autores defendem que este tipo de estudo observacional apresenta a vantagem de observar crianças na “vida real”, pois as crianças estão sujeitas a diversos factores tais como comorbilidades, adesão do paciente à terapêutica, e até a própria técnica de inalação. Factores estes que não devem ser subestimados, já que explicam a grande diferença existente entre os níveis de controlo de asma alcançados pelos estudos controlados e randomizados e os resultados nada prometedores dos estudos observacionais levados a cabo em populações menos seleccionadas. Contudo, o estudo sofre de algumas limitações tais como a ausência de certos dados, por não estarem disponíveis aquando da consulta, não existirem ou ainda não terem sido inseridos quando a base de dados foi consultada. Além disso, podem ter existido alguns dados falsos e há sempre a possibilidade de alguma falta de precisão nos dados colhidos, o que poderia influenciar os resultados finais. No entanto, todos os subgrupos foram influenciados da mesma forma, e como tal isso minimizaria o efeito já que a amostra de população em questão é suficientemente grande.

Em conclusão, o estudo refere que não foi demonstrado nenhum compromisso por parte dos CI no crescimento desta população de crianças, e que se podem usar na prática clínica os CI nas suas doses convencionais sem receio dos seus efeitos no crescimento dos seus pacientes.<sup>89</sup>



ESTUDO	PERFIL DO ESTUDO	REGIME TERAPÊUTICO	NÚMERO DE CRIANÇAS E IDADE MÉDIA	RESULTADOS DO ESTUDO
Ninan T, Russell G <sup>63</sup>	Prospectivo	Budesonida ou Beclometasona 800µg/dia média	58 crianças Idade média (anos): 3,5 ♂ 4,4 ♀ Pré-pubertais	Crescimento linear de crianças com asma mal controlada foi mais lento do que nas crianças com asma bem controlada. Dose de CI utilizada não se correlacionou com o atraso de crescimento.
Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I <sup>83</sup>	Aberto Prospectivo	Budesonida 200 µg/dia	15 crianças; 2-7 A	Não se verificou atraso de crescimento. A idade óssea avançou em paralelo com a idade cronológica.
Agertoft L, Pedersen S <sup>84</sup>	Prospectivo e controlado	Budesonida 710-430 µg/dia média	278 crianças 3-11 A (média 6,2)	Gravidade da asma afecta o crescimento. Tratamento contínuo a longo-prazo com BUD ≤ 400 µg/dia não prejudica o crescimento, desde que haja uma adaptação à gravidade da asma. Redução na variação do DPE no grupo medicado com >400 µg/dia.
Saha M-T, Laippala P, Lenko H <sup>60</sup>	Retrospectivo	Budesonida	201 crianças 1-11 anos	Diminuição da velocidade de crescimento mais pronunciada durante o primeiro ano de terapêutica. Durante o restante período o crescimento deu-se de forma lenta. CI provocam um atraso no crescimento de crianças asmáticas e este efeito não é dose dependente. Gravidade da asma pode afectar o crescimento.
Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, et al. <sup>85</sup>	Retrospectivo		153 indivíduos Rapazes ≥19 anos Rparigas ≥17 anos Idade média 25,7±5,2 anos	Sem diferença significativa na estatura adulta entre o grupo de asmáticos e o grupo não-asmáticos. A asma não tem um efeito importante na estatura adulta atingida. A estatura final adulta dos pacientes asmáticos que receberam medicação com CI não foi significativamente diferente daqueles pacientes asmáticos que não foram sujeitos a qualquer terapia com CI. A estatura adulta de quem recebeu apenas CI era 0,9 cm menor que a estatura dos doentes asmáticos não tratados com CI. Sem efeito dose-resposta.
Saha MT, Laippala P, Lenko HL <sup>86</sup>	Observacional	Budesonida Dipropionato de beclometasona Média=500µg/metro superfície corporal	30 crianças Idade média 8,2 A	25 crianças demonstraram um aumento da velocidade de crescimento após a mudança para terapêutica não-corticosteróide. As diferenças observadas no desvio-padrão médio da estatura e da velocidade de crescimento foram ambas estatisticamente significativas. A diminuição da velocidade de crescimento destas crianças deveu-se ao tratamento com corticosteróides.

Agertoft L, Pedersen S. <sup>47</sup>	Prospectivo	Budesonida Dose média 412µg	211 crianças	A gravidade da asma pode afectar o crescimento. Terapêutica a longo-prazo com CI atingem a estatura final adulta expectável, e não tem qualquer efeito adverso na estatura final atingida. Diminuição da velocidade de crescimento durante o primeiro ano, contudo pode-se verificar que esta redução não persiste ao longo dos anos e que a estatura final não é significativamente afectada.
Childhood Asthma Management Program Research Group <sup>13</sup>	Observacional Duplamente-cego,multicêntrico	Budesonida 400 µg/dia em média Sódio de Nedocromil	1041 crianças 5-12 A	Grupo budesonida com menos 1,1 cm que o grupo placebo, esta diferença na velocidade de crescimento observada foi mais evidentes durante o primeiro ano de tratamento e não aumentou posteriormente. Todos os grupos apresentaram velocidade de crescimento semelhante no final do período de tratamento.
Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, et al. <sup>87</sup>	Prospectivo, aberto e não randomizado Multicêntrico (2 centros)	Budesonida(400 µg dose média inicial) Propionato de Fluticasona (200 µg dose média inicial) Estratégia terapêutica <i>Step-down</i>	319 crianças BUD 322 crianças PF 5-9 A Pré-pubertais	O crescimento é afectado maioritariamente durante os primeiros 6 meses de tratamento, mas que após os 12 meses ocorre uma compensação que se mantém durante o segundo e terceiro anos de tratamento para ambos os CI, apesar de existir algumas variações entre os dois CI no padrão de crescimento linear. O efeito no crescimento linear de crianças com asma persistente não difere quando uma abordagem de <i>step-down</i> é aplicada durante um período de 3 anos.
Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. <sup>88</sup>	Retrospectivo e observacional	Budesonida 400 µg Nedocromil 16mg	943 crianças 5-13 A Estatura adulta final calculada aos 24,9±2,7 A	Estatura média adulta final ajustada no grupo com budesonida inalada foi 1,2 cm inferior à encontrada no grupo placebo. A diferença na estatura média adulta ajustada entre o grupo budesonida e o placebo foi de 1,3 cm após 2 anos de tratamento e de 1,2 cm no final do estudo CAMP e persistiu neste valor até à idade adulta. A diminuição da velocidade de crescimento durante os 2 primeiros anos de tratamento ocorreu primariamente em crianças pré-pubertais. A redução do crescimento observada durante os 2 primeiros anos do estudo reflectiu-se como estatura adulta final diminuída
Erceg D, Nenadic N, Plavec D. <sup>89</sup>	Observacional	Budesonida Propionato de Fluticasona	790 crianças 4-9,5 A (média 6,67) Pré-pubertais	As diferenças registadas na estatura média e na velocidade de crescimento não foram estatisticamente significativas. O tratamento com CI não afecta o crescimento de crianças asmáticas pré-pubertárias em todos os subgrupos.

**Tabela 5:** Sumário das conclusões dos estudos analisados

## CONCLUSÃO

Após a análise dos estudos a longo-prazo podemos concluir que as preocupações sobre os efeitos na estatura adulta final levantadas pelos estudos a curto-prazo não se confirmam.

Vários estudos a curto-prazo demonstraram existir uma diminuição da velocidade de crescimento durante o primeiro ano de terapêutica e este efeito também é demonstrado em 4 dos estudos a longo-prazo analisados.<sup>13,47,60,87</sup> Contudo, os estudos a curto-prazo utilizam a medição da velocidade de crescimento da perna que é útil para avaliar mudanças do crescimento linear por períodos curtos mas que não consegue prever o crescimento estatural a longo-prazo. O resultado mais fiável de avaliação do crescimento humano é a estatura adulta final em comparação com a estatura adulta prevista. Deste modo, apenas os estudos que obtêm estes dados nos podem oferecer uma real visão sobre o verdadeiro efeito dos CI no crescimento. Face aos estudos analisados, é possível concluir que apesar de ocorrer um atraso do crescimento durante o primeiro ano de terapêutica, assiste-se a uma compensação nos anos seguintes de tal forma que a estatura final adulta não é significativamente afetada. Mesmo quando existe uma diminuição da estatura adulta final face à estatura adulta prevista esta acaba por não ser significativa na prática clínica.

A asma não controlada tem efeitos nefastos ao nível do crescimento, e pode afectar mais o crescimento e qualidade de vida do que uma dose de CI adaptada correctamente às suas necessidades. Além disso, a gravidade da asma interfere no crescimento e o uso contínuo e a longo-prazo dos CI pode ajudar a diminuir a clínica da asma através da diminuição da frequência das exacerbações e dos sintomas.

Relativamente ao efeito que a dose de CI utilizada tem no crescimento a maioria dos estudos não encontra uma associação entre a dose e o atraso do crescimento. Contudo estes estudos podem não mostrar esta associação por terem sido utilizadas doses baixas de CI, as crianças incluídas no estudo possuírem asma grave levando a que os efeitos sistémicos não

sejam tão pronunciado, e ainda por ter sido utilizada uma estratégia de *step-down*. Contrariamente, alguns mostram haver uma associação quando o CI é utilizado em doses superiores, isto é superiores a 400µg/dia (BUD) em média. Na prática clínica não são utilizadas doses fixas tão elevadas, pois a maioria dos pediatras utilizam uma abordagem flexível nas doses e adaptada à gravidade da asma de cada criança. Quase todos os estudos analisados utilizam doses relativamente adaptadas à gravidade da doença, e as populações de crianças não foram sobre-medicadas.

Este estudos remetem-nos, também, para a importância da abordagem de *step-down* adequada às necessidades da criança pois desta forma o padrão de crescimento linear não é tão afectado pelos CI.

Os efeitos negativos no crescimento linear têm de ser pesados contra os efeitos positivos que estes fármacos possuem nas crianças com asma, tais como: na qualidade de vida, nos sintomas do dia-a-dia, na gravidade das exacerbações, na diminuição das mudanças morfológicas dos pulmões, e na utilização dos serviços de saúde.

A verdade é que os corticosteróides são necessários para o controlo eficaz da asma. Uma asma não controlada pode ter efeitos mais nefastos tanto ao nível do crescimento como do dia-a-dia da criança do que a utilização dos CI. Assim, para minimizar os riscos ao nível do crescimento a adopção de diferentes estratégias pode ajudar. Em primeiro lugar deve-se efectuar uma monitorização do crescimento, pois através desta podemos avaliar a eficiência e segurança do uso do corticosteróide inalado. Em segundo lugar aconselha-se a utilização de uma abordagem *step-down* seleccionando o corticosteróide inalado com superior índice terapêutico, assim como o aparelho inalatório mais eficaz e a dose mínima necessária de forma a minimizar os efeitos dos CI. É ainda de realçar que o controlo de vários factores como a exposição ao fumo do tabaco e a alergénios, o tratamento de outras doenças

associadas como a rinite e a sinusite, e ainda a utilização de uma terapêutica dupla em vez da duplicação da dose de corticosteróide inalado podem minimizar os efeitos nefastos dos CI.

De forma a melhorar a adesão terapêutica é essencial uma comunicação aberta e esclarecedora com a família sobre os benefícios e desvantagens desta terapêutica. Hoje em dia os benefícios dos CI são de revelar face às suas desvantagens e nenhuma criança que necessite desta terapêutica deveria ser privada por preocupações face aos efeitos no crescimento.

Com a análise de todos os estudos podemos concluir que a medicação com CI provoca um atraso no crescimento durante o primeiro ano de terapêutica. Contudo, após este período há uma compensação do crescimento que leva a que a estatura adulta final não seja prejudicada, ou pelo menos não o seja a um nível clinicamente significativo.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Dra Carla Loureiro pela disponibilidade que apresentou desde do início em me acompanhar neste projecto. E por todo o apoio e orientação, colaborando com materiais e conselhos durante todo o processo de elaboração da revisão.

Agradeço à Professora Doutora Guiomar Oliveira por ter aceite a co-orientação desta tese, e pelo seu contributo para este trabalho.

Agradeço, ainda, aos meus pais por todo o apoio, pela paciência e pela contibuição na minha formação pessoal e académica, que me facultaram todos os métodos para chegar até aqui.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Lung National Heart and Blood Institute L. Global initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. 2012.
- 2 Braman SS. The Global Burden of Asthma. *Chest Journal* 2006; 130: 4S–12S.
- 3 Bateman ED, Jithoo A. Asthma and allergy - a global perspective. *Allergy* 2007; 62: 213–5.
- 4 Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62: 758–66.
- 5 Pinto JR. ISAAC (International Study of Asthma and allergies in childhood) 20 Anos em Portugal. *Acta Pediátrica Portuguesa* 2011; 42 (5): 25–42.
- 6 Gaspar A, Almeida MM de, Nunes C. Epidemiologia da asma grave. *Revista Portuguesa Imunoalergologia* 2006; 4: 27–41.
- 7 Lung National Heart and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report. 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/>.
- 8 Comissão de Coordenação do Programa da Asma. Manual de Boas Práticas na Asma. 2001; : 60.
- 9 Direcção-Geral da Saúde. Abordagem e controlo da asma. Norma da Direcção-Geral da Saúde. 2012; 2: 1–14.
- 10 Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ (Clinical research ed)* 1991; 303: 163–5.
- 11 Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 1997; 10: 1507–12.
- 12 Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995; 151: 1715–9.
- 13 The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-Term Effects of Budesonide or Nedocromil in Children with Asthma. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1054–63.
- 14 Eder W, Ege MJ, Von Mutius E. The Asthma Epidemic. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 2226–35.

- 15 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–43.
- 16 Pegas PN, Alves CA, Scotto MG, Evtugina MG, Pio CA, Freitas MC. Factores de risco e prevalência de asma e rinite em crianças em idade escolar em Lisboa. *Rev Port Pneumol* 2011; 17.
- 17 Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and Familial Factors in the Development of Early Childhood Asthma. *Pediatrics* 1985; 75: 859–68.
- 18 Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2006; 28: 1042–50.
- 19 Kelly HW. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: Part I. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 102: S36–S51.
- 20 Uings IJ, Farrow SN. A pharmacological approach to enhancing the therapeutic index of corticosteroids in airway inflammatory disease. *Current opinion in pharmacology* 2005; 5: 221–6.
- 21 Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998; 157: S1–53.
- 22 Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2004; 1: 356–63.
- 23 Kelly HW. Pharmaceutical characteristics that influence the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2003; 91: 326–34; quiz 334–5, 404.
- 24 Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Safety* 2006; 29: 599–612.
- 25 Crim C. A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate and mometasone furoate. *Clinical Therapeutics* 2001; 23: 1339–54.
- 26 Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respiratory Medicine* 1997; 91: 22–8.
- 27 Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Safety* 2000; 23: 11–33.



- 28 Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Möllmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1998; 101: S440–S446.
- 29 Möllmann H, Wagner M, Meibohm B, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of fluticasone propionate after inhaled administration. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998; 53: 459–67.
- 30 Brogden RN, McTavish D. Budesonide. An updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992; 44: 375–407.
- 31 Daley-Yates PT, Price AC, Sisson JR, Pereira A, Dallow N. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 51: 400–9.
- 32 Falcoz C, Oliver R, McDowall JE, Ventresca P, Bye A, Daley-Yates PT. Bioavailability of orally administered micronised fluticasone propionate. *Clinical pharmacokinetics* 2000; 39: 9–15.
- 33 Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbäcker S, Tönnesson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *European journal of respiratory diseases Supplement* 1982; 122: 86–95.
- 34 Rohatagi S, Bye A, Falcoz C, et al. Dynamic modeling of cortisol reduction after inhaled administration of fluticasone propionate. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 938–41.
- 35 Mackie AE, Ventresca GP, Fuller RW, Bye A. Pharmacokinetics of intravenous fluticasone propionate in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2003; 41: 539–42.
- 36 Pedersen S, O’Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52: 1–34.
- 37 Schäcke H, Schottelius A, Döcke W-D, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101: 227–32.
- 38 Kelly HW. Comparative potency and clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Respiratory care clinics of North America* 1999; 5: 537–53.
- 39 Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szeffler SJ. Inhaled Corticosteroids: Past Lessons and Future Issues. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 112: S1–S40.
- 40 Hindmarsh PC, Brook CGD. Normal growth and its endocrine control. *Clinical Paediatric Endocrinology Oxford: Blackwell Scientific Publications* 1989; : 57–73.

- 41 Matins Palminha J, Monteiro Carrilho E. Orientação Diagnóstica em Pediatria - Volume 1. Lisboa - PORTUGAL, 2002.
- 42 Karlberg J. On the Construction of the Infancy-Childhood-Puberty Growth Standard. *Acta Paediatrica* 1989; 78: 26–37.
- 43 Karlberg J, Engstrom I, Karlberg P, Fryer JG. Analysis of Linear Growth Using a Mathematical Model. *Acta Paediatrica* 1987; 76: 478–88.
- 44 Price JF. Asthma, growth and inhaled corticosteroids. *Respiratory Medicine* 1993; 87: 23–6.
- 45 Allen DB. Inhaled Corticosteroid Therapy for Asthma in Preschool Children: Growth Issues. *Pediatrics* 2002; 109: 373–80.
- 46 Allen D. Influence of inhaled corticosteroids on growth: a pediatric endocrinologist's perspective. *Acta Paediatrica* 1998; 87: 123–9.
- 47 Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *New England Journal of Medicine* 2000.
- 48 Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, Van der Laag H, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The Dutch Paediatric Asthma Study Group. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997; 156: 688–95.
- 49 Food and Drug Administration. Guidance for industry: orally inhaled and intranasal corticosteroids - evaluation of the effects on growth in children. March, 2007. 2007.[www.fda.gov/Cder/](http://www.fda.gov/Cder/).
- 50 Karlberg J, Gellander L, Albertsson-Wikland K, Karlberg, J., L. Gellander and KA-W. Distinctions between short- and long-term human growth studies. *Acta Paediatrica* 1993; 82: 631–4.
- 51 Karlberg, J., L. Low and CYY. On the dynamics of the growth process. *Acta Paediatrica* 1994; 83: 777–8.
- 52 Kamada AK, Szeffler SJ. Glucocorticoids and growth in asthmatic children. *Pediatric Allergy and Immunology* 1995; 6: 145–54.
- 53 Price J, Hindmarsh P, Hughes S, Efthimiou J. Evaluating the effects of asthma therapy on childhood growth: principles of study design. *European Respiratory Journal* 2002; 19: 1167–78.
- 54 Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. The effect on growth of childhood asthma. *Acta Paediatrica* 1981; 70: 683–8.
- 55 Norjavaara E, Gerhardsson De Verdier M, Lindmark B. Reduced height in swedish men with asthma at the age of conscription for military service. *The Journal of pediatrics* 2000; 137: 25–9.

- 56 Hauspie R, Susanne C, Alexander F. Maturational delay and temporal growth retardation in asthmatic boys. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1977; 59: 200–6.
- 57 Balfour-Lynn L. Effect of asthma on growth and puberty. *Pediatrician* 1987; 14: 237–41.
- 58 Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Archives of Disease in Childhood* 1986; 61: 1049–55.
- 59 Ferguson A, Murray A, Tze W. Short stature and delayed skeletal maturation in children with allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1982; 69: 461–6.
- 60 Saha M-T, Laippala P, Lenko H. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatrica* 1997; 86: 138–42.
- 61 Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju M V. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatric pulmonology* 1999; 27: 369–75.
- 62 McCowan C, Neville RG, Thomas GE, 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.
- 63 Ninan T, Russell G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Archives of disease in childhood* 1992; 67.6: 703–5.
- 64 Brutsche MH, Brutsche IC, Munawar M, et al. Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study. *Lancet* 2000; 356: 556–61.
- 65 Weiner P. Nocturnal Cortisol Secretion in Asthmatic Patients After Inhalation of Fluticasone Propionate. *CHEST Journal* 1999; 116: 931.
- 66 Saari SM. Regional Lung Deposition and Clearance of <sup>99m</sup>Tc-Labeled Beclomethasone-DLPC Liposomes in Mild and Severe Asthma. *CHEST Journal* 1998; 113: 1573.
- 67 Amirav I, Dowdeswell RJ, Plit M, Panz VR, Joffe BI, Seftel HC. Growth hormone response to exercise in asthmatic and normal children. *European Journal of Pediatrics* 1990; 149: 443–6.
- 68 Allen DB. Growth suppression by Glucocorticoid Therapy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996; 25: 699–717.
- 69 Hochberg Z. Mechanisms of steroid impairment of growth. *Hormone Research* 2002; 58 Suppl 1: 33–8.
- 70 LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone and Mineral* 1990; 8: 39–51.

- 71 Allen DB. Treatment of Glucocorticoid-Induced Growth Suppression with Growth Hormone. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998; 83: 2824–9.
- 72 Gabrielsson BG, Carmignac DF, Flavell DM, Robinson IC. Steroid regulation of growth hormone (GH) receptor and GH-binding protein messenger ribonucleic acids in the rat. *Endocrinology* 1995; 136: 209–17.
- 73 Hokken-Koelega AC. Levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and -II, IGF-binding protein-1 and -3, and cortisol in prednisone-treated children with growth retardation after renal transplantation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1993; 77: 932–8.
- 74 Crowley S, Hindmarsh PC, Matthews DR, Brook CGD. Growth and the growth hormone axis in prepubertal children with asthma. *The Journal of Pediatrics* 1995; 126: 297–303.
- 75 Wolthers OD, Pedersen S. Controlled Study of Linear Growth in Asthmatic Children During Treatment With Inhaled Glucocorticosteroids. *Pediatrics* 1992; 89: 839–42.
- 76 Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Archives of Disease in Childhood* 1993; 68: 673–6.
- 77 Sheffer A, Woolcock A, Diaz P, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071–6.
- 78 Wolthers OD, Hansen M, Juul A, Nielsen HK, Pedersen S. Knemometry, Urine Cortisol Excretion, and Measures of the Insulin-Like Growth Factor Axis and Collagen Turnover in Children Treated with Inhaled Glucocorticosteroids. *Pediatric Research* 1997; 41: 44–50.
- 79 Wolthers OD, Juul A, Hansen M, Muller J, Pedersen S. The insulin-like growth factor axis and collagen turnover in asthmatic children treated with inhaled budesonide. *Acta Pædiatrica* 1995; 84: 393–7.
- 80 Crowley S, Trivedi P, Risteli L, Risteli J, Hindmarsh PC, Brook CG. Collagen metabolism and growth in prepubertal children with asthma treated with inhaled steroids. *The Journal of Pediatrics* 1998; 132: 409–13.
- 81 Mauras N. Growth hormone therapy in the glucocorticosteroid-dependent child: metabolic and linear growth effects. *Hormone Research in Paediatrics* 2001; 56: 13–8.
- 82 Rivkees SA, Danon M, Herrin J. Prednisone dose limitation of growth hormone treatment of steroid-induced growth failure. *The Journal of Pediatrics* 1994; 125: 322–5.
- 83 Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I. Growth and Pituitary-Adrenal Function in Children with Severe Asthma Treated with Inhaled Budesonide. *New England Journal of Medicine* 1993; 329: 1703–8.

- 84 Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respiratory Medicine* 1994; 88: 373–81.
- 85 Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, et al. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1997; 99: 466–74.
- 86 Saha MT, Laippala P, Lenko HL. Clinical Observations on Catch-up Growth in Asthmatic Children Following Withdrawal of Inhaled Glucocorticosteroids. *Pediatric pulmonology* 1998; 103: 166–87.
- 87 Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, et al. Growth deceleration of children on inhaled corticosteroids is compensated for after the first 12 months of treatment. *Pediatric pulmonology* 2007; 42: 465–70.
- 88 Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height. *New England Journal of Medicine* 2012; 367: 904–12.
- 89 Erceg D, Nenadic N, Plavec D. Inhaled corticosteroids used for the control of asthma in a “real-life” setting do not affect linear growth velocity in prepubertal children. ... *medical journal of ...* 2012; 18.
- 90 Strunk RC, Sternberg AL, Szeffler SJ, Zeiger RS, Bender B, Tonascia J. Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents. *The Journal of pediatrics* 2009; 154: 682–7.