

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS -
PEDIATRIA

**EFEITO DO CORTICOSTERÓIDE INALATÓRIO NO
CRESCIMENTO E PESO DE CRIANÇAS ASMÁTICAS**

ELISETE AREND

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS -
PEDIATRIA

**EFEITO DO CORTICOSTERÓIDE INALATÓRIO NO
CRESCIMENTO E PESO DE CRIANÇAS ASMÁTICAS**

ELISETE AREND

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a Helena Schmid

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2005

DEDICATÓRIA

A meu esposo e meus filhos pela ajuda, pelo carinho, pela paciência e compreensão ante os longos momentos cedidos a este estudo;

aos meus filhos PAULA, FELIPE E MAURÍCIO, que eu tenha sido exemplo de idealismo e de persistência na busca dos sonhos, batalhadora e forte ante os revezes da vida; que vocês consigam ter tanto amor na profissão que escolherem como eu tenho;

à Paula, querida filha, para quem mais minha ausência se fez sentir, perdoe-me, sua mãe precisava muito deste sonho....

Ao meu pai trabalhador, honesto, idealista, conduzindo-se à frente de uma classe mesmo sem o retorno adequado, mas movido pelo amor à profissão;

à minha mãe, trabalhadora, altruísta, que mesmo não tendo a oportunidade de ter ido adiante nos estudos, quis que suas filhas estudassem e fez tudo que estava ao seu alcance para que progredissem; sempre pronta a ajudar os necessitados; presente em todas as horas quando suas filhas apresentam qualquer dificuldade.

Tenho orgulho e sou feliz por tê-los como pais.

À minha irmã Ivete: sou tão feliz e orgulhosa por ter uma irmã tão inteligente, companheira, linda e humana.

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor e Professor de Pediatria Dr. Gilberto Bueno Fischer, pela confiança em mim depositada. Minha admiração e respeito por conduzir com competência, sabedoria, seriedade este estudo e pelo incentivo reiterado.

À Co-orientadora Professora e Doutora Endocrinologista Dra. Helena Schmid, pelas importantes e sábias contribuições a este estudo, minha admiração e reverência.

Ao Dr. Mário Wagner, pela ajuda inicial na estatística de dados. Ao estatístico Alan Birck pelo acompanhamento e contribuições ao estudo e, em especial, à MESTRE (no sentido pleno da palavra) Céres Andréia de Oliveira pelo acompanhamento, pela análise de dados, pelas discussões e ajuda na compreensão dos dados estatísticos ao longo de todo o processo.

À Dra. Newra Telechea Rotta ex-coordenadora do PPG de Pediatria, pela acolhida gentil e esclarecimentos iniciais.

Ao Dr. Marcelo Goldani, Coordenador do PPG de Pediatria, pelo apoio inicial.

Ao Mestre pneumologista pediátrico João Bonfadini Lima, pela acolhida gentil no serviço do Posto IAPI, por sua ajuda em todos os momentos, pela disponibilidade a ensinar e conduzir com grande saber científico as minhas inquietações e dúvidas.

Ao Mestre Edgar Sarria, do serviço do Hospital da Criança Santo Antônio pela ajuda quando solicitado.

Aos Médicos Residentes do serviço de asma do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, pela ajuda em todos os momentos, especialmente às médicas Lenara e Maria Isabel, aos doutorandos e estudantes do serviço pela acolhida. À nefrologista Dra. Anelise, pela agradável acolhida e o interesse demonstrado pelo meu estudo nos corredores do serviço do Hospital Presidente Vargas.

Às secretárias do serviço, aos funcionários com quem convivi, em especial, os do Posto IAPI, que cuidavam de me avisar quando chegavam os pacientes da pesquisa ou seus pais para verificação de suas alturas.

À minha preciosa equipe: acadêmico de Medicina Márcio Debiasi, organizado, batalhador, pela ajuda no banco de dados e pelo companheirismo continuado; à antes acadêmica, e agora Nutricionista, companheira e solidária, Rúbia Rebellato, incansável na ajuda na coleta de dados.

Ao meu primo Luís Fernando, que prontamente me ajudou quando de sua ajuda necessitei.

À Sílvia, da Original e Cópias de Novo Hamburgo, pela ajuda em decifrar meus escritos e digitá-los na urgência em que solicitava. À Zuleica Santos, pela formatação da Dissertação. À Fátima Áli pela revisão do Português.

À Médica Denise Farina, colega plantonista, com quem dividi meus difíceis momentos, agradeço sua atenção e apoio.

Às minha amigas de longa data, Vera Marlene e Dirce Maria, por estarem sempre presentes na minha vida, ouvindo e apoiando.

À minha irmã Ivete por toda ajuda neste processo e aos meus filhos, Felipe e Maurício, igualmente sempre presentes nas minhas dificuldades.

À grande família: sogra, tios, cunhados, primos, sobrinhos, afilhados que me acompanharam ao longo deste processo, mesmo sem compreender por que tanta dedicação e sacrifício, mas que torceram e torcem por mim.

Aos pacientes e seus responsáveis, pela acolhida e disponibilidade ao projeto.

A todos que colaboraram neste processo, agradeço de coração.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	ix
LISTA DE QUADROS.....	xi
LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE TABELAS	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 ASMA	1
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	2
1.2.1 Asma no Mundo	4
1.2.2 Asma na América	5
1.2.2.1 Asma no Brasil	5
1.3 FISIOPATOGENIA.....	6
1.4 GRAVIDADE DA ASMA	7
1.5 TRATAMENTO	9
1.6 CORTICOSTERÓIDES	9
1.6.1 Fatores que Influenciam a Absorção Sistêmica.....	11
1.6.2 Efeitos Colaterais.....	12
1.6.2.1 Corticóide Sistêmico (via oral e parenteral).....	12
1.6.2.2 Corticóide Inalatório	14
1.6.3 Corticóide e Crescimento	16
1.7 AUMENTO ESTATURAL	17
1.7.1 Fases do Crescimento	18
1.7.2 Medidas de avaliação do crescimento	18
1.7.3 Acompanhamento do Crescimento.....	21
1.7.3.1 Velocidade de crescimento.....	22
1.7.3.2 Maturação Óssea	22
1.7.3.3 Avaliação da Puberdade.....	23
1.7.3.4 Alvo Parental.....	23
1.8 AUMENTO PONDERAL	24
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	27
2.1 FATORES DE RISCO PARA RETARDO DE CRESCIMENTO	27
2.2 ASMA/CRESCIMENTO - CORTICÓIDE/CRESCIMENTO.....	29

3 JUSTIFICATIVA	41
4 OBJETIVOS	42
4.1 OBJETIVO GERAL	
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
5 PACIENTES E MÉTODOS	43
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	43
5.2 POPULAÇÃO	43
5.3 AMOSTRA	44
5.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	44
5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	44
5.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	45
5.7 LOGÍSTICA	45
6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	48
7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
9 ARTIGO: CORTICOSTERÓIDES INALATÓRIOS E CRESCIMENTO EM CRIANÇAS ASMÁTICAS ATENDIDAS EM AMBULATÓRIOS DA REDE PÚBLICA EM PORTO ALEGRE – RS, BRASIL.....	58
RESUMO	60
ABSTRACT.....	61
INTRODUÇÃO	62
PACIENTES E MÉTODOS	63
RESULTADOS	66
DISCUSSÃO	70
CONCLUSÃO	72
AGRADECIMENTOS	73
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
ANEXOS	87
ANEXO A – Protocolo corticóide inalatorio versus crescimento na entrada do estudo parte I	88
ANEXO B – Protocolo corticóide inalatório versus crescimento prospectivo parte II.....	90
ANEXO C – Curva de Crescimento de meninos	91
ANEXO D – Curva de Crescimento de meninas.....	92
ANEXO E – Consentimento Informado	93
ANEXO F – Média \pm DP das Alturas Reais e Previstas, IMC, HAZ e WAZ e Distribuição Conforme os Percentis - Quanto ao Tipo de Corticóide Inalatório usado	94
ANEXO G – Dados Referentes à Doença das Crianças.....	95
ANEXO H – Média \pm DP das Alturas Reais e Previstas, IMC, HAZ e WAZ e Distribuição Conforme os Percentis - Quanto à Puberdade	96
ANEXO I – Média \pm DP das Alturas Reais e Previstas, IMC, HAZ e WAZ e Distribuição Conforme os Percentis - Quanto ao Grupo Bom e Mau Controle	97
ANEXO J – Relação Entre o Crescimento no Ano de Acompanhamento e as Variáveis em Estudo	98
ANEXO K – Escore Z (Altura /idade) e IMC para toda a amostra e todos os grupos	99

ANEXO L – Correlações entre as doses de corticóide utilizadas e o tempo de tratamento durante o ano de acompanhamento em relação aos Escores Z (altura / idade) e ao Índice de Massa Corporal	100
---	-----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH	-	Hormônio adrenocorticotrópico
BD	-	Broncodilatador
CDC	-	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CI	-	Corticosteróide inalatório
CIN	-	Corticosteróide inalatório nasal
CO	-	Corticosteróide oral
DP	-	Desvio padrão
GH	-	Hormônio do crescimento (<i>Growth Hormone</i>)
GHRH	-	Hormônio liberador do hormônio do crescimento (<i>GH Releasing Hormone</i>)
GINA	-	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HAZ	-	Escore Z estatura/idade
HMIPV	-	Hospital Materno Infantil Presidente Vargas
IGF-1	-	<i>Insulin growth factor 1</i>
IMC	-	Índice de Massa Corporal
INAN	-	Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição
ISAAC	-	<i>International Study for Asthma and Allergies in Childhood</i>
NCHS	-	<i>National Center for Health Statistics</i>
NHANES	-	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	-	Organização Mundial de Saúde = <i>WHO</i>
p	-	significância
P	-	Percentil
PFE	-	Pico de fluxo expiratório
PNSN	-	Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição

-
- SUS - Sistema Único de Saúde
VEF1 - Volume Expiratório Forçado 1º segundo
WAZ - Escore Z peso/idade
WHZ - Escore Z peso/estatura

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação da gravidade da asma	8
Quadro 2 - Fórmulas para o cálculo do alvo parental, velocidade de crescimento, escore z e índice de massa corporal.....	21
Quadro 3 - Corticóide inalatório x crescimento e supressão adrenal	31

LISTA DE FIGURAS

Artigo

Figura 1 - Estadiômetro	81
Figura 2 - Escore Z (altura-idade) esperado conforme altura alvo parental na idade adulta vs o escore do dia da entrada do estudo (A) e retorno (B) das crianças e adolescentes asmáticas.....	82
Figura 3 - Relação entre o escore z (altura x idade) da criança no dia da consulta e retorno com o escore z na idade adulta das mesmas conforme o grupo bom controle (A) e mau controle (B).....	83
Figura 4 - Intervalo de confiança (95%) para as alturas reais e alvo parentais no basal e após um ano (A= valores absolutos, B=diferenças) de acordo com o tipo de corticóide utilizado.....	84

LISTA DE TABELAS

Artigo

Tabela 1 –	Características Basais na Entrada do Estudo.....	77
Tabela 2 –	Média \pm DP das Alturas Reais e Previstas, HAZ de toda a Amostra e Distribuição Conforme o Percentil <3 e escore $Z \leq -2$ e $Z \leq -1$	78
Tabela 3 –	Média \pm DP do WAZ e IMC de toda a Amostra e Distribuição conforme o Escore Z.....	79
Tabela 4 –	Análise multivariada das principais variáveis em estudo na predição de queda do escore Z de 0,15 ou mais no ano acompanhado	80

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASMA

Asma, palavra grega que significa “ofegante”, dificuldade na respiração, foi utilizada pela primeira vez, na literatura leiga, por volta de 800 a.C., por Homero, na *Iliada*, o maior épico da Grécia Antiga. Anteriormente já havia sido descrita no mais antigo livro de Medicina Interna, *A Teoria do Interior do Corpo*, escrito por Huang-Ti, o “Imperador Amarelo”, em 2.600 a.C.(1). Neste último, também é citada a planta Ma Huang, da qual a efedrina passou a ser extraída no início do século XX, como tendo efeitos terapêuticos para a doença. Hipócrates (460-370 a.C.), que afastou da medicina os constrangimentos da especulação, introduzindo princípios éticos e científicos e distinguindo a medicina como ciência e profissão de grande dignidade, descreveu a asma como um ataque paroxístico, mais grave que uma simples dispnéia. A condição espasmódica da asma é comparada a uma convulsão epiléptica (2).

Atualmente, temos como definição de asma: doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade brônquica das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, manifestando-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, mais à noite e pela manhã, ao despertar. Resulta de uma interação entre predisposição genética, exposição

ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e à manutenção dos sintomas (3,4).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A asma está entre as doenças crônicas da infância mais comuns (5). A prevalência varia na população em geral, havendo oscilações dos índices de região para região e de país para país.

O estudo multicêntrico *International Study for Asthma and Allergies on Childhood* – (ISAAC), realizado em 56 países, mostra uma variabilidade de prevalência de asma ativa de 1,6 a 36,8%, estando o Brasil em 8º lugar, com média de 20% (4). A mortalidade para asma ainda é baixa, mas apresenta magnitude crescente em diversos países e regiões (5-7).

Nos países em desenvolvimento, a mortalidade por asma vem aumentando nos últimos anos, correspondendo a 5 até 10% das mortes de causa respiratória com elevada proporção de óbitos domiciliares (4).

Nos Estados Unidos, dados do NCHS “*National Center for Health Statistics*” e “*Stats – Division of Data Services do Center for Disease Control and Prevention*” (CDC) estimam em 10,6 milhões (39/1000) o número de pessoas com asma – 6,9 milhões de adultos e 3,8 de crianças – tendo ocorrido mais de 2 milhões de visitas a serviços de emergência do país no ano de 1998 (2).

Conforme o GINA, *Global Initiative for Asthma*, existem atualmente 300 milhões de pessoas com a doença no mundo (2,8). Nos países industrializados, a prevalência da asma aumenta 50% a cada dez anos. Na Nova Zelândia e Austrália, há mais de um adolescente

asmático para cada grupo de cinco. Quando há migração do campo para a cidade, por crianças africanas para a cidade do Cabo, a prevalência aumenta de 0,15 a 3,2% (2).

Há uma preponderância da asma na infância (8 a 10%), um declínio nos adultos jovens (5 a 6%) e uma segunda elevação no grupo maior de 60 anos, a qual alcança a faixa de 7 a 9% da população (2). A predisposição genética desempenha um papel importante na etiologia da asma. O risco de desenvolver asma na infância relaciona-se com a doença nos pais: se um sofre de asma, há 25% de chances de a criança ter asma. Se os dois tiverem a doença, a taxa alcança 50%. Em gêmeos dizigóticos, a taxa é de 4,8 a 33% de concordância e, em monozigóticos, de 12 a 89%. Nas crianças, há predominância no sexo masculino, com proporções de 3:2 a 2:1 (possivelmente relacionado à maior produção de IgE, maior tônus de vias aéreas e calibre mais estreito das vias aéreas). Na idade de 10 a 12 anos, a proporção passa para 1:1; na idade adulta há predominância do sexo feminino. Em 1/3 dos asmáticos a asma persistirá na fase adulta. A maior chance de persistir relaciona-se ao sexo feminino, idade de início a partir dos 2 anos de idade, pico de fluxo expiratório constantemente baixo durante a infância, pais com asma, contínua exposição a alérgenos, história de eczema e rinite (2).

Os fatores de risco associados à asma são: sexo masculino na infância, sexo feminino entre adultos, história de asma na família, tabagismo domiciliar, atopia (anticorpos IgE contra aeroalérgenos), histórico de infecção respiratória baixa na infância, moradia em zona urbana, baixo nível sócio-econômico, déficit de crescimento fetal, aumento de peso na vida adulta. Infecções virais repetidas que não levam a infecções respiratórias de trato inferior podem proteger a criança, assim como o aleitamento materno (9).

1.2.1 Asma no Mundo

Na Escandinávia – Noruega, Finlândia e Suécia –, a asma afeta um em cada vinte indivíduos (o principal fator de risco é ocupacional). O Reino Unido tem alta prevalência de asma: na Escócia é de 18,4%, e na Inglaterra é de 15,3%. No Canadá a prevalência é de 14,1% e, na Rússia, há uma maior prevalência nos expostos ao acidente nuclear de Chernobyl. Na Ásia Central não há tratamento preventivo para asma devido a fatores culturais (relutância em usar aerossóis). Na China, o fumo é o maior fator de risco. Em cada três cigarros fumados no mundo, estima-se que um é fumado na China. As pessoas da América Central que migram para os Estados Unidos têm maior risco de morte por asma do que os residentes nativos deste país (8).

O *International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC)*, baseado em 3000 crianças de dois grupos de idade (6-7 anos e 13-14 anos), descreve que a prevalência é menor nos países em desenvolvimento do que nos países mais desenvolvidos. No sudeste da Ásia, os centros com menor prevalência são a Indonésia e a China e, com maior proporção, Japão, Tailândia e Hong Kong. Um dos achados consistentes é que diferenças marcantes na prevalência de asma ocorrem em populações com formação étnica e genética similar. Estas diferenças são particularmente evidentes quando considerados os achados dos grupos étnicos similares vivendo em países como China, Índia, Itália e Espanha. Estes achados sugerem que, enquanto a predisposição genética pode ser importante em determinar o desenvolvimento da asma no indivíduo, os fatores ambientais, em geral, são os maiores determinantes da prevalência de asma na comunidade (6,7,10).

1.2.2 Asma na América**Na América do Norte:**

A média de prevalência é de 11,2%. Está entre as maiores do mundo, mais em negros e hispânicos (comparados com brancos), mais em áreas urbanas do que em rurais. Há aumento de 25 a 75% por década, desde 1960. Em 1990 a mortalidade era quase o dobro de 1960. O custo relacionado ao tratamento da asma nos EUA (diretos e indiretos) foi de US\$ 12 bilhões em 1994 (8).

Na América Central:

A média da prevalência é 3,8%. No Caribe – Haiti, Cuba, Porto Rico e República Dominicana, a prevalência média é de 10,4%.

Na América do Sul:

A média da prevalência na América do Sul é de 9,9%. Em crianças, a prevalência é elevada no Peru, Brasil, Paraguai e Uruguai. Em contraste com outras regiões do mundo a prevalência é maior em cidades pobres em comparação com cidades de nível sócio-econômico mais alto. A falta de tratamento adequado e de políticas públicas para controle constitui-se em problema de saúde pública. A mortalidade por asma é alta, embora haja diferenças conforme a região (11-13).

1.2.2.1 Asma no Brasil

Média da prevalência: 20% (4).

Conforme o projeto ISAAC , no qual foram avaliados escolares nas faixas etárias de 6 a 7 anos e 13 a 14 anos (14), a prevalência da asma em algumas cidades brasileiras é descrita abaixo.

CIDADE	6-7 ANOS	13-14 ANOS
São Paulo (SP)	6,1%	10%
Curitiba (PR)	6,6%	9,6%
Porto Alegre (RS)	16,8%	21,9%
Recife (PE)	20,7%	21,0%
Uberlândia (MG)	5,4%	15,1%
Itabira (MG)	4,7%	4,8%

No Brasil, devido a doença, ocorrem anualmente 2.050 óbitos por asma, e o coeficiente de mortalidade de 1980-1991 decresceu de 1,93/100.000 para 1,16/100.000; em 1996 era de 1,37/100.000, enquanto em 1993 na Suécia era de 0,12/100.000 (11). Também devido a mesma doença há 350.000 internações por ano no Brasil; além disso, é a 4ª causa de hospitalização pelo SUS, sendo a 3ª entre crianças e adultos jovens. Em 1996, os custos do SUS com internação por asma representaram 2,8% do gasto anual e o 3º maior valor gasto com uma doença (4). A prevalência da asma vem aumentando em todo o mundo, inclusive no Brasil (12).

1.3 FISIOPATOGENIA

A inflamação e a obstrução brônquica constituem-se nos mais importantes fatores fisiopatogênicos da asma, e estão presentes em pacientes com asma de início recente, com

formas leves até graves da doença e mesmo entre os assintomáticos. A obstrução é decorrente do broncoespasmo e da inflamação. É resultante das interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas. A resposta inflamatória da asma é caracterizada por infiltração eosinofílica, degranulação de mastócitos, lesão intersticial de paredes das vias aéreas e ativação dos linfócitos Th2 que produzem citocinas, como as interleucinas IL4, IL5, IL13, entre outras (4).

Ao atingirem o epitélio ciliado, os mediadores causam dano e ruptura com conseqüente proliferação de células epiteliais e miofibroblastos. Secundariamente ocorre o depósito intersticial do colágeno na lâmina reticular da membrana basal. Lesões irreversíveis podem ocorrer em alguns pacientes com asma. Alterações como hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, aumento das glândulas submucosas e alteração do depósito/degradação dos componentes da matriz extracelular são constituintes do remodelamento, levando à irreversibilidade de obstrução que se observa em alguns pacientes.

1.4 GRAVIDADE DA ASMA

Conforme o Consenso Brasileiro de Asma (4), quanto à gravidade, a asma pode ser classificada em asma intermitente e persistente leve com prevalência de 60%, moderada: 25 a 30% e grave: 5 a 10%.

Quadro 1 - Classificação da gravidade da asma

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas Falta de ar, aperto no peito, chiado e tosse	≥ 1 vez/semana	≥ 1 vez/semana e < 1 vez/dia	Diários mas não contínuos	Diários contínuos
Atividades	Em geral normais Falta ocasional ao trabalho ou escola	Limitação para grandes esforços Faltas ocasionais ao trabalho ou escola	Prejudicadas Algumas faltas ao trabalho ou escola Sintomas com exercício moderado (subir escadas)	Limitação diária Falta freqüente ao trabalho e escola Sintomas com exercícios leves (andar no plano)
Crises*	Ocasionais (leves) Controladas com broncodilatadores, sem ida à emergência	Infreqüentes Algumas requerendo uso de corticóide	Freqüentes Algumas idas à emergência, uso de corticóides sistêmicos ou internação	Freqüentes – Graves Necessidade de corticóide sistêmico, internação ou com risco de vida
Sintomas Noturnos**	Raros ≥ 2 vezes/mês	Ocasionais > 2 vezes/mês e ≥ 1 vez/semana	Comuns > 1 vez/semana	Quase diários > 2 vezes/semana
Broncodilata dor para alívio	≥ 1 vez/semana	≥ 2 vezes/semana	> 2 vezes/semana e < 2 vezes/dia	≥ 2 vezes/dia
PFE ou VEF₁*** nas consultas	Pré-bd § > 80% previsto	Pré-bd ≥ 80% ou previsto	Pré-bd entre 60% e 80% previsto	Pré-bd < 60% previsto

* Pacientes com crises infreqüentes, mas que coloquem a vida em risco, devem ser classificados como portadores de asma persistente grave.

** Despertar noturno regular com chiado ou tosse é um sintoma grave.

*** PFE (Pico Fluxo Expiratório), VEF₁(Volume Expiratório Forçado 1ºsegundo)

§ Pré-bd - Pré broncodilatador

III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, J Pneumol 2002;28 (Supl 1) S7 (4).

Objetivos do tratamento da asma:

O tratamento da asma é realizado com o objetivo de controlar sintomas, prevenir

limitação crônica ao fluxo aéreo, permitir atividades normais (trabalho, escola, lazer), manter função pulmonar normal ou melhor possível, evitar crises, evitar idas à emergência, hospitalizações; reduzir a necessidade do uso de broncodilatadores de alívio, minimizar efeitos adversos da medicação, prevenir a morte.

1.5 TRATAMENTO

Específico:

No tratamento da crise são utilizados fármacos que determinam a melhora dos sintomas agudos: β_2 agonistas com rápido início de ação (salbutamol, fenoterol, terbutalino), brometo de ipratrópio e aminofilina, teofilina e corticóides sistêmicos.

Fármacos para manutenção:

No tratamento de manutenção específico, o qual visa manter a longo prazo o paciente sem sintomas, são usados para prevenir os sintomas: corticosteróides inalatórios e sistêmicos, cromonas, antagonistas de leucotrienos, β_2 agonistas de longa duração e teofilina de liberação lenta.

No tratamento de manutenção não específico, são utilizados vacinas, controle do ambiente (como evitar alergenos) , tratamento de refluxo gastroesofágico.

1.6 CORTICOSTERÓIDES

Os corticosteróides são os fármacos de escolha no tratamento dos pacientes com asma persistente. Estes são hormônios sintéticos que mimetizam a ação do cortisol endógeno,

hormônio secretado pelo córtex da supra-renal com ação predominante sobre o metabolismo glicídico. Após penetrar na célula, as moléculas de corticosteróides unem-se a receptores, sendo então transportados ao núcleo onde se ligam à seqüência do DNA, resultando em indução ou supressão de diversos genes envolvidos na produção de citocinas, moléculas de adesão e receptores relevantes no processo da inflamação (4). Em estudo no qual foi realizada biópsia brônquica, em pacientes com asma, foi demonstrado que os corticosteróides inalados reduzem o número e ativação das células inflamadas e a hiper-responsividade das vias aéreas. Enquanto a redução dos sintomas é rápida, uma melhora significativa da inflamação e da função pulmonar ocorre em dias ou semanas, e a hiper-responsividade brônquica só diminui ao longo de vários meses.

Já no início da década de 1950, preparações de corticosteróides orais são descritas como usadas para tratamento de alergias respiratórias. Em 1949, o ACTH (hormônio adrenocorticotrópico) é considerado altamente eficaz no tratamento de asma crônica e aguda pelo grupo do Hospital Johns Hopkins. Em 1950, demonstração revela o poder da cortisona em alívio do estado de mal asmático e controle da asma crônica (2). Em 1973, a beclometasona é introduzida no tratamento da asma (15).

Os corticosteróides inalatórios são os fármacos que oferecem melhor relação custo/risco/benefício para o controle da asma persistente, pois reduzem a mortalidade e hospitalização (4, 16, 17). A terapia inalatória na asma só foi possível com a introdução de agentes que reuniram máxima potência tópica e mínima biodisponibilidade sistêmica (na busca de menos efeitos colaterais sistêmicos). Os corticóides inalatórios usados para o controle da asma são: Beclometasona, Fluticasona, Budesonida, Ciclesonida; para uso nasal : Beclometasona, Fluticasona, Budesonida, Triancinolona e Mometasona.

1.6.1 Fatores que Influenciam a Absorção Sistêmica

O total da absorção sistêmica não depende somente da dose administrada, mas do modo como foi administrada e do corticóide utilizado. Existem diferenças importantes entre as diferentes moléculas, o que dificulta a comparação e afeta a relação entre efeitos sistêmicos terapêuticos e efeitos indesejáveis. As potências dos corticóides inalatórios também variam. Quando avaliados de acordo com a afinidade de ligação com receptor de glicocorticóide, a potência tópica é a seguinte: Fluticasona (1200) > Budesonida (980) > Beclometasona(600) > Triancinolona (330). Há também diferenças entre as drogas em relação ao grau de absorção e inativação pelo metabolismo hepático. Após administração oral, estima-se que a droga disponível sistemicamente seja menos que 1% para Fluticasona, 10% para Triancinolona, 21% para Budesonida e 41% para Beclometasona. A droga disponível na circulação depende da absorção intestinal e da metabolização pelo fígado. A concentração sistêmica é a soma do que é absorvido topicamente pelo pulmão mais o que é absorvido pelo trato digestivo, e vai pela circulação até a inativação hepática. Quanto ao dispositivo usado para inalação, também há diferenças na absorção: usado o aerossol, só 10% vai topicamente para pulmão, 80% vai para orofaringe. Com espaçador, 20% vai para vias aéreas e 70 a 80% para orofaringe; com pó seco, 40% vai para orofaringe e maior porção é absorvida topicamente. Corticóides lipofílicos, como a Fluticasona, são mais facilmente distribuídos sistemicamente, de modo que, então, uma menor dose deve ser usada (18).

A gravidade da doença também pode influenciar a absorção: pacientes com asma moderada, quando comparados aos com asma grave, apresentam as vias aéreas mais permeáveis, de modo que a deposição da droga e sua absorção podem ser maiores com conseqüente aumento da ocorrência de efeitos adversos sistêmicos (18).

1.6.2 Efeitos Colaterais

1.6.2.1 Corticóide Sistêmico (via oral e parenteral)

Quando corticosteróides atingem a circulação sistêmica, em pacientes com asma brônquica, ao lado dos esperados benefícios, há risco de efeitos deletérios numa variedade de tecidos orgânicos, na dependência das doses empregadas, da duração do tratamento e da suspensão (abrupta ou gradativa). Quando os corticóides são usados em tratamento sistêmico prolongado (mais de uma semana) podem surgir efeitos colaterais graves como os que seguem (19):

- **Efeitos metabólicos:** os corticosteróides agem no metabolismo das proteínas, estimulando, a partir destas, a produção de glicose, podendo resultar, deste efeito, hiperglicemia. Agem no metabolismo dos lipídios, induzindo a lipólise. Na Síndrome de Cushing, ou seja, na presença de níveis plasmáticos de corticosteróides elevados por período prolongado, há redistribuição da gordura no organismo, determinando a face de lua cheia, giba (com aumento do tecido adiposo na região dorsal posterior do pescoço) e perda de gordura nos membros inferiores. Também são observadas estrias, equimose, acne e hirsutismo. No equilíbrio hidroeletrolítico, há expansão do volume extra celular, aumento do sódio, hipopotassemia e alcalose.
- **Efeitos endócrinos:** a administração de corticóide exógeno por tempo prolongado ou doses altas determina supressão do eixo hipotálamo-hipófise adrenal com involução da adrenal e cessação da secreção de corticóides endógenos. Esta supressão se manifesta após 7 dias de tratamento contínuo sistêmico com altas doses e é evidente após 30 dias de administração diária de doses convencionais. Doses

fracionadas e administradas à noite são mais supressivas que doses únicas diárias e matinais. A reversão deste processo é lenta. Há inibição dos efeitos do hormônio de crescimento com retardo de crescimento em crianças que usam esquemas de doses fracionadas por longo tempo. Anormalidades menstruais, hirsutismo, masculinização e impotência podem ocorrer.

- **Efeitos gastrointestinais:** aumenta o risco de úlcera péptica. Aparentemente há maior risco com associação de antiinflamatórios não hormonais.
- **Efeito no sistema nervoso central:** os glicocorticóides podem causar alterações comportamentais, euforia, insônia, ansiedade, depressão e até surtos psicóticos. Estas alterações são transitórias e cessam com a suspensão do medicamento.
- **Efeito no sistema cardiovascular:** em pacientes com a Síndrome de Cushing há hipertensão arterial, porém várias preparações de glicocorticóides não têm qualquer efeito mineralocorticóide e por isso não determinam hipertensão arterial sistêmica. Quando é induzida hipertensão arterial, efeitos secundários como acidente vascular cerebral e miocardiopatia hipertensiva podem ocorrer.
- **Efeitos hematológicos:** os glicocorticóides diminuem linfócitos, monócitos, basófilos, eosinófilos, e aumentam os neutrófilos polimorfonucleares circulantes.
- **Efeitos oculares:** os glicocorticóides podem determinar aumento da pressão intra-ocular, glaucoma e catarata subcapsular.
- **Predisposição a infecções:** pela ação antiinflamatória e antiimunitária os glicocorticóides interferem no controle hipotalâmico de temperatura e na produção de pirogênios; levam à imunodepressão, predispõem a infecções bacterianas,

fúngicas e virais. O efeito antiinflamatório crônico afeta a cicatrização e a reparação tecidual.

Na interrupção abrupta do tratamento crônico, pode haver recrudescimento da doença básica e insuficiência adrenal decorrente da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Pode haver também sintomas e sinais como náuseas, vômitos, dor abdominal, desidratação, hiponatremia, hiperpotassemia, fraqueza e hipotensão, que pode ser fatal. Mais raramente ocorre o pseudotumor cerebral com hipertensão intracraniana e papiledema. Há variações individuais, relacionadas às doses e ao tempo de uso, para a recuperação funcional do eixo hipotálamo-hipófise adrenal que pode ocorrer em semanas, meses ou até em um ano ou mais (19).

1.6.2.2 Corticóide Inalatório

Efeitos Colaterais Locais

São os efeitos decorrentes da ação dos corticosteróides na mucosa perioral (dermatite perioral e mucosa da orofaringe). O mais comum é a candidíase oral e esofagiana, em 5% dos pacientes. Esses efeitos podem ser reduzidos com uso de espaçador e higiene bucal após o uso. Outro efeito é a disfonia, a qual é decorrente da miopatia dos músculos da laringe, sendo dose dependente. A tosse é manifestação freqüente e pode ocorrer com o uso de corticóide tópico, pelo efeito do excipiente. Hipertrofia da língua, raramente descrita, reverte-se com a suspensão do medicamento (2).

Efeitos Sistêmicos do Corticóide Inalatório

Os efeitos mais relatados são a interferência no eixo hipófise-supra-renal, no metabolismo da glicose; osteoporose, adelgaçamento da pele, catarata, ganho de peso,

hipertensão arterial e retardo do crescimento (20, 21).

Sob condições normais, a secreção média diária de cortisol pelas adrenais é equivalente a 5mg de prednisona, em adultos. Desta forma, o uso de doses de corticóides maiores que de 5mg/dia pode aumentar os riscos de efeitos adversos (20).

Em meta-análise e revisão sistemática sobre efeitos adversos de terapia com corticóide inalatório (20), com dados de janeiro/66 a julho/98, foi concluído que marcada supressão adrenal ocorre com altas doses de corticóides acima de 1,5 mg/dia de beclometasona, ou 0,75 mg/d para fluticasona, embora haja considerável variação, decorrente da suscetibilidade individual. Há significativamente maior potência para fluticasona comparada com beclometasona, budesonida ou triancinolona (20).

Corticóides inalatórios em doses acima de 1,5 mg/d (0,75 mg/d para fluticasona) podem ser associados com significativa redução da densidade óssea (20). Os glicocorticóides sistêmicos reduzem a massa óssea, induzindo à osteoporose, mesmo em doses baixas e em dias alternados (21). O uso do corticóide inalatório, mesmo a longo prazo, não se associou a osteoporose ou fraturas em adultos ou crianças nos estudos de Allen, 1996 (22) e Barnes e Pedersen, 1993 (23). Em estudo prospectivo de avaliação de densidade mineral óssea em crianças tratadas por 3 a 6 anos com budesonida inalatória na dose de 500 microgramas, não houve diminuição, em relação a 112 crianças que nunca usaram esteróides. Aparentemente, crianças asmáticas e adolescentes nunca tratados com corticóide exógeno podem ter diminuição de densidade óssea e redução de osteocalcina no sangue quando comparados com não asmáticos. A razão não é conhecida, segundo Agertoft e Pedersen, 1998 (24).

Longo tempo de uso e doses altas de corticóides inalatórios aumentam o risco de catarata subcapsular e, em menor grau, o de hipertensão ocular e glaucoma (25), embora não

tenha sido observada associação no estudo de Simons et al., 1993 (26). Lesões de pele são aparentes em adultos que usam altas doses de corticóides inalatórios e têm correlação com supressão adrenal (20).

1.6.3 Corticóide e Crescimento

O crescimento é um processo dinâmico que envolve a alteração do comprimento ou altura em função do tempo. Os potenciais efeitos dos corticóides inalatórios no crescimento têm atraído a atenção tanto dos médicos que prescrevem quanto dos pais de crianças com asma por vários motivos (27):

- O Crescimento é considerado um indicador sensível do estado geral da saúde da criança;
- A altura é importante característica visível tanto para crianças como para os pais, e o medo da supressão do crescimento provoca a não adesão ao tratamento;
- Como as crianças com asma persistente recebem tratamento por longos períodos de tempo, considerações sobre a segurança do emprego de corticosteróides tornam-se importantes.

Mecanismo da ação sobre o Crescimento

Corticosteróides são potentes inibidores do crescimento linear como decorrência de suas ações em todos os níveis do eixo hipotálamo, hipófise, ação tecidual do GH na criança.

A patogênese das alterações do crescimento linear induzida pelos glicocorticóides é complexa e multifatorial (28). Durante a infância o hormônio do crescimento hipofisário (GH) é necessário para o crescimento, uma vez que estimula a ação do insulin-like growth factor 1 (IGF-1) sobre a maturação óssea. A secreção pulsátil hipofisária do GH é estimulada pelo hipotálamo por intermédio do hormônio liberador do crescimento GHRH, cuja secreção é inibida via somatostatina. Em asmáticos com lentidão do crescimento linear recebendo corticóide inalatório, não se demonstra alteração do eixo GH-IGF-1, atribui-se o efeito inibidor do crescimento a uma ação local sobre os tecidos ósseo e cartilaginoso (29). Por outro lado, a reposição exógena ao GH é capaz de reverter a falha no ganho estatural associado à dose moderada de glicocorticóides, evidenciando indiretamente um efeito inibidor dos corticóides sobre o eixo GH-IGF-1.

1.7 AUMENTO ESTATURAL

Villermé, em 1828, destacou a influência ambiental no crescimento. Foi observado que os soldados de Napoleão Bonaparte, quando oriundos de bairros pobres, tinham menor estatura. Atualmente, tem-se que o crescimento é condicionado pela herança genética (dos pais, não do grupo étnico) e é fortemente influenciado pelo ambiente, não só o clima e a altitude, mas também pelo contexto social, ou seja: o histórico de doenças e nutrição (30).

A partir do reconhecimento da importante influência que as condições de vida exercem sobre o crescimento, a OMS, o Ministério de Saúde e a Sociedade Brasileira de Pediatria preconizam o acompanhamento do crescimento como atividade de rotina na atenção à criança.

1.7.1 Fases do Crescimento

Há três fases de crescimento: crescimento rápido até 3 anos - dependente de fatores nutricionais; crescimento dos 3 anos até a puberdade, que é regulada pelo hormônio do crescimento e depois desacelera; crescimento puberal, com aceleração determinada pela ação combinada do hormônio do crescimento e a estimulação dos hormônios sexuais; declina com o fechamento epifisário (31).

Vários estudos mostram que o crescimento não ocorre de maneira constante através do ano, que pode haver intervalos de 2 a 3 meses sem crescimento, que reduções de velocidade de crescimento em um ano podem não ser acompanhadas de decréscimo no ano subsequente e que há redução da taxa de velocidade de crescimento antes da puberdade (31).

1.7.2 Medidas de avaliação do crescimento

Quanto às técnicas dos métodos de avaliação do crescimento, a Knemometria é uma técnica sensível para medir o crescimento das pernas de crianças em curto prazo: tem sido usada para comparar os efeitos de diferentes corticóides nas crianças (18,31). Estudos mostraram que esta técnica pode exagerar o efeito de retardo do crescimento quando usados corticosteróides exógenos (31,32). Normalmente, a estatura fica reduzida em 1 cm ao longo do mesmo dia, por compressão das cartilagens articulares, ao suportar o peso do corpo. Uma hora de descanso pode aumentar em 2mm a altura das pernas, o que corresponde à média mensal do crescimento das pernas de muitas crianças. Isto gera erros na avaliação do crescimento de longo prazo; embora, em um estudo, é descrita boa correlação com estadiometria (33).

A altura final observada em relação à altura final esperada constitui resultado confiável na medida do crescimento humano, guardadas as diferenças de gênero e altura média dos pais. Recomenda-se que seja avaliada por estadiômetro, descrito como o melhor método para detectar alterações do crescimento (18,31).

Medidas antropométricas:

As medidas antropométricas de peso e estatura avaliam o volume corporal total e o crescimento linear respectivamente (34). As curvas NCHS distinguem as crianças de 0 a 36 meses e de 2 a 18 anos. A escolha da curva para analisar a criança depende de como a criança foi medida: o padrão é a avaliação deitada – em crianças de 0 a 36 meses, e em pé - crianças e adolescentes com 2 a 18 anos. A seguir estão descritas formas de expressar medidas antropométricas de indivíduos normais.

Percentil: corresponde à distribuição dos indivíduos de uma determinada amostra populacional em relação às medidas antropométricas ou à frequência em que um determinado peso e estatura ocorrem em um dado grupo, de acordo com o sexo e a faixa etária. O percentil 50 é considerado ideal, pois 50% da população está acima ou abaixo do valor referido (34).

Escore Z é a medida do quanto o indivíduo se afasta ou se aproxima da mediana em desvios padrão (DP). Pode ser calculado para as seguintes relações: peso para estatura P/E ou WHZ, peso para idade P/I ou WAZ, ou estatura para idade E/I ou HAZ. É bem aceito na literatura científica para estudo de grupos populacionais. Não é prático utilizá-lo na assistência clínica. É utilizado para caracterizar deficiência (-2DP) ou excesso (+2DP). O normal para uma criança é apresentar valores entre $Z -2$ e $+2$ (35-37).

Se o valor do escore Z é zero, significa que o valor da medida obtida da criança é exatamente igual ao valor do referencial; no caso, o valor do percentil 50 da curva NCHS das

curvas de crescimento.

Curvas de crescimento

Este instrumento é o mais utilizado pelos profissionais nos serviços básicos de saúde assim com na prática clínica. Em 1997, o Ministério de Saúde adotou o percentil 3 (Tanner) ou escore Z menor que -2 como ponto de corte para baixo peso e altura . Atualmente os valores em percentis para peso/idade, peso/estatura, estatura/idade, circunferência cefálica e IMC do NCHS encontram-se disponíveis no site: www.cdc.gov.growthcharts. Há limitações de seu uso em crianças pré-púberes e em adolescentes. Quando a criança está mais avançada na maturação sexual do que a população em geral, pode haver maior peso e estatura ou vice versa. O início do primeiro estágio puberal varia de criança para criança, nem todas o atingem na mesma idade.

Índice de Massa Corporal (IMC): este indicador, que corresponde ao peso (kg)/altura ao quadrado (m), serve para determinação da condição nutricional. Está disponibilizado em curvas NCHS, em percentis, a partir dos 2 anos de idade. O IMC por idade é o melhor indicador nutricional para a adolescência. Após a publicação da nova curva de IMC por percentil para 2 a 20 anos, publicada pelo NCHS (2000), a classificação para crianças e adolescentes ganhou mais um instrumento. O IMC pode ser utilizado continuamente até os 20 anos, já que a curva peso/estatura vai até 10 anos. Classifica-se o IMC de acordo com os percentis (p): menor ou igual 5= baixo peso; p5 a 15= risco para baixo peso; p15 a p85= eutrofia; p85-p95= sobrepeso; maior que p95= obesidade.

Quadro 2 - Fórmulas para o cálculo do alvo parental, velocidade de crescimento, escore z e índice de massa corporal

Alvo parental* Tanner JM (1986). The use and abuse of growth standards. In: Falkner F & Tanner JM (eds.) Human Growth. Vol. 3, 2ª ed.	Meninas: $\frac{\text{Altura da mãe} + (\text{altura do pai} - 13 \text{ cm}) \pm 9}{2}$ Meninos: $\frac{\text{Altura do pai} + (\text{altura da mãe} + 13 \text{ cm}) \pm 10}{2}$	
Velocidade de crescimento** Obs.: comparar a VC obtida com a curva de referência		
$VC \text{ (cm/ano)} = \frac{\text{Altura atual} - \text{altura anterior}}{\Delta \text{ de tempo entre as duas medidas (anos)}}$		
Escore z (EDP) (escore do desvio padrão)	$EDP = \frac{X^1 - X^2}{DP}$	X^1 : altura medida X^2 : altura de referência DP = desvio padrão da altura da referência para aquela idade
Índice de massa corporal	$IMC = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Estatura}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$	

A OMS recomenda o uso de índices de estatura para idade e peso para estatura para avaliar o estado nutricional de pré-escolares em estudos populacionais. Também recomenda, como referência para comparações, os dados antropométricos de crianças norte-americanas, publicados pelo NCHS, 1978 (35,36). O uso de escore de desvio-padrão escore z é o método apropriado para análise de crianças fora da faixa da normalidade. As variações neste índice são mais facilmente quantificáveis, o que permite comparar pacientes de diferentes faixas etárias (36,37).

1.7.3 Acompanhamento do Crescimento

A partir dos dois anos, a criança cresce entre 5 e 7 cm por ano até a puberdade, quando a velocidade torna a aumentar, atingindo um pico médio de 9cm/ano para a menina e 10cm/ano para o menino. Como o ganho mensal de estatura é pequeno, medidas tomadas em curto prazo podem ser mascaradas pelo erro do medidor (se realizados em intervalos curtos).

Devido a isso, recomenda-se que as medidas sejam feitas com pelo menos três meses de intervalo (30).

1.7.3.1 Velocidade de crescimento

A medida que melhor aponta para problemas de ganho estatural é a velocidade de crescimento. Corresponde à altura ganha em determinado intervalo de tempo. O cálculo é feito com o tempo decimalizado; assim, três meses equivalem a um quarto do ano (0,25). Se, neste período, uma criança de quatro anos cresceu 1,5cm, dividindo-se este ganho por 0,25, tem-se uma velocidade de 6cm/ano, a qual está dentro do esperado para a idade. Como o NCHS e o CDC não apresentam curvas de velocidade de crescimento, uma forma alternativa para verificar se as crianças estão crescendo normalmente seria calcular o escore z das primeiras e segundas medidas e, depois, diminuir a primeira da segunda. Se a diferença for maior que zero, significa velocidade em ascensão; se igual a zero, velocidade estável e, se menor que zero, está decrescente: pode ser decrescente próximo ao estirão da puberdade, o que é normal (30).

1.7.3.2 Maturação Óssea

Em algumas crianças, o ritmo de crescimento é rápido; em outras, mais lento. Para verificar se o ritmo é normal, avalia-se a maturidade esquelética (idade óssea), a qual define a maturação biológica. Existem vários métodos para avaliar a maturidade esquelética, mas os mais usados são o de Greulich-Pyle e o TW₂: ambos avaliam o desenvolvimento ósseo da

mão e do punho esquerdos. O método mais recomendado é o TW₂, mas pela simplicidade e maior divulgação, o mais usado internacionalmente é o Greulich-Pyle (30).

Obesidade, hipertiroidismo e uso de hormônios sexuais podem adiantar a idade óssea, mas a maioria das doenças crônicas causa um atraso da idade óssea. Se a idade óssea de uma determinada criança está diminuída em relação à cronológica, esta criança tem um potencial para atingir sua altura adulta predita. Se a altura de uma criança está abaixo do percentil 3, e a idade óssea é normal, é possível que a altura final que esta criança atingirá, seja afetada.

1.7.3.3 Avaliação da Puberdade

Existem crianças que iniciam a puberdade aos 8 ou 9 anos, eventualmente até antes e outras aos 12 ou 13 anos, sem que isso implique doença. Geralmente, a puberdade na criança do sexo feminino começa pelo surgimento do botão mamário, seguido pelo estirão da estatura. A menarca é um evento que ocorre no final da puberdade, quando a velocidade do crescimento está decrescente. A puberdade nos meninos começa pelo aumento dos testículos; considera-se que o início se dá quando o volume testicular é de 4cm³, e o estirão puberal ocorre quando os testículos atingem de 8 a 10cm³. Na avaliação do desenvolvimento das características sexuais secundárias, utilizam-se os critérios divulgados por Tanner (30,38).

1.7.3.4 Alvo Parental

Para avaliação do crescimento de crianças, outro aspecto importante é a determinação do alvo parental, o qual estabelece relação entre a altura da criança e a altura dos pais. O alvo

parental é estabelecido pelo cálculo da média da altura dos pais, acrescentando-se 6,5 cm, se o paciente avaliado for menino, ou subtraindo-se 6,5 cm se for menina. Se for menino acrescentam-se 10cm acima e abaixo, determinando-se assim o intervalo de altura que 95% dos filhos desse casal deve atingir na altura adulta (30,39). Se for menina, somam-se e subtraem-se 9cm para se estabelecer esta margem. O valor de 13 cm é proposto por ser a diferença das alturas médias na idade adulta, entre o homem e a mulher.

1.8 AUMENTO PONDERAL

Avaliação de Obesidade e Sobrepeso

Para o estabelecimento do diagnóstico de obesidade, tanto da perspectiva da avaliação epidemiológica quanto do diagnóstico individual, tem sido recomendado o uso do Índice de Massa Corporal (IMC), também conhecido como Índice de Quetelet, nome do seu autor. Para o diagnóstico entre os adultos, a OMS recomenda os pontos de corte de 20 a 25kg/m², eutrófico; de 25 a 30 kg/m², sobrepeso, e de 30kg/m² ou mais, obeso (40,41).

No mundo inteiro, desde a década de 1980, a obesidade é o problema nutricional que mais está aumentando em importância, por ser fator de risco para várias doenças encontradas em adultos. Estas doenças, devido a esse fator, passaram a ocorrer em populações mais jovens, destacando-se o diabetes mellitus, a hipertensão arterial sistêmica, o câncer, a osteoartrose, aterosclerose e as doenças cardiovasculares (30,40). No início, esse fenômeno chamou a atenção nos países desenvolvidos, mas várias pesquisas mostram que é um problema alarmante inclusive nos países em desenvolvimento, especialmente devido à impossibilidade de tratamento das possíveis complicações. Com o reconhecimento desta série

de danos associados à obesidade (hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, diabetes), a partir da década de 1950, em vários países, iniciaram-se programas para evitar a obesidade. Este problema vem crescendo de forma alarmante; nos EUA, de 1965 a 1980, aumentou nas crianças de 6 a 11 anos em 67% nos meninos, e em 41%, nas meninas. No Brasil, as crianças mais atingidas ainda pertencem às classes sociais mais abastadas, embora haja tendência para mudar este perfil (41). No estudo PNSN (Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição), 1989 (42), houve prevalência de 7,6% de sobrepeso em adolescentes, e obesidade em 11% dos meninos e 6,8% das meninas.

O indicador fornecido pelo IMC não é aceito sem críticas, principalmente porque não distingue o excesso de massa gorda da muscular ou óssea. Apesar disso, estudos epidemiológicos têm mostrado boa correlação do IMC com a massa gorda, além de ser um indicador muito conhecido e de fácil determinação.

Talvez seja mais apropriado que cada país construa sua própria curva de IMC, pois países como os EUA, que apresentam altas frequências de obesidade, poderiam ter representação excessiva do peso corporal em tais curvas, conforme Anjos et al., 1998 (43). Embora este questionamento seja fundamentado, não foi relevante para amostra estudada no estudo PNSN (42,) uma vez que os valores médios de estatura e peso são semelhantes aos dos adolescentes americanos e coerentes com os achados de Sichieri et al (44), para região sul do Brasil.

Há controvérsias quanto ao melhor índice para expressar sobrepeso e obesidade: segundo Fisberg, o peso/ estatura nas crianças e índice de massa corporal em adolescentes (41).

Por outro lado, segundo Cole et al., 2000 (45), o sobrepeso na infância e adolescência é

caracterizado por um IMC por idade acima do percentil 85 e abaixo ou igual a 95, e obesidade por um IMC acima do percentil 95; todos em relação ao padrão do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Para outros autores, é possível a adoção de limites do IMC em valores absolutos por faixas etárias, durante o período do crescimento, sem um considerável comprometimento da especificidade e sensibilidade do diagnóstico. Cole (41), mostrou boa concordância do IMC com a adiposidade crescente nos grupos.

Conforme Sigulem et al. (46), em relação à obesidade infantil podem ser usados os seguintes critérios: relação peso/estatura igual ou superior a 120%, percentil igual ou superior a 97 ou escore Z igual ou superior a 2,0.

Em escolares, para o diagnóstico de sobrepeso e obesidade recomenda-se a utilização do índice de massa corporal segundo padrão internacional (41). Em pesquisa NCHS *Health E Stats* (47), foram consideradas crianças e adolescentes como acima do peso quando o IMC destas, conforme idade e sexo, está no percentil maior ou igual a 95 e a prevalência encontrada foi de 16%.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 FATORES DE RISCO PARA RETARDO DE CRESCIMENTO

Guimarães et al., 1999, em um estudo no qual avaliaram 1260 crianças de 4 a 7 anos e no qual consideraram como tendo baixa estatura crianças com escore Z menor ou igual a 1, descreveram como fatores de risco para déficit estatural de pré-escolares (48): baixa escolaridade materna (menos de 5 anos de escola), renda per capita menor ou igual a 0,50 Salários Mínimos, número de pessoas no domicílio maior ou igual a 6, comprimento ao nascer menor de 48cm, estatura da mãe menor ou igual a 1,566m e estatura do pai menor ou igual a 1,698m. Pré-escolares pertencentes a famílias com renda per capita menor que meio salário mínimo apresentaram chance 3,4 vezes maior de terem estatura mais baixa do que aqueles com renda superior a 2,5 salários mínimos.

No estudo de Amigo et al., 1997, a estatura dos filhos e pais tem relação (49). Algumas publicações mostram que, em crianças de nível sócio-econômico alto, quando o potencial de crescimento é totalmente expresso, a estatura baixa dos pais é um bom preditor da estatura das crianças.

Na Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição do Instituto Nacional de Alimentação e

Nutrição (PNSN) em 1989, e no Estudo Epidemiológico em Saúde e Nutrição da USP (Universidade de São Paulo), Crescimento da população brasileira de 0 a 25 anos, foram aferidas a altura e idade de 62.000 pessoas das grandes regiões brasileiras (nas zonas urbana e rural). Os resultados mostraram que o déficit de altura em comparação com o NCHS tem valor máximo para meninas aos 13 anos, e para meninos aos 14 anos, com desvantagem de 7 e 9 cm respectivamente (42). Embora na região Sul a diferença seja 2,3% ou 4 cm na idade de 18 anos, no Nordeste aos 18 anos é de 13,8 cm, e o déficit, 7,8%. Os homens têm chance quatro vezes maior de serem mais baixos quando a renda familiar é de 0,25 salários mínimos em comparação com homens provenientes de famílias com renda igual ou superior a 2,2 salários mínimos per capita. No Brasil foram descritos 20,94% de homens baixos (escore Z abaixo ou igual a -2) e 19,63% de mulheres baixas e, na Região Sul, 15,71% de homens baixos e 16,05% de mulheres baixas. Entre nascer no Nordeste ou no Sul, por exemplo, houve uma diferença de 12 anos a menos na expectativa de vida, e 50% a mais de chance de ser considerado de estatura baixa (42).

Em estudo de Aerts, 1992, do qual participaram 3389 crianças da cidade de Porto Alegre, entre as variáveis determinantes de retardo de crescimento, somente renda e escolaridade materna foram significativamente associadas com déficit de altura (50,51). Crianças de mães analfabetas tiveram 17 vezes mais chance de apresentar déficit de crescimento que mães com 11 anos de escolaridade. O déficit de estatura foi associado a renda de 3 ou menos salários mínimos. Houve prevalência de 48,6% de baixa estatura associada a 8 ou menos anos de escolaridade materna. Observou-se baixo peso em 7,9% e déficit de crescimento de 6,8% em crianças menores de 5 anos. Neste estudo, as crianças com maior risco eram: a) pertencentes a famílias com baixa inserção sócio-econômica indicada por renda per capita e escolaridade materna; b) moradores de domicílios com precárias condições materiais, sem infra-estrutura básica; c) adotivos ou gêmeos; d) filhos de mães que tinham

menos de 20 anos quando estas crianças nasceram; e) os que ocupavam a 3^a posição entre os irmãos; os que tiveram intervalo interpartal inferior a 24 meses; f) crianças com menos de 2 anos, com baixo peso ao nascer e que foram hospitalizadas no 1º ano de vida. Nesta pesquisa concluíram que as medianas dos índices peso/idade, peso/altura e altura/idade não diferem da população de referência e que, sendo assim, as curvas do NCHS podem ser utilizadas como referência para avaliação antropométrica das crianças de Porto Alegre.

Em estudo de Motta e Silva, em 2001 (52), em Pernambuco, houve 5% de retardo do crescimento linear, considerando escore Z (HAZ), menor que -2. A prevalência de sobrepeso foi de 10,1% e de obesidade encontrada foi de 4,6% . Foram consideradas como obesas, as crianças com o escore Z maior que 2 ,quanto ao WHZ (relação peso/altura), e sobrepeso, as crianças entre os escores Z, maior que 1 e até igual a 2.

2.2 ASMA/CRESCIMENTO - CORTICÓIDE/CRESCIMENTO

Toda doença crônica, incluindo asma, pode afetar o crescimento. Asma não bem controlada pode resultar em atraso da puberdade, menor velocidade de crescimento na pré-puberdade e depois de retomada do crescimento, atingindo altura adulta predita final (53). Em uma revisão (21) são apontados como responsáveis pelo retardo do crescimento: o início precoce da asma e a gravidade da doença, hipoxemia, uso de corticóide e nível socioeconômico. Os resultados, no entanto, são conflitantes, por diferentes critérios de baixa estatura, avaliações transversais ao invés de longitudinais, e agrupamento de pacientes de faixas etárias diferentes com velocidade de crescimento diferente.

No Brasil, Grumach et al., 1985, em estudo transversal com 323 crianças e adolescentes

de São Paulo, com asma grave e moderada, com idade entre 2 anos e 4 meses e 17 anos, de diversos níveis socioeconômicos, descrevem que, embora não se encontrem evidências de que a idade de início da asma seja relacionada com pior crescimento, estas evidências existem para a situação socioeconômica que relaciona-se com menor estatura (54).

Balfour-Lynn, 1986, após acompanhar 66 crianças com asma, por um período de treze anos, conclui que o padrão de crescimento destes pacientes é de desaceleração fisiológica na pré-adolescência, o que pode dar a impressão de retardo de crescimento; porém a estatura final não é comprometida (53).

Em estudo de Agertoft e Pedersen, 1994, há descrição de associação entre menor altura entre os que não usaram corticóide inalatório, bem como associação com função pulmonar diminuída e piora do controle da asma (55).

Inove et al., 1999, descrevem grupo que usou beclometasona, 300 a 800mcg/dia, dos 12 aos 22 anos (56). Não é observada diferença na estatura atingida quando comparada à esperada e nem influência da idade de início do tratamento.

Norjavara et al., 2001, em estudo realizado em mulheres grávidas asmáticas e não asmáticas, apresentam a altura adulta antes que corticóides inalatórios se fizeram presentes e observam que garotas que tinham asma moderada ou grave tinham 0,7 a 1,2 cm a menos de altura adulta ($p < 0,01$), diferença significativa, mas não considerada relevante clinicamente (57). Em estudo retrospectivo em militares, pelos mesmos autores, há descrição de diferença menor de 1cm de altura relacionada com asma grave e ausência de relação com tratamento com budesonida (58).

Estudos de intervenção como ensaios clínicos randomizados são os mais indicados para estabelecer causa-efeito entre o uso de corticosteróides e o crescimento. No entanto sua

limitação é questão ética, pois no caso da asma o benefício destas drogas é inquestionável (59).

A seguir são apresentados vinte e um estudos sobre efeito do corticóide inalatório no crescimento e dez estudos sobre o efeito do corticóide inalatório sobre a função adrenal (60).

Foi feita uma análise crítica dos artigos conforme recomendação do Centro de Medicina em Evidências Oxford, (61) Nível de evidência A, B, C, D e grau de recomendação, (nível A = excelente nível) . As meta-análises foram classificadas segundo o Quorum (62).

Quadro 3 - Corticóide inalatório x crescimento e supressão adrenal

Estudo e Análise crítica (*, +)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Childhood Asthma Management Program Research Group(2000) ¹⁷ * - 2b + - B	Estudo multicêntrico randomizado 3 grupos: Budesonide, Nedocromil e placebo Acompanhamento de 4 a 6 anos	1041 crianças 5 a 12 anos	Budesonida 400 mcg em média	Grupo Budesonida inalatório com 1,1cm menos que placebo dentro do 1º ano (p=0,005). Todos os grupos com crescimento semelhante no final do período.
Pedersen & Agertoft 2000 ⁶³ * - 3b + - C	Estudo prospectivo randomizado controlado Acompanhamento 9,2 anos	211 crianças 3 a 13 anos	Budesonide 412 mcg/dia em média (110 a 877)	A altura adulta associou-se positivamente (p<0,001) com a altura da criança antes do tratamento com budesonida. Mesmo que as taxas de crescimento fossem diminuídas nos primeiros anos no grupo budesonida, estas alterações não foram significativamente associadas com altura adulta.

* Nível de Evidência, + Grau de Recomendação

continua

Quadro 3 - Corticóide inalatório x crescimento e supressão adrenal

(continuação)

Estudo e Análise crítica (*, +)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Benedictis et al. 2001 ⁶⁴ - * - 2b + - B	Estudo prospectivo multicêntrico randomizado Duplo cego 52 semanas	343 crianças 4 a 11 anos	Beclometasona e Fluticasona 200mcg/dia	Velocidade de crescimento do grupo Fluticasona foi maior que o do grupo Beclometasona (5,01 x 4,10cm/ano) A diferença foi de 0,91cm (p<0,01), intervalo de confiança de 95%. A função pulmonar foi melhor no grupo Fluticasona. Não houve diferença no cortisol sérico basal, houve redução do cortisol urinário noturno no grupo Beclometasona.
Visser et al. 1998 ⁶⁵ * - 2b + - B	Estudo não randomizado, aberto para Knemometria	21 crianças asmáticas 6 a 10 anos	Fluticasona 200 mcg/dia	Não houve supressão significativa na velocidade de crescimento das pernas em crianças asmáticas, por seis semanas.
Rao et al. 1999 ⁶⁶ * - 2b + - B	Estudo prospectivo Randomizado Duplo cego Placebo controlado	23 crianças 5 a 10 anos	Beclometasona 400 mcg/dia e Fluticasona 200mcg/ dia por 20 meses	Cortisol sérico estava diminuído no grupo Beclometasona, não no Fluticasona. Houve crescimento mais lento no grupo que recebeu Beclometasona .

* Nível de Evidência, + Grau de Recomendação

continua

Quadro 3 - Corticóide inalatório x crescimento e supressão adrenal

(continuação)

Estudo e Análise crítica (*, +)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Sharek et al. 2000 ⁶⁷ * - 1a + - A Quorum: Excelente nível	Meta-análise 1966 a 1998 Simples ou duplo cego	Crianças de 0 a 18 anos	Beclometasona, Fluticasona, x sem o uso de corticóide inalado por no mínimo 3 meses	Beclometasona (3 estudos, 450 crianças): velocidade de crescimento diminui 1,51 cm em 1 ano. Grupo Fluticasona (1 estudo, 183 crianças), menor velocidade de crescimento (0,43 cm/ano). Efeitos dos esteróides inalatórios quando por mais de 54 semanas ou no final da altura adulta são desconhecidos.
Skoner et al. 2000 ⁶⁸ * - 2b + - B	3 estudos abertos, 52 semanas, comparativos, multicêntrico, 12 semanas duplo cego controlado	670 crianças, 6 meses a 8 anos	Budesonida nebulizado 0,5 mg, 1 ou 2 vezes por dia	No grupo budesonida houve decréscimo no crescimento comparado com pacientes não previamente tratados com corticóide e terapia sem uso de corticóide inalatório. São necessários tratamentos de longa duração (2 anos ou mais) e avaliação de desfechos, como altura adulta alcançada, para esclarecer.

* Nível de Evidência, + Grau de Recomendação

continua

Quadro 3 - Corticóide inalatório x crescimento e supressão adrenal

(continuação)

Estudo e Análise crítica (*, +)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Allen et al. 1998 ⁶⁹ * - 2b + - B	Estudo prospectivo, duplo cego, pareado, multicêntrico randomizado placebo controlado	325 pré-pubescentes, 4 a 11 anos (meninos) 4 a 9 anos (meninas)	Grupos Fluticasona 100 mcg/dia, grupo Fluticasona 200 mcg/dia e placebo	Não houve diferença significativa (p=0,3) nas medidas de altura, velocidade de crescimento e idade óssea.
Shapiro et al. 1998 ⁷⁰ * - 2b + - B	Estudo randomizado duplo cego vs placebo controlado multicêntrico	178 crianças 4 a 8 anos	Inalação de 0,25 – 0,5 e 1 mg Budesonida, 2 vezes por dia com nebulizador e sistema de ar comprimido	Altura e pesos observados nos 12 meses de tratamento foram semelhantes, sem diferença nas medidas de cortisol basal e do estímulo com ACTH após 12 meses de tratamento comparados com placebo. Apenas 1 paciente apresentou resposta anormal do cortisol após 1 ano de tratamento com alta dose de Budesonida
Efthimiou & Barnes 1998 ⁷¹ * - 4 + - C	Revisão de dados retrospectivos e prospectivos	1240 pacientes 11 estudos	Corticóide inalatório	Doses de corticóide inalatório <400mcg/dia em crianças não têm efeito significativo em ossos e crescimento, na maioria dos asmáticos.
Verberne et al. 1997 ⁷² * - 2b + - B	Estudo randômico duplo cego controlado por 54 semanas	67 crianças 6 a 16 anos	Salmeterol vs Beclometasona por 6 semanas	O crescimento foi 1,4cm menor no grupo em Beclometasona comparado com o grupo em Salmeterol (p=0,001).

* Nível de Evidência, + Grau de Recomendação

continua

Quadro 3 - Corticóide inalatório x crescimento e supressão adrenal

(continuação)

Estudo e Análise crítica (*, +)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Simons et al. 1997 ⁷³ * - 2b + - B	Estudo randomizado, duplo cego, pareado, 1 ano	141 crianças (9,3 ± 2,4 anos)	Comparação de Beclometasone 400 mcg/dia com Salmeterol 100 mcg/dia e placebo	O crescimento foi 3,96 cm/ano com Beclometasone x 5,40 cm/ano (p=0,004) no grupo Salmeterol x 5,04cm/ano no grupo placebo em 1 ano de estudo(p=0,018), mas não houve significativo efeito sobre a altura final (p=0,22).
Silverstein et al. 1997 ⁷⁴ * - 4 + - C	Estudo retrospectivo de corticóide em cidade de Rochester para comparar altura adulta com semelhantes asmáticos, com corticóide e sem corticóide e não asmáticos.	778 crianças 153 com asma	Glicocorticóides inalatórios e orais	A altura adulta dos pacientes com asma ajustados pela altura dos pais não foi estatisticamente significativa se comparada com altura dos não asmáticos. A altura adulta de asmáticos usando corticóides não era significativamente diferente da dos que não usavam corticóide.
Visser et al. 2001 ⁷⁵ * - 2b + - B	Estudo randomizado duplo cego	6 a 10 anos	Fluticasona 1000 mcg/dia diminuindo até 100 mcg/dia ou uso de dose constante de 200 mcg/dia por 1 ano	Não houve superioridade de efeitos clínicos. A altura não diferiu significativamente entre os dois grupos.
Doull et al. 1995 ⁷⁶ * - 2b + - B	Estudo randomizado Duplo cego controlado com placebo por 7 meses	94 crianças 7 a 9 anos	400 mcg/dia de Beclometasone	Ao final de 7 meses crianças com Beclometasone cresceram menos que placebo (2,66 x 3,66 – p<0,0001). Não houve efeito no cortisol urinário.

* Nível de Evidência, + Grau de Recomendação

continua

Quadro 3 - Corticóide inalatório x crescimento e supressão adrenal
(continuação)

Estudo e Análise crítica (*, +)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Allen 1994 ⁷⁷ Quorum: Não preencheu critério de melhor evidência	Meta-análise, efeito do corticóide inalatório e oral no crescimento	95 artigos	Beclometasona inalatório e Prednisona oral	Prednisona oral é associado com altura final significativamente menor (21 artigos de 95). Beclometasona inalada é significativamente associada com atingir estatura normal. Sem evidências de que o uso de Beclometasona em altas doses estar associado com prejuízo de crescimento em longas terapias ou em asma grave.
Price et al. 1997 ⁷⁸ * - 2b + - B	Estudo multicêntrico randomizado por 1 ano	60 pacientes 4 a 10 anos	Fluticasona 100 mcg/dia e Cromoglicato dissódico 20 mg 4xdia	Sem diferença significativa na velocidade de crescimento nem nos níveis de cortisol livre de 24 h. Melhora da disfunção pulmonar no grupo Fluticasona.
Van Bever et al. 1999 ⁷⁹ * - 4 + - C	Estudo de casos retrospectivo em asmáticos tratados com corticóide. x não tratados com corticóides.	85 pacientes 18 a 29 anos	Beclometasona e Budesonida inalatório.	Altura adulta é a mesma nos adultos jovens tratados com corticóides inalatório na infância e os não tratados com corticóides. Houve diferença significativamente entre os 2 grupos para altura adulta menos altura alvo, sugerindo pequeno retardo de crescimento em pacientes que usaram corticóides ou por asma grave.

* Nível de Evidência, + Grau de Recomendação

continua

Quadro 3 - Corticóide inalatório x crescimento e supressão adrenal

(continuação)

Estudo e Análise crítica (*, +)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Doull et al. 1998 ⁸⁰ * - 2b + - B	Estudo duplo cego randomizado placebo controlado por 7 meses e mais 4 de seguimento	52 crianças pré púberes	Beclometaso na 200mcg 2 x dia	Houve supressão do crescimento nas primeiras 6 semanas do início do tratamento. Após as 19 semanas o crescimento foi igual aos não tratados.
Fitzgerald et al 1998 ⁸¹ * - 2b + - B	Duplo cego randomizado, cruzado, 12 semanas de tratamento comparando um corticóide. com outro	34 crianças 5 a 16 anos com asma persistente	Fluticasona 750mcg/dia e Beclometaso na 1500 mcg/dia	Fluticasona 750 é tão efetivo quanto Beclometasona 1500. Velocidade de crescimento foi semelhante. Decréscimo de função adrenal semelhantes, mas pode ser devido aos esteróides usados previamente e da gravidade da doença.
Saha et al. 1997 ⁸² * - 4 + - C	Estudo retrospectivo comparativo, por 5 anos	201 crianças 1 a 11 anos	Beclometaso na ou Budesonida, média de 500mcg/m2	Maior diferença em decréscimo de crescimento ocorreu no 1º ano de tratamento. Não foi dose dependente. Maior tempo de tratamento foi associado com menor crescimento. Quanto mais grave a doença, menor foi o crescimento.
Thomas et al. 1994 ⁸³ * - 4 + - D	Relato de 6 casos com parada de crescimento	6 pacientes 0,5 a 5,3 anos	Beclometaso na 200 a 800 µg/dia	4 pacientes com dose mais alta de Beclometasona(400 a 800 µg/d). Em um dos pacientes houve supressão adrenal (usava 300 µg/d) .

* Nível de Evidência, + Grau de Recomendação

continua

Quadro 3 - Corticóide inalatório x crescimento e supressão adrenal

(continuação)

Estudo e Análise crítica (*, +)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Dunlop et al. 2002 ⁸⁴ * - 4 + - D	Relato de caso Crise hipoglicêmica	21 meses	Nebulização com Budesonida: foi aumentado para 2 mg/dia com 16 meses, após reduzido para 0,5 mg e aumentado 1 mg/dia.	Insuficiência adrenal durante o tratamento com alta dose de nebulização com budesonida. Crescimento caiu do percentil 22 para 3.
Allen 1996 ⁸⁵ * - 4 + - D	Relato de caso hipoglicemia	3,5 anos	Nebulização com Triamcinolona com corticóide oral alternado	Cortisol sérico baixo mostrando persistente supressão adrenal após 5 meses da crise.
Patel et al. 2001 ⁸⁶ * - 4 + - D	Estudo de série de casos com insuficiência adrenal (8 casos) em tratamento com corticóide inalatório	4,5 a 10 anos	Havia 1 caso com dose de corticóide inalatório maior que a convencional.	Hipoglicemia, pouco peso e altura, cortisol sérico baixo, resposta a estímulo com ACTH alterado e metabólitos do cortisol urinário de 24 h baixos.
Grebe et al. 1997 ⁸⁷ * - 3b + - B	Estudo controlado observacional, pareado	21 pacientes 16 anos ou mais	4 a 8 anos de tratamento com Beclometasona	Cortisol urinário de 24 h ($p < 0,08$), e cortisol sérico ($p < 0,005$ em teste com Tetracosactin foram significativamente mais baixos que os dos controles. Medidas de função do eixo HHA (Hipotálamo hipófise adrenal) estão inversamente relacionadas com as doses de Beclometasona. A significância da supressão do eixo como marcador dos efeitos dos corticóides permanece incerta.

* Nível de Evidência, + Grau de Recomendação

continua

Quadro 3 - Corticóide inalatório x crescimento e supressão adrenal

(continuação)

Estudo e Análise crítica (*, +)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Yallouros et al. 1997 ⁸⁸ *- 2b + - B	Duplo cego randomizado (6 semanas e mais 6 semanas, cruzado) em asma grave	34 crianças grupo A: média 7,3 anos; grupo B: 8,8 anos	Grupo A usou Fluticasona; Grupo B, Beclometasona em doses equipotentes	Fluticasona provocou menor supressão adrenal do que beclometasona em doses terapêuticas equivalentes.
Lipworth et al. 1997 ⁸⁹ * - 2b + - B	Estudo randomizado, placebo controlado, duplo cego	8 escolares asmáticos média de 12,1 anos	Fluticasona ou Budesonida 200mcg/dia ou 400mcg/dia, 4 dias	Nenhuma droga produziu supressão em cortisol urinário noturno comparado com placebo, e não houve diferença entre as drogas.
Kannisto et al. 2000 ⁹⁰ * - 2b + - B	Estudo randomizado	75 crianças de 9,5anos em média (entre 5,5 e 14,7)	30 crianças com Fluticasona, 30 com Budesonida, 15 com cromoglicato	Teste de ACTH 0,5mcg revelou leve supressão adrenal em 23% das crianças em uso de doses convencionais de corticóide inalatório. Fluticasona causa menos supressão e retardo de crescimento /ano que Budesonida. Decréscimo de crescimento foi significativo no grupo Budesonida, mas não nos outros grupos.
Broide et al. 1995 ⁹¹ * - 4 + - C	Estudo randomizado, controlado, teste de estímulo da adrenal com baixa dose de ACTH	46 pacientes 30 crianças de 5 a 14 anos, 16 adultos de 18 a 30 anos 33 controles: 15 crianças e 18 adultos	Beclometasona média de 482mcg/dia e Budesonida. 507 mcg/dia por mais de 6 meses	Baixa dose de ACTH (0,5 mcg) estimulou a adrenal: em ¼ dos pacientes tratados com corticóide inalatório em doses habituais houve redução da resposta adrenal.
Zimmerman et al. 1998 ⁹² * - 4 + - D	Relato de casos	2 pacientes- 8 anos e 32 anos	Fluticasona 250mcg/dia e 500mcg/dia	Houve baixo nível de cortisol sérico no teste com ACTH, e diminuição de crescimento.

* Nível de Evidência, + Grau de Recomendação

Avaliando todos os resultados dos estudos em conjunto, em onze estudos não houve efeito do corticóide inalatório sobre o crescimento, e em dez estudos foi observada menor estatura no primeiro ano de uso do corticóide inalatório (1 a 1,5cm). Diferença esta que desapareceu quando os pacientes foram avaliados por longo tempo ou na altura adulta (93). Em nove estudos, nos quais a supressão adrenal foi avaliada, houve alterações no cortisol urinário de 24h, cortisol sérico matinal, menor resposta no teste de estímulo da adrenal com ACTH. Hipoglicemia, alterações de consciência, parada de crescimento e perda de peso também são relatados após suspensão, principalmente quando doses altas de corticóide inalatório haviam sido usadas, embora em alguns estudos (91, 92) tenham ocorrido alterações mesmo com doses convencionais. Os pesquisadores ressaltam que mais estudos são necessários para entender a relevância destes exames e correlacioná-los com dados clínicos. Destaque-se, dentre estas revisões, que, se cortisol sérico for menor ou igual a 10mcg/dl, deveria haver acompanhamento endocrinológico e realização do teste com ACTH para detectar insuficiência adrenal (18,94).

Em estudo de Wickens et al, 2005 (95) , foi visto relação entre obesidade, asma e uso de corticóide inalatório.

3 JUSTIFICATIVA

Estudos apontam para um déficit de 1,1 a 1,5cm na altura e de crianças asmáticas no primeiro ano de uso de corticóide inalatório; porém há resultados controversos por mais tempo de acompanhamento e não há estudos locais. Também há pesquisa apontando para aumento de peso nos asmáticos e dúvidas quanto à possibilidade deste aumento ser devido ao uso de corticóide inalatório.

É necessário tentar elucidar se ocorre efeito deletério do uso prolongado de corticóide inalatório sobre a altura e peso de crianças asmáticas, atendidas na rede pública. Tal informação é de grande importância já que indiscutíveis benefícios no controle da asma são obtidos com a utilização destes fármacos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Verificar o efeito do uso de corticóide inalatório no aumento estatural por um ano, de crianças e adolescentes asmáticos que iniciaram tratamento com corticóide inalatório há mais de um ano.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar o efeito do corticóide inalatório sobre a altura e o aumento estatural de crianças asmáticas, em um ano, e correlacionar com a altura adulta prevista conforme altura dos pais;
- Verificar se há correlação entre o aumento estatural e a dose do corticóide inalatório utilizada em um ano;
- Correlacionar o aumento estatural em um ano com tempo de uso do corticóide inalatório;
- Correlacionar as características de controle da asma com aumento estatural e uso de corticóide inalatório;
- Correlacionar o uso do corticóide inalatório com o peso corporal e Índice de Massa Corporal.

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Realizou-se um estudo de coorte prospectivo, controlado para alturas alvo-parentais, observacional; o fator em estudo foi o efeito do corticóide inalatório em doses terapêuticas para tratamento da asma, em crianças e adolescentes, e o desfecho foi o aumento estatural.

5.2 POPULAÇÃO

Crianças asmáticas de 3 anos ou mais de idade, de ambulatórios da rede pública de Porto Alegre – RS, Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas e Posto de Saúde Municipal IAPI. Estas crianças receberam o tratamento com corticóide inalatório por, no mínimo, um ano, compreendido entre o período de outubro 2002 a outubro de 2004.

5.3 AMOSTRA

Todas as crianças eram asmáticas, com idade mínima de 3 anos, que consultavam no ambulatório de asma do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas e Posto IAPI, atendidas pela rede pública (SUS).

5.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Além do fator principal em estudo e do desfecho, foram incluídas diversas variáveis:

- **Demográficas:** sexo, renda per capita, escolaridade dos pais, número de aposentos na casa;
- **Clínicas:** número de hospitalizações; gravidade da asma; dose usada de corticóide oral, nasal e inalatório; evolução no ano (número de crises, idas à emergência, hospitalizações, número de cursos de corticóide oral no ano seguido); início da asma com crescimento.

5.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Crianças com 3 anos ou mais de idade, com um ano ou mais de tratamento no ambulatório de asma;
- Crianças maiores (adolescentes) deveriam ter iniciado o uso de corticóide com 8 anos de idade ou antes.

5.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Peso de nascimento menor que 2500g, desnutrição (menor ou igual ao escore Z -2), com doenças crônicas (cardíacas, pulmonares, hepáticas, renais, anemia), uso de corticóide oral por mais de sete dias consecutivos em um ano.

5.7 LOGÍSTICA

Como primeiro passo, para inclusão ou não de um paciente era revisado o prontuário para se avaliar o tempo de acompanhamento. A admissão foi consecutiva. As crianças e adolescentes incluídos no estudo tiveram seus prontuários revisados, desde a entrada inicial, no ambulatório de asma. Foram verificados seu peso e altura iniciais, na entrada no serviço, o corticóide inalatório prescrito, o uso de corticóide nasal, a dose, o tempo de uso, o emprego de outras drogas, a frequência de crises de asma e de internações.

A seguir, um mesmo entrevistador conversava com a mãe, o pai ou responsável pela criança e coletava informações sobre dados sociais, renda, escolaridade dos pais, condições de moradia, crises de asma, hospitalizações prévias, idas à emergência.

Toda criança que entrava no estudo tinha seu peso e altura aferidos na mesma balança e estadiômetro, pelas mesmas pessoas (o entrevistador, autor da pesquisa e uma acadêmica de nutrição). As avaliações foram feitas sistematicamente em dois dias por semana no período de atendimento do ambulatório de asma; o pesquisador e coletadores de dados não interferiram no tratamento recomendado à criança.

A estatura foi obtida utilizando-se estadiômetro (marca Seca®), fixado à parede, com

capacidade de dois metros e precisão de 0,1cm, e a medida foi aferida com os participantes descalços, em posição ereta, encostados numa superfície plana vertical, braços pendentes com as mãos espalmadas sobre as coxas, com os calcanhares unidos (figura 1). Após as crianças ingressarem na pesquisa, todas as suas medidas foram aferidas pelas mesmas pessoas. As crianças consultavam com intervalos de 1 a 3 meses.

O peso corporal foi obtido com os participantes descalços, vestindo roupas leves, em uma balança marca Filizola, com capacidade de 150kg e precisão de 100g, aferida pelo Inmetro. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura (m)² e houve comparação com a curva NCHS por idade e sexo.

O perfil antropométrico dos participantes foi obtido segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS); a estatura foi avaliada pelo escore Z (HAZ- altura/idade), que usa a curva NCHS para comparações (36, 37). São considerados baixa estatura, escore -2, correspondente ao percentil 2,5 da curva NCHS. Foi avaliado também o escore Z ,WAZ (peso/idade). No caso da avaliação quanto ao peso, se utilizado escore Z, obesidade era definida quando o escore z fosse maior que +2, e baixo peso, pelo escore Z menor que -2. Quanto à obesidade avaliada pelo IMC para idade e sexo, como em pesquisa NCHS Health E Stats (47), consideramos como sobrepeso aqueles com resultados entre escore Z +1 e +2 e como obesidade aqueles com resultados maiores que o percentil 97,5 ou escore z +2. Também foram feitas análises quanto à velocidade de crescimento no ano acompanhado e comparações entre grupos: púberes e não púberes, bom e mau controle. Foram considerados não púberes os que estavam no estágio 1 de Tanner (38) até o término da pesquisa e púberes os que estavam no estágio 2 ou superior. Foram consideradas como apresentando mau controle da asma as crianças que tiveram mais de duas crises com uso de corticóide oral, no ano acompanhado e aquelas que tiveram que ir à emergência ou necessitaram de

hospitalizações (96,97). As doses dos corticóides inalatórios e nasais foram comparadas da mesma forma, utilizando-se cálculo de relação à potência da Beclometasona. Por exemplo, se usada Fluticasona 200mcg, era avaliada como beclometasona 400mcg, conforme o quadro de potência tópica (4).

Para todos os participantes também foi realizada a determinação do alvo parental, que corresponde à altura que 95% dos filhos de um casal deve atingir na altura adulta (17,18).

Para determinação do alvo parental foram utilizadas as fórmulas:

Meninas:

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

Meninos:

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

Foi determinada a altura alvo parental para a idade de cada paciente na entrada do estudo e no retorno de um ano pelo percentil correspondente ao resultado do cálculo do alvo parental.

A altura dos pais era determinada no mesmo estadiômetro já descrito ou no caso de 38 pais e 2 mães, por medida domiciliar. O familiar que vinha a consulta foi treinado para medir 3 vezes o pai faltante, sendo o valor da altura deste pai, a média destas três medidas.

Os corticóides inalatórios mais usados (98) e também neste estudo foram: Beclometasona, Fluticasona, Budesonida, e os nasais além destes foi: Triancinolona. Foi feita a média diária do corticóide inalatório usado em cada visita considerando a possibilidade de troca de medicação ou mudança de doses e depois, no final, a média diária usada no ano. A adesão ao tratamento foi a referida pelos pais e conferida pela busca de nova medicação fornecida pelo município a cada consulta.

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Aos pais ou responsáveis pelas crianças, lia-se o termo de consentimento e sua participação na pesquisa era por livre vontade. Quando a criança era maior de 7 anos, além do consentimento dos pais, era questionada quanto ao seu desejo ou não de participar. Foi então, assinado o Consentimento Informado. O projeto foi considerado como de risco mínimo. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Presidente Vargas e foi obtido consentimento no Posto de Saúde IAPI.

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados para o cálculo do tamanho da amostra foram baseados em uma amostra piloto de 20 crianças. Buscando uma diferença entre médias, de 1 cm, na altura, com desvio padrão das diferenças de 3cm, alfa 0,05, poder 80%, o tamanho da amostra calculado foi de 71 crianças. Estimando mais 20% para a análise multivariada, tem-se um total de, no mínimo, 86 pacientes. A curva NCHS foi utilizada como população de referência para comparação, e o escore Z foi utilizado como desvio padrão.

As estatísticas utilizadas para descrever as variáveis quantitativas foram a média e o desvio padrão ou a mediana e os percentis, caso a distribuição dos dados não fosse normal. Para descrever as variáveis qualitativas, foram utilizadas as frequências absolutas e relativas. O Teste de Kolmogorov-Sminov foi aplicado para verificar a normalidade dos dados. A comparação com os escores Z relacionados com a altura e a idade e IMC, na entrada do estudo e no retorno, foi realizada através do teste t para amostras pareadas. Quando avaliada também a primeira consulta no serviço, o teste da Análise de Variância para medidas repetidas foi aplicado. A comparação entre os escores Z relacionados com peso para idade foi feita através do teste de Wilcoxon. Para comparar as variáveis quantitativas (diferença de altura em cm, escore Z altura/idade, índice de massa corporal, tempo total de tratamento, etc.) em relação à puberdade, grupos bom e mau controle, uso de corticóide oral, total de

internações (mais ou menos de 5) ou tipo de corticóide usado (beclometasona, budesonida...), foi aplicado o teste t para amostras independentes. Para avaliar as variáveis quantitativas politômicas, a análise de variância (ANOVA) foi aplicada. Na análise do escore Z peso/idade e peso/altura, o teste de Mann-Whitney foi utilizado.

Para verificar associações entre as variáveis qualitativas utilizadas (queda de escore z de 0,15 ou mais), grupo bom e mau controle, puberdade, uso de beclometasona em pó ou não, o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foi aplicado. Como medida de efeito, o Odds Ratio e o intervalo com 95% de confiança foram utilizados. Para avaliar a associação entre o início do tratamento da doença, tempo de uso de corticóides, tempo total de tratamento, renda per capita, escolaridade (em anos de estudo), tempo total de internações ou as doses totais e médias utilizadas pelas crianças em relação ao IMC, escore z altura/idade, peso/idade foi utilizada a correlação de Spearman (quando distribuição assimétrica). Para verificar a associação entre a altura prevista pelos pais e a altura da criança pelos escores Z, o teste da correlação de Pearson (distribuição normal) foi aplicado. A análise de regressão logística foi utilizada para avaliar conjuntamente as associações entre as principais variáveis em estudo na predição de menor crescimento no intuito de obter riscos ajustados e controlar possíveis fatores de confusão. O nível de significância adotado foi de 5%, e as análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 10.0.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saavedra-Delgado AM, Cohen SG. Huang Ti, the Yellow Emperor and the Nei Ching: Antiquity's earliest reference to asthma. *Allergy Proc* 1991.
2. Telles Filho, Pierre d'Almeida. Asma Brônquica. Disponível em: [http://www.asma-bronquica.com.br/medical/historia_da_asma.html]. Acesso em: nov/2004.
3. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Méd.* 2001;344:350-62.
4. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol.* 2002; 28(supl 1), S4, S7.
5. Spahn JD, Covar RA. Weighing the risks of treatment versus nontreatment in pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am.* 2003; 50:677-95.
6. The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) worldwide variation in prevalence of asthma symptoms. *Eur.Resp J.* 1998;12:315-35.
7. Beasley R, Ellwood P, Asher I. Internet Pattern of the Prevalence Pediatric Asthma: The ISAAC Program. *Pediatric Clin N Am.* 2003;50:539-53.
8. Global Initiative of Asthma – Global Burden of Asthma. Disponível em: <http://www.ginasthma.org>. Acesso em: nov/2004.
9. Hetzel JL, Silva LCC, Irion KL, Silva LMC. Asma bronquica. Em : Tarantino AB. *Doenças Pulmonares.* Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2002; 588-9.
10. Chatkin JM, Menna Barreto S, Fonseca N. Trends in asthma mortality in young people in southern Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82:287-92.
11. Fischer GB, Camargos PAM. Paediatrics asthma management in developing countries. *Paed Resp Reviews.* 2002;3:285-90.
12. Fiori R, Fritscher CC, et al. Variação na Prevalência de asma e atopia em um grupo de escolares de Porto Alegre/RS. *J Pneumol.* 2001; 27:237-42

13. Wernecke G. Prevalence of asthma and other childhood allergies in Brazilian schoolchildren. *J Asthma*. 1999; 36:677-90.
14. Amorim AJ, Daneluzzi JC. Prevalência de Asma em Escolares. *J Pediatr (Rio J)*. 2001; 77:197-202.
15. Alia Bazy-Asaad MD. Safety of inhaled corticosteroids in children with asthma. *Curr Opin in Pediatr*. 2001;13:523-7.
16. Camargos PAM, Profeta SC. Tratamento de manutenção da asma persistente à admissão em ambulatório de pneumologia pediátrica. *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79:233-238.
17. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonida or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000; 243(15):1054-63.
18. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:208-20.
19. Shimmer BP, Parker KL. Hormônio Adrenocorticotrópico- Esteróides Adrenocorticais e seus análogos sintéticos, inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. Em: Hardman JG, Limbird LE, editores. Goodman e Gilman.. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10ª ed. Rio de Janeiro. McGraw Hill, Interamericana do Brasil; 2003. Pág 1241-1260
20. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. *Arch Intern Méd*. 1999; 159: 941-955
21. Monteiro A, Marg RJD, Toro AADC, Piedrabuena AE, Morcillo AM. O crescimento de crianças com asma. *J Pneumol*. 2003;29(1):36-42.
22. Allen DB. Growth supression by glicocorticoid therapy. *Endocrinol and Metab Clin North Am*. 1996;25:699-716.
23. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in Asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148: S1-16.
24. Agertoft L, Pedersen S. Bone Mineral density in children with asthma receiving long term treatment budesonide. *Am J Resp Crit Care Med*. 1998;157:178-83.
25. Cumming RG, Mitchell P, Leedu SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med*. 1997; 337: 8-14.
26. Simons FER, Persaud MP, Gillespie CA. Absence of post subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoid. *Lancet*. 1993;342:776-8.
27. Mocelin H, Sant'Anna, CC. Corticoterapia na asma infantil – mitos e fatos (separata) *Sociedade Brasileira de Pediatria – Pneumologia*, 2000 Vol.1, 21 pág
28. Kovalhuk LCS, Rosário NA, Lacerda L, Gabardo J. Avaliação do crescimento linear de crianças asmáticas em uso de corticóides. *Revista Bras Alerg Immunopatol*, 1999;22(2): 41-56.

29. Crowley S, Hindmarsh PC, Matthews DR, Brook CGD. Growth and the growth hormone axis on prepubertal children with asthma. *J Pediatr*. 1995;126:297-303.
30. Zeferino AMB, Barros Filho AA, Bertiol H, Barbieri MA. Acompanhamento do Crescimento. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(1):S23-32.
31. Fortkamp E, Brown MA. Corticosteróides inalatórios e crescimento. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(4):263-74.
32. Sorkness CA. Comparisons of systemic activity and safety among different inhaled corticosteroids. *J Allergy Immunol*. 1998;102:552-64.
33. Wolthers OD, Heuck C. Assesment of the relation between short and intermediate term growth in children with asthma treated with inhaled glicocorticoids. *Allergy*. 2004;59(11):1193-7.
34. Vitolo MR. *Nutrição – da Gestação à Adolescência*. Rio de Janeiro: Richmann e Affonso Editora. 2003.
35. Post CLA, Victora CG, Barros AJD. Entendendo a baixa prevalência de déficit de peso para estatura em crianças brasileiras de baixo nível sócio econômico: correlação entre índices antropométricos. *Cad Saúde Públ*. 2000;16(1):73-82.
36. WHO. World Health Organization. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull WHO* 1986;64: 929-41.
37. Gorstein J, Sullivan K, Yip R, Onis M, Trowbridge F, Fajans P, et al. Issues in the assesment of nutritional status using anthropometry. *Bull WHO* 1994;72(2):273-83.
38. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height velocity, weight velocity and tages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976; 51 170-179
39. Wright CM, Cheetham TD. The strengths and limitations of parental heights as a predictor of attained height. *Arch Dis Child*. 1999;81:257-60.
40. WHO. Obesity: preventing and varaging the global epidemic. Report of a WHO Consulting on Obesity. World Health Organization, Geneva, 1998.
41. Giugliano R, Melo ALP. Diagnóstico de sobrepeso e obesidade em escolares. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(2):129-34.
42. PNSN - Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição. Perfil de crescimento da população brasileira de 0 a 25 anos. Brasília. Secretaria da Política da Saúde, Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição; 1990.
43. Anjos LA, Veiga GV, Castro IRR. Distribuição dos valores de Índice de Massa corporal da população brasileira até 25 anos. *Rev Panamer Salud Publica*. 1998;3:164-73.
44. Sichieri R, Allam VLC. Avaliação do estado nutricional de adolescentes brasileiros através do índice de massa corporal. *J Pediatr (Rio J)*. 1996;72:80-4.

45. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1-6.
46. Sigulem DM, Devincenzi UM, Lessa AC. Diagnostico do Estado Nutricional da Criança e do Adolescente. *J Pediatr (Rio J)* 2000; 76(supl 3):S275-84.
47. NCHS. Health E Stats. Prevalence of overweight among children and adolescents NHANES 1999-2002. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/overwgt99.htm>. Acesso em: dezembro, 2004.
48. Guimarães LV, Latorre MRDO, Barros MBA. Fatores de risco para ocorrência de déficit estatural em pré-escolares. *Cad Saúde Públ*. 1999;15(3):605-15.
49. Amigo H, Bustos P, Radrigan ME. Is there a relation between parent's short height and their children's? *Revista Médica do Chile*. 1997;125:863-68.
50. Aerts D. Estudo do estado nutricional das crianças de Porto Alegre - uma contribuição ao entendimento do processo de desnutrição. Porto Alegre. UFRGS. Dissertação de Mestrado, 1992.
51. Aerts D, Drachler ML, Giugliani ER. Determinantes de atraso de crescimento no sul do Brasil. *Cad Saúde Públ*. 2004;20(5):1182-90.
52. Motta MEFA, Silva GAP. Desnutrição e obesidade em crianças-delineamento do perfil de comunidade de baixa renda. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(4):288-93.
53. Balfour-Lynn L. Growth and Childhood Asthma. *Arch Dis Child*. 1986;61:1049-55.
54. Grumach AS, Carneiro-Sampaio MMS, Lima JL, Regis MJC, Marcondes E. Curva de crecimiento en niños asmaticos. *Allergol Immunopathol*.1985;13:221-8
55. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long term treatment with inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med*.1994;88:373-81.
56. Inoue T, Doi S, Takamata I, Murayana N, Kameda M, Toyoshima K. Effect of long term treatment with inhaled beclomethasone dipropionate on growth of asthmatic children. *J Asthma*. 1999;36:159-64.
57. Norjavara E, Gerhardsson de Verdier M, Lindmar KB. Altura Adulta em Mulheres com Asma na Infância. *Pharmaco Epidemiol* 2001; 10(2):121.
58. Norjavara E, Verdier MG, Lindmark B. Reduced height in swedish man with asthma in the age of conscription for military service. *J Pediatr*. 2000;137:25-9.
59. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:452-7.
60. Arend EE, Fischer GB, Mocelin H, Medeiros L. Corticóide inalatório: efeitos no crescimento e na supressão adrenal. *J Bras Pneumol*. 2005; 31(4):341-9

61. Centro Oxford de Medicina baseada em Evidências. Disponível em: <http://www.cebm.net/background.asp>. Fonte Phillips et al (2001). Acesso setembro, 2003.
62. Moher D, Cook DJ, Eastwood, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the Quorum statement – Lancet. 1999;354:1896-900.
63. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long term treatment with inhaled Budesonida on adult height in children with asthma. N Engl J Med. 2000;343:1064-9.
64. Benedictis FM, Teper A, Green RJ, Boner AL, Williams L, Medley H, et al. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth. Arch Pediatr Adolesc Med 2001;155:1248-54.
65. Visser MJ, Aalderen WMC, Elliott BM, Odink RJ, Brand PLP. Short term growth in asthmatic children using fluticasone propionate. Chest. 1998;113:584-86.
66. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. Eur Respir J. 1999;13:87-94.
67. Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme F. The effect of inhaled steroids on linear growth of children asthma: a meta-analysis. Cochrane Review In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: update Software. Disponível em: <http://cochrane.bireme...> Acesso em: 09/07/03.
68. Skoner DP, Szeffler SJ, Welch M, Bowen KW, Rivera MC, Smith JA. Longitudinal growth in infants and young children treated with Budesonida inhalation suspension for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2000;105: 259-68.
69. Allen DB, Bronsky EA, La Force CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML, et al. Growth in asthmatic children treated with fluticonasone propionate. J Pediatr. 1998; 132:472-7.
70. Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Rivera MC, Bowen KW, Smith JA. Efficacy and safety of Budesonida inhalation suspension in young children with inhaled steroid dependent, persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 1998;102:789-96.
71. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. Eur Respir J 1998; 11:1167-77.
72. Verbene AAPH, Frost C, Roorda RJ, Laag H, Kerrebijn KF. The Dutch pediatric asthma study group. One year treatment with salmeterol compared with Beclometasone in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:688-95.
73. Simons FER, The Canadian Beclomethasone Dipropionate. Salmeterol xinafoate study group. A comparison of beclomethasone, salmeterol and placebo in children with asthma. N Engl J Med. 1997;337:1659-65.
74. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson TMS, Zimmermann D, Li JTC, et al. Attained adult height after childhood asthma: effect of glicocorticoid therapy – J Allergy Clin Immunol. 1997; 99:466-74.

75. Visser MJ, Pastma DS, Arends LR, Vries TW, Duiverman EJ, Brand PLP. One year treatment with different dosing schedules of fluticasone propionate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2073-77.
76. Doull IJM, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of pre pubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151:1715-9.
77. Allen DB, Muller M, Muller B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:967-76.
78. Price JF, Russell G, Hindmarsch PC, Weller P, Heaf DP, Williams J. Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24:178-86.
79. Van Bever PH, Desager KN, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju MVL. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr Pulmonol.* 1999;27:369-75.
80. Doull IJM, Campbell MJ, Holgate ST. Duration of growth suppressive effects of regular inhaler corticosteroids. *Arch Dis Child.* 1998;78:172-3.
81. Fitzgerald D, Asperen PV, Mellis C, Honner M, Smith L, Ambler G. Fluticasone Propionate 750mcg/day versus Beclomethasone dipropionate 1500mcg/day: comparison of efficacy and adrenal function in paediatric asthma. *Thorax.* 1998;53:656-61.
82. Saha MT, Laippala P, Lenko HL. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatr.* 1997;86:138-42.
83. Thomas BC, Stanhope R, Grant DB. Impaired growth in children with asthma during treatment with conventional doses of inhaled corticosteroids. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 196-9.
84. Dunlop KA, Carson DJ, Schields MD. Hypoglycemia due to adrenal suppression secondary to high dose nebulized corticosteroid. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:85-6.
85. Allen DB. Hypoglycemia and cortisol deficiency associated with low dose corticosteroid therapy for asthma. *Pediatrics.* 1996;97:921-4.
86. Patel L, Wales JK, Kibirige MS, Massarano AA, Couriel JM, Clayton PE. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. *Arch Dis Child.* 2001;85: 330-4.
87. Grebe SKG, Feek CM, Durhan JA, Kijahovic M, Cooke RR. Inhaled beclometasone dipropionate suppresses the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in a dose dependent manner. *Clinical Endocrinology.* 1997;47:297-304.
88. Yiallourous KP, Milner DA, Conway E, Honour JW. Adrenal function and high dose inhaled corticosteroids for asthma. *Arch Dis Child.* 1997;76:405-10.

89. Lipworth BJ, Clark DJ, Mc Farlane IC. Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of Fluticasone Dipropionate and Budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children. *Thorax*. 1997;52:686-9.
90. Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R. Adrenal Suppression Evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:652-7.
91. Broide J, Soferman R, Kivity S, Golander A, Dickstein G, Spirer Z, et al. Low-dose Adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:1243-6.
92. Zimmermann B, Gold M, Wherrett D, Hanna AK. Adrenal suppression in two patients with asthma treated with low doses of the inhaled steroid fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:425-6.
93. Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Chest*. 2003; 124(6): 2329-40
94. Allen DB. Inhaled steroids for children: effects on growth, bone and adrenal function. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2005; 34: 555-564
95. Wickens K, Barry D, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, et al. Obesity and asthma in 11-12 years old New Zealand children in 1989 and 2000. *Thorax*. 2005;60:7-12
96. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al. GOAL investigators Group. Can guideline-defined Asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170: 836-44.
97. Guidelines for the diagnosis and management of Asthma. National Health Lung and Blood institutes. Disponível em: www.nhlbi.nih.gov/health/prof/lung/asthma/practgde/practgde.pdf. Acesso em: junho, 2005.
98. Hubner M, Pharm B, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamic of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2005;25: 469-488

**9 ARTIGO: CORTICOSTERÓIDES INALATÓRIOS E
CRESCIMENTO EM CRIANÇAS ASMÁTICAS
ATENDIDAS EM AMBULATÓRIOS DA REDE
PÚBLICA EM PORTO ALEGRE – RS, BRASIL**

**CORTICOSTERÓIDES INALATÓRIOS E CRESCIMENTO EM CRIANÇAS
ASMÁTICAS ATENDIDAS EM AMBULATÓRIOS DA REDE PÚBLICA EM PORTO
ALEGRE – RS, BRASIL**

**Inhaled corticosteroid treatment and growth in asthmatic children of the outpatient health
system of Porto Alegre – RS, Brazil**

Elisete E. Arend – Mestranda em Ciências Médicas – Pediatria – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. elisette@hotmail.com. (Autor principal)

Gilberto B. Fischer – Doutor e Professor Titular de Pediatria da Fundação Federal Ciências Médicas, Responsável pela Disciplina de Doenças Respiratórias do PPG de Pediatria UFRGS e chefe do ambulatório de atendimento ao asmático do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas de Porto Alegre. gbudef@terra.com.br (Orientador)

Márcio Debiasi – Acadêmico de Medicina – Fundação Federal de Ciências Médicas do Rio Grande do Sul, bolsista da FAPERGS. marciomed@brturbo.com.br (Co-Autor)

Helena Schmid - Pós-doutorado (University of Michigan), Doutora em Clínica Médica USP endocrinologista, professora titular da Faculdade Federal de Ciências Médicas e Clínica Médica UFRGS. hschmid@terra.com.br (Co-orientador)

Todos têm currículo na plataforma Lattes exceto acadêmico Márcio Debiasi

Conflito de interesse: nada a declarar

Um bolsista, o acadêmico Marcio Debiasi, pela FAPERGS

Programa de Pós-Graduação de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital Presidente Vargas, Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas do Rio Grande do Sul

Para contato: Elisete E. Arend Av. Nações Unidas 2390 sala 303 Novo Hamburgo RS CEP 93320-020 e-mail: elisette@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Verificar o efeito do uso de corticosteróide inalatório (CI) no aumento estatural e ponderal de crianças asmáticas tratadas em regime ambulatorial.

Métodos: Foi realizado um estudo de coorte prospectivo de 1 ano, no qual foram avaliadas quanto ao escore z altura/idade, peso/idade e Índice de Massa corporal (IMC), 124 crianças asmáticas com 3 a 16 anos de idade, as quais haviam recebido prescrição para uso de CI a pelo menos 12 meses. Os critérios de exclusão foram: peso de nascimento menor que 2.500g, desnutrição, doenças crônicas e uso de corticóide sistêmico por mais de 7 dias consecutivos.

Resultados: A média dos escores Z altura/idade inicial e final foram respectivamente de $0,06 \pm 1,2$ e $0,01 \pm 1,2$, (IC 95%: -0,05 a 0,11), $p=0,199$ e Z peso/idade inicial e final $0,6 \pm 1,5$ e $0,5 \pm 1,5$, (IC 95%: -1,84 a 6,6), $p=0,808$; valores que não diferiram significativamente. Quando estratificados em grupos bem e mal controlados da asma, púberes e não púberes, também não houve perda estatural. Um grupo de pacientes ($n=15$), que usou beclometasona em pó cresceu menos quando avaliado pelo escore Z (OR ajustado 4,39 IC 95%: 1,25-15,48, $p=0,021$); no entanto, quando relacionados os valores médios das alturas deste grupo, no ano avaliado, com os valores médios das alturas alvo parentais, a diferença não ocorreu ($p=0,267$).

Conclusão: Em relação às curvas NCHS (*National Center for Health Statistics*), não houve prejuízo estatural e do IMC em crianças que utilizaram corticosteróide inalatório nas doses preconizadas para prevenir asma, por mais de 1 ano. As alturas das crianças avaliadas seguiram a tendência descrita para as populações normais, ou seja, alturas maiores do que as previstas considerando as alturas parentais.

Palavras-chave: Corticosteróides, asma, crescimento, criança, adolescente

ABSTRACT

Objective: The goal was to verify if the use of inhaled corticosteroids had a detrimental effect on the growth and weight of asthmatic children treated in an outpatient regimen.

Methods: It was a prospective cohort study with 124 asthmatic children, aged 3 to 16 years of age, which had received prescription with inhaled corticosteroids for a minimum of one year. They were available of Z score height/age (HAZ), weight/age (WAZ) and BMI (Body Mass Index). Children with low birth weight (<2.5 kg), malnutrition, chronic diseases other than asthma or use of systemic corticosteroids for more than 7 consecutive days were excluded.

Results: The mean Z scores of initial and final height/age were similar, respectively, 0.06 ± 1.2 and 0.01 ± 1.2 ; IC 95%: (-0.05 a 0.11), $p = 0.199$, as well as the mean scores of initial and final weight/age 0.6 ± 1.5 e 0.5 ± 1.5 ; IC 95%: (-1.84 a 6.6) , $p = 0.808$. When patients were stratified into well controlled asthma and uncontrolled asthma, with and without pubertal development, the differences between initial and final age-height Z were still non-significant. Children who used beclometasone as a dry powder inhaler, grew less by Z score; adjusted OR 4.39; IC 95%:(1.25-15.48) $p = 0.021$, but analysis which considered the target parental stature showed that the expected growth was similar to the stature achieved in that group ($p = 0.267$).

Conclusions: In comparison with NCHS tables, during 1 year of follow up, there was no decrease in the growth and no increase in the weight of children who received corticosteroids for preventing asthma, for more than one year. The statures achieved by asthmatic children on continuous treatment with inhaled steroids showed the same tendencies as normal children, that is, they reached higher statures than those predicted, according to their parental target.

Key words: Adrenal cortex hormones, asthma, growth, child, adolescent

INTRODUÇÃO

O corticóide inalatório (CI) tem sido empregado com sucesso¹ há mais de duas décadas, na prevenção de asma *persistente moderada e grave*², pois com seu uso há menor taxa de hospitalização, menor número de visitas à emergência, menor uso de corticóide oral, menor uso de broncodilatadores e menor frequência de sintomas¹. No entanto, efeitos adversos relacionados ao seu uso são descritos, na dependência das doses empregadas, da duração do tratamento, do modo de aplicação, e na forma de suspensão, abrupta ou gradativa^{2,3}.

Toda doença crônica, incluindo asma, pode afetar o crescimento^{4, 5}. Numa revisão,⁴ início precoce da asma, gravidade da doença, hipoxemia, anorexia crônica, uso de corticóide e baixo nível sócio-econômico são apontados como possíveis responsáveis por retardo de crescimento.

Vários estudos foram conduzidos para verificar o efeito do corticóide inalatório sobre o crescimento⁶. Um deles⁷ evidenciou baixa estatura em crianças com asma e rinite, associado com peso de nascimento menor que 2500g e tempo prolongado da doença e não com uso de corticóides; outros mostraram associação de retardo do crescimento com uso corticóide oral⁸, tipo de CI e método de aplicação (no primeiro ano de uso)⁹ e doses altas¹⁰ de CI.

Quanto aos possíveis fatores de risco para déficit estatural, em crianças consideradas normais, são descritos: baixa escolaridade materna, renda per capita menor ou igual a 0,50 salários mínimos, baixa estatura da mãe e do pai, baixo comprimento e peso ao nascer^{11,12,13,14}.

O presente estudo foi realizado com a tentativa de elucidar a influência do CI sobre o aumento estatural e ponderal de crianças asmáticas em tratamento crônico, atendidas em dois ambulatórios da rede pública de Porto Alegre, RS, Brasil, onde a medicação é fornecida

gratuitamente.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo, sendo o fator em estudo o efeito do uso de CI em crianças e adolescentes asmáticos e os desfechos, os aumentos estatural e ponderal. No período de outubro/2002 a outubro/2003, foram convidadas a participar do estudo, consecutivamente, todas as crianças e adolescentes asmáticos que consultavam no ambulatório de asma do Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas e no Posto IAPI, da rede pública municipal de Porto Alegre, que preenchiam os critérios de inclusão: 3 a 16 anos de idade, um ano ou mais de início de tratamento com CI no ambulatório. Quanto ao uso de CI prévio a entrada no estudo, as crianças com menos de 9 anos deveriam ter iniciado o uso no mínimo 1 ano antes e as com 9 ou mais deveriam ter utilizado-o por 2 anos ou mais. Foram excluídas do estudo os pacientes com peso de nascimento < 2500g, desnutrição (peso/idade \leq ao escore z -2), com outras doenças crônicas e uso de corticóide oral (CO) contínuo. Os pacientes incluídos no estudo tiveram seus prontuários revisados desde a entrada inicial no ambulatório, quando foram verificados, sua altura inicial e seu peso, o CI prescrito, o uso de corticóide nasal, a dose, o tempo de uso, o uso de outras drogas e o número de crises de asma. Na entrada do estudo, foi entrevistado um responsável, para coleta de dados sociais: renda, escolaridade dos pais, condições de moradia; dados clínicos: número de crises de asma, hospitalizações prévias, idas à emergência, doenças, e uso de corticóide em cada reconsulta. As crianças consultavam com intervalo de 1 a 3 meses. As questões foram aplicadas por três entrevistadores previamente treinados para manter a uniformidade das informações. Para avaliar a fase puberal, foi usada a classificação de Tanner¹⁵. A adesão ao tratamento era avaliada pela verificação dos frascos de corticóides utilizados. Toda criança que entrava no

estudo tinha a altura aferida no mesmo estadiômetro (do tipo Seca, fixado à parede com precisão de 0,1 cm, figura 1), pelas mesmas pessoas (o entrevistador, autor da pesquisa e uma acadêmica de nutrição). A altura foi aferida com os participantes descalços, em posição ereta, encostados numa superfície plana vertical, com os calcanhares unidos. O peso corporal era avaliado na mesma balança (Filizola) e na mesma ocasião que a altura. O perfil antropométrico dos participantes foi obtido segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁶, sendo variações do normal estabelecidas por comparação com a curva NCHS, valores dos escores Z e alturas alvo parentais. Quanto aos escores Z para altura e peso (respectivamente HAZ altura/idade e WAZ peso/idade) foram considerados baixa estatura escore $Z < -2$, sobrepeso, escore Z para o IMC entre +1 e +2 e como obesidade escore Z para o IMC $> +2$. O IMC {peso (kg)/altura (m²)}, foi comparado com as curvas NCHS, considerando a idade e sexo dos participantes. Foi realizada também, a determinação do alvo parental, que corresponde à altura que 95% dos filhos de um casal deve atingir na altura adulta^{17,18}. Para determinação do alvo parental foram utilizadas as fórmulas:

Meninas:

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

Meninos:

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

Esta altura alvo parental obtida para cada paciente foi utilizada para encontrar, na curva NCHS, para cada paciente, o valor correspondente à idade atual, no percentil da altura alvo-parental. A altura dos pais era determinada no mesmo estadiômetro já descrito ou no caso de 38 pais e 2 mães, por medida domiciliar. O familiar que vinha a consulta foi treinado para medir 3 vezes o pai faltante, sendo o valor da altura deste pai a média destas três medidas.

Foram consideradas mal controladas da asma as crianças que apresentaram de duas a mais crises com necessidade de CO no ano acompanhado, ou tiveram que ir à emergência ou

as que necessitaram hospitalização¹⁹. As doses dos CI e nasais foram comparadas da mesma forma e feito o cálculo relacionando-as à potência tópica da Beclometasona. Por exemplo, se foi usada Fluticasona 200µg/dia, era definida como Beclometasona 400µg/dia , usando o quadro da potência tópica do Consenso de Asma². Os corticóides inalatórios usados neste estudo foram: Beclometasona (250 µg/jato) , Fluticasona (50 µg/jato), Budesonida (50µg/jato), e os nasais além destes: Triancinolona. A adesão ao tratamento foi a referida pelos pais e conferida pela busca de nova medicação fornecida pelo município. Foi feita a média da dose de corticóide inalatório usado em cada visita considerando a possibilidade de troca de medicação ou mudança de doses e, no final, a média diária usada no ano.

Considerações Éticas

O protocolo foi considerado de risco mínimo. Para definição da participação das crianças no estudo, o consentimento informado era lido aos pais ou responsáveis, explicado e assinado. Houve concordância na participação em 98,6% dos casos. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e pesquisa do Hospital Presidente Vargas e houve a anuência do Posto IAPI.

Análise Estatística

O tamanho da amostra foi calculado a fim de que pudesse ser detectada uma diferença de 1 cm entre as médias de altura, com desvio padrão das diferenças de 3cm, alfa de 0,05, poder de 80%, 71 crianças , estimando-se mais 20% para a análise multivariada: total de, no mínimo, 86 pacientes. As variáveis quantitativas descritas foram a média e o desvio padrão ou a mediana e os percentis. Para descrever as variáveis qualitativas foram utilizadas as frequências absolutas e relativas. O Teste de Kolmogorov-Sminov foi aplicado para verificar a normalidade dos dados. A comparação com os escores Z relacionados com a altura/idade, na

entrada do estudo e no retorno, foi realizada através do teste t para amostras pareadas. Quando avaliada também a primeira consulta no serviço, o teste da Análise de Variância para medidas repetidas foi aplicado. Para comparar as variáveis quantitativas, dicotômicas, o teste t para amostras independentes foi aplicado e, para avaliar as variáveis quantitativas politômicas, a análise de Variância (ANOVA) foi aplicada. Para verificar as associações entre as variáveis dicotômicas foi aplicado o teste Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. Para verificar associações entre variáveis quantitativas foram usadas as correlações de Pearson (distribuição normal) e de Spearman (distribuição assimétrica). Para verificar a associação entre a altura prevista pelos pais e a altura da criança pelos escores z, o teste da correlação de Pearson foi aplicado. A Análise de Regressão logística foi utilizada para avaliar conjuntamente as associações entre as principais variáveis em estudo na predição do crescimento (queda do escore z) no intuito de obterem-se riscos ajustados e controlarem-se possíveis fatores de confusão. O nível de significância adotado foi de 5%, e as análises foram realizadas no programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 10.0.

RESULTADOS

Cento e quarenta pacientes participaram do estudo. Destes, 124 foram seguidos por um ano (88,5%). Foram consideradas perdas os pacientes dos quais não se conseguiu medir a altura após um ano de acompanhamento, por não terem retornado e as crianças que não apresentaram adesão ao tratamento, identificada porque os frascos de CI não necessitaram renovação em mais de uma visita. Houve 16 perdas: entre estas, em 15 casos para os quais foi possível um contato telefônico com os responsáveis, houve referência a não comparecimento porque os pacientes estavam assintomáticos; em 1 caso, o paciente foi retirado do estudo porque a adesão ao tratamento foi inadequada.

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

Avaliados os valores das alturas dos pacientes em conjunto, na data da primeira visita do estudo, foi observado que a altura obtida foi superior à altura alvo-parental ($p < 0.001$) e que foi similar ao percentil 50 da curva NCHS (tabela 2). A análise do escore Z altura/idade (HAZ) mostrou valor médio de $0,04 \pm 1,14$, quando da entrada no ambulatório, similar à de $0,06 \pm 1.20$ na data da primeira visita do estudo ($p = 0.800$).

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

O aumento estatural foi decorrente do aumento da idade, uma vez que o escore Z altura/idade não foi significativamente diferente entre as duas avaliações, basal e após 1 ano ($p = 0,199$). Quando classificados quanto à altura vs idade e conforme o NCHS, na entrada, as crianças com escore $Z \leq -2$, portanto baixas, foram 3 (2,4%) e no retorno de 1 ano foram 5

(4,0%). Estes valores não diferem significativamente, ou seja, não houve mudança em um ano, na distribuição para crianças baixas ($p=0,5$).

O escore Z altura/idade, tanto no dia da consulta da entrada no estudo como após 1 ano, mostrou correlação com os respectivos escores z esperados na idade adulta, conforme as alturas alvo parentais, mostrando que as crianças/adolescentes do estudo cresceram proporcionalmente ao seu potencial genético, apesar do uso de corticóides (figura 2). Nos grupos bem e mal controlados também houve esta correlação, ou seja, a medicação não interferiu significativamente no crescimento (figura 3).

A possibilidade de correlação entre a dose de CI com o escore Z para altura também foi avaliada: não houve correlação dos escores Z tanto com as doses totais de CI e nasal administrados ($r=-0,08$; $p=0,4$), bem como com as doses totais de corticóide administrado por via oral ($r= 0,02$; $p=0,84$).

Quando separados em grupos “púberes e não púberes” e “mal e bem controlados”, e “sexo feminino e masculino”, não houve diferença significativa no ganho de altura.

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

Quanto à variação do IMC, no período, houve aumento do mesmo, significativo, tanto em púberes ($p=0,026$), não púberes ($p<0,001$), bom ($p=0,001$) ou mau controle ($p=0,013$), uso de beclometasona em pó ($p=0,023$) ou outro tipo de corticóide ($p<0,001$). Este aumento, no

entanto, está provavelmente relacionado ao aumento da idade, uma vez que o número de crianças com escores Z desviados não diferiram da entrada para o final do estudo e o escore Z para o peso/idade também não foi significativamente diferente (Z inicial = $0,6 \pm 1,5$; Z final = $0,5 \pm 1,5$; IC 95%: -1,84 a 6,6 $p=0,808$).

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

Por outro lado, os escores Z para altura/idade das crianças/adolescentes dos diferentes grupos, na entrada do estudo e após 1 ano, também foram similares entre si, com exceção do grupo que utilizou beclometasona em pó, o qual apresentou diminuição significativa deste escore Z, no retorno (Z inicial= $0,17 \pm 1,26$; Z final: $0,00 \pm 1,16$; IC 0,05 – 0,29; $p=0,010$). Quando relacionados os valores médios das alturas deste grupo, no ano avaliado, com os valores médios das alturas alvo parentais, a diferença não ocorreu ($p=0,267$). Na figura nº 4 (B), observa-se que valores menores para o intervalo de confiança de 95% das diferenças médias das alturas reais tenderam a ocorrer entre as crianças que usaram a beclometasona em pó.

Quando foi realizada análise multivariada com as variáveis preditivas de menor crescimento no ano avaliado, o qual foi definido como queda de pelo menos 0,15 do escore Z, houve significância do OR ajustado 4,39 (IC95%:1,25-15,48), $p=0,021$ para o uso de beclometasona em pó seco, embora o intervalo de confiança seja grande (tabela 4).

DISCUSSÃO

Há resultados conflitantes nas pesquisas relativas ao crescimento de asmáticos em uso de corticoterapia^{4,10,20-21}. Estudos de intervenção, como ensaios clínicos randomizados, são os mais indicados para estabelecer causa-efeito. No entanto, são estudos com limitação ética, pois, no caso da asma, os benefícios decorrentes do uso de CI são inquestionáveis⁴.

No presente estudo, 124 pacientes, que usavam CI e que foram acompanhados por 1 ano, apresentaram crescimento ou estatura final similar ao que ocorre com indivíduos da mesma faixa etária²². Os achados estão em acordo com vários estudos que utilizam CI por longo prazo^{20,21,23}. Da mesma forma, Allen DB et al., 1994⁸, em uma meta-análise com 810 asmáticos tratados com CO ou CI, mostrou correlação de déficit de crescimento somente com uso de CO. Mc Cowan et al.¹⁰, 1998, entretanto, mostraram menor crescimento quando doses altas de CI foram utilizadas.

Foi observado no presente estudo, aumento de estatura de 5,9 cm/ano, valor idêntico ao encontrado no estudo de Agertoft e Pedersen²⁰, para pacientes de faixa etária similar e que usavam CI (budesonida) por 9,2 anos. Também no presente estudo, conforme ocorreu no de Kovalhuk et al.²⁴, não houve retardo de crescimento com asma mal controlada, tempo de uso de CI ou doses, escolaridade dos pais e renda familiar, embora outros estudos mostraram menor ganho estatural relacionado à gravidade da asma.²¹

Segundo Luo ZC et al.²⁰, 95% da população atinge sua altura adulta dentro dos 9 cm acima ou abaixo da altura prevista pelos pais. Quando comparados os dados do presente estudo, no que se refere às alturas das crianças e adolescentes com a altura adulta prevista pela altura dos pais (alvo parental), observou-se, da mesma forma, que os CI não provocaram prejuízo de crescimento, o que está em acordo com o estudo de Agertof e Pedersen²⁰. Por outro lado, tanto na primeira visita, como no retorno de 1 ano, a média das alturas das

crianças que participaram deste estudo foi superior à prevista conforme a altura parental, seguindo uma tendência que vem sendo relatada para muitas populações no mundo inteiro e que, aparentemente, reflete melhores condições sócio-econômicas destas populações quando comparadas às de seus parentes de apenas uma geração anterior^{25,26}. Assim, pode-se dizer que não só não está havendo prejuízo nas alturas das crianças avaliadas, com mais de um ano de uso de CI, mas sim que elas estão seguindo a tendência em apresentar estatura média maior que a dos pais além de crescerem relativamente ao seu potencial genético (quando foi verificada a possibilidade de correlação entre os escores Z (HAZ) e a altura dos pais, observou-se uma correlação positiva).

É interessante observar que no presente estudo, a análise multivariada mostrou que os pacientes em uso de beclometasona em pó apresentaram menor aumento estatural em 1 ano. Deve ser salientado que o projeto não foi delineado para avaliar o efeito de diferentes tipos de corticóides logo, o tamanho da amostra também não foi calculado com este objetivo, o que fica evidente ao se verificar o amplo intervalo de confiança. Outros estudos encontraram influência do uso de CI em pó no crescimento²⁷ e supressão adrenal²⁸. Em meta-análise de Sharek PJ et al⁹, 2000, foi observado um prejuízo de 1,54 cm no crescimento no 1º ano de uso nos que usaram beclometasona em pó. Ainda que a amostra do presente estudo em relação ao uso de diferentes tipos de CI seja pequena, os achados apresentam tendência similar aos estudos acima referidos. É provável que a bioavaliabilidade oral, a absorção sistêmica e o metabolismo hepático dos CI em pó contribuam para um efeito potencial sistêmico²⁹. Tendo em vista que os corticosteróides inalatórios são apresentados em preparações com diferentes bioavaliabilidades orais e sistêmicas, seria possível encontrar diferenças provocadas no crescimento quando doses similares quanto a potência anti-inflamatória fossem oferecidas a uma criança, mas com diferenças na forma pela qual o produto é apresentado (por exemplo, pó ou aerossol)³⁰. O fato de que foi necessário fazer

análises com diferentes doses e formulações de corticóide inalatório é uma limitação do presente estudo. Entretanto, a literatura tem usado esta estimativa, assim como tem encontrado resultados semelhantes, no caso dos mais usados, Budesonida e Beclometasona.

Embora também não fosse o objetivo primário deste estudo avaliar o efeito do uso de corticosteróides sobre o índice de massa corporal, não foi observado no presente estudo, diferentemente do encontrado por outros autores³¹, aumento significativo do escore z após 1 ano, sugerindo que o efeito sistêmico dos CI não tenha sido importante.

CONCLUSÃO

Este estudo de seguimento de crianças asmáticas, em uso de CI, não demonstrou prejuízo no ganho de altura após 1 ano de acompanhamento, mas sim crescimento médio superior que o previsto em relação às alturas alvo-parentais, tendência que tem sido descrita para crianças normais dos países de primeiro mundo. Os valores de altura observados reforçam a idéia da ausência de influência negativa do tratamento com CI sobre a altura adulta final, embora para que se defina melhor esta possibilidade, haveria necessidade de acompanhar os pacientes do estudo por um período maior, ou seja, até a idade adulta. A observação de um peso/idade similar no retorno de 1 ano também sugere pouco ou nenhum efeito sistêmico relacionado ao uso dos CI. Não se pode afastar, por outro lado, a possibilidade de que a adesão ao tratamento não tenha sido adequada. Além disso, no presente estudo foi observada uma tendência para menor crescimento com o uso de beclometasona em pó. A realização de novos estudos com número maior de pacientes utilizando esta apresentação de CI é necessária para confirmar tal tendência.

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonida or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000; 343:1054-63.
02. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol.* 2002;28:S10.
03. Allen DB. Inhaled Steroids for children: effects on growth, bone and adrenal function. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005; 34:555-564.
04. Monteiro Antonio MARG, Ribeiro JD, Toro AADC, Pidrabuena AE, Morcillo AM. O crescimento de crianças com asma. *J Pneumol.* 2003;29:36-42.
05. Balfour-Lynn L. Growth and Childhood Asthma. *Arch Dis Child.* 1986;61:1049-55.
06. Fortkamp E, Brown MA. Corticosteróides inalatórios e crescimento. *J Pediatr (Rio J).* 2000;76(4):263-74.
07. Sant'Anna CA, Sole D, Naspitz CK. Short stature in children with respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996;7:187-92.
08. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids in growth. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93:967-76.
09. Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme F. The effect of inhaled steroids on linear growth of children asthma: a meta-analysis. *Cochrane Review In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003.* Oxford: update Software. Disponível em: [http//cochrane.bireme...](http://cochrane.bireme...) Acesso em: 09/07/03.
10. Mc Cowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW et al. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ.* 1998; 316:668-72.
11. Guimarães LV, Latorre MRDO, Barros MBA. Fatores de risco para ocorrência de déficit estatural em pré – escolares – *Cad. Saúde Públ.* 1999;15:605-15.
12. Amigo H, Bustos P, Radrigan ME. Is there a relation between parent's short height and their children's? *Revista Médica do Chile.* 1997;125:863-68.
13. PNSN - Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição. Perfil de Crescimento da População Brasileira de 0-25 anos. Brasília. Secretaria de Política da Saúde. Inst. Nacional de Alim. e Nutrição. 1990
14. Aerts D, Drachler ML, Giugliani ER. Determinantes de atraso de crescimento no sul do Brasil *Cad. Saúde Públ.* 2004; 20:1182-1190.

15. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height velocity, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976; 51: 170-179
16. Gorstein J, Sullivan K, Yip R, Onis M, Trowbridge F, Fajans P, Clugston G. Issues in the assessment of nutritional status using anthropometry. *Bulletin of The World Health Organization* 1994; 72: 273-283
17. Zeferino AMB, Barros Filho AA, Bertiol H, Barbieri MA. Acompanhamento do Crescimento. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(1):S23-32.
18. Tanner JM. The use and abuse of growth standards. In: Falkner F, Tanner JM, editores. *Human Growth*, vol.3. 2ª ed. New York: Plenum 1986. p.95-112
19. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al . Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836-44.
20. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med*.2000;343:1064-9.
21. Van Bever HP, Desager K, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju MVL. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatric Pulmonol*. 1999;27:375-89.
22. NCHS- 2000 CDC Growth Charts United States. Disponível em: <http://www.cdc.growthcharts>. Acesso em: março de 2002.
23. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE. Attained adult height after childhood asthma: effect of glicocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99: 466-7.
24. Kovalhuk LCS, Rosário NA, Lacerda L, Gabardo J. Avaliação do crescimento linear de crianças asmáticas em uso de corticóides .*Revista Bras. Allerg Immunopatol*. 1999; 22(2):41-56.
25. Smith AS, Norris BJ. Changes in body size of UK and US children over past three decades. *Ergonomics* 2004;47(11):1195-207.
26. França Junior I, da Silva GR, Monteiro CA. Secular trends of height in adulthood of children born in the city of São Paulo, Brazil from 1950-1976. *Rev. Saúde Pública*, 2000;34(6 Suppl):102-7.
27. Wolthers OD, Heuck C. Assessment of the relation between short and intermediate term growth in children with asthma treated with inhaled glicocorticoids. *Allergy*. 2004;59(11):1193-7.

-
28. Goldberg S, Einot T, Algur N, Schwartz S, Greenberg AC, Picard E, et al. Adrenal suppression in asthmatic children receiving low dose inhaled budesonide: comparison between dry powder inhaler and pressurized metered dose inhaler attached to a spacer. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6):566-71.
 29. Liptworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 941-955
 30. Hübner M, Pharm B, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative Pharmacology, Bioavailability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Inhaled Glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2005; 25: 469-488.
 31. Wickens K, Barry D, Friezema A, Rhodius R, Bone N, Purdie G, et al. Obesity and asthma in 11-12 years old New Zealand children in 1989 and 2000. *Thorax.* 2005;60:7-

Tabela 1 – Características Basais na Entrada do Estudo

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

DP= desvio padrão, P= percentil, IMC= Índice de massa corporal

Tabela 2 - Média \pm DP das Alturas Reais e Previstas, HAZ de toda a Amostra e Distribuição Conforme o Percentil ≤ 3 e escore Z ≤ -2 e $Z \leq -1$

Características	Valor Inicial	Valor Final	Δ
Altura Real - Média \pm DP	130,2 \pm 16,6*	136,1 \pm 16,7*	5,9**
Altura Alvo Parental (determinada para a idade de entrada do estudo e retorno) Média \pm DP	125,5 \pm 17,1*	131,2 \pm 17,1*	5,7**
Altura P50- Média \pm DP(NCHS 2000)	130,5 \pm 17,7	136,5 \pm 17,5	6
HAZ- Média \pm DP	0,06 \pm 1,2	0,01 \pm 1,2	-0,05
Nº em P ≤ 3	5 (4%)	5 (4%)	0
Nº em Z ≤ -2	3 (2,4%)	5(4%)	2
Nº em Z > -2	121(97,6%)	119(96,0%)	2
Nº em Z ≤ -1	25 (20,2)	21 (16,9%)	4
Nº em Z > -1	99(79,8%)	103(83,1%)	4

HAZ (Escore Z altura idade), DP (desvio padrão), P (percentil), Δ = diferença

* Através do Teste t-student para amostras pareadas, houve diferença estatisticamente significativa entre a altura real e a altura alvo parental na mesma ocasião (início vs início, final vs final) $p < 0,001$

** houve diferença significativa entre o valor final e inicial $p < 0,001$ mas não houve diferença significativa quanto a distribuição no escore Z ≤ -2 ($p = 0,500$) e Z ≤ -1 ($p = 0,219$) da entrada do estudo (valor inicial) para o retorno em um ano (valor final).

Tabela 3 - Média \pm DP do WAZ e IMC de toda a Amostra e Distribuição conforme o Escore Z

Características	Valor Inicial	Valor Final	Δ
WAZ – Média \pm DP	0,6 \pm 1,5	0,5 \pm 1,5	-0,1
IMC – Média \pm DP	18,2 \pm 3,2	18,7 \pm 3,5	0,5*
IMC - N° em Z<-2	5 (4,0%)	5(4,0%)	0
IMC - N° em Z -2,0 a <1,0	72(58,1%)	75(60,5%)	3
IMC - N° em Z 1,0 a <2,0	28(22,6%)	29(23,4%)	1
IMC - N° em Z \geq 2,0	19(15,3%)	15(12,1%)	4

WAZ (Escore Z peso/ idade), IMC (Índice de Massa Corporal), DP(desvio padrão), Δ = diferença
 * houve diferença significativa entre o valor final e inicial $p<0,001$, mas não houve diferença na distribuição quanto ao IMC, em escore z , após 1 ano ($p=0,424$).

Tabela 4 – Análise Multivariada das Principais Variáveis em Estudo na Predição de Queda do Escore Z de 0,15 ou Mais no Ano Acompanhado

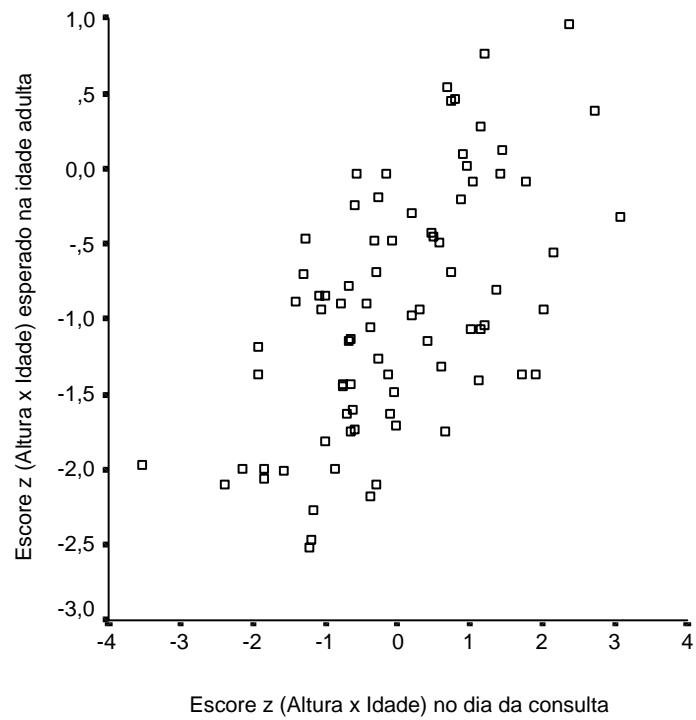
Variáveis	OR_{Bruto} (IC 95%)	OR_{Ajustado} (IC 95%)	P
Puberdade (Púberes)	0,97 (0,46 – 2,07)	0,81 (0,33 – 1,97)	0,637
Grupo (Mau Controle)	1,55 (0,66 – 3,64)	3,12 (0,88 – 11,12)	0,079
Sexo (Masculino)	1,97 (0,88 – 4,40)	1,05 (0,24 – 4,63)	0,952
Uso de beclometasona em pó	3,73 (1,22 – 11,35)	4,39 (1,25 – 15,48)	0,021*
Altura Alvo parental	-	1,06 (0,97 – 1,16)	0,203
Total de Internações (≥ 5)	1,20 (0,50 – 2,92)	1,06 (0,39 – 2,94)	0,906
Dose média de Corticóide nasal	-	1,00 (1,00 – 1,01)	0,252
Dose média de Corticóide inalatório (> 800)	2,30 (0,75 – 7,10)	1,56 (0,21 – 11,69)	0,665
Dose média de Corticóide inalatório + nasal (>800)	2,18 (0,84 – 5,68)	1,56 (0,27 – 9,10)	0,621
Dose total de Corticóide oral	-	1,00 (1,00 – 1,00)	0,287

OR (Odds ratio), IC (Intervalo de confiança), p(significância)

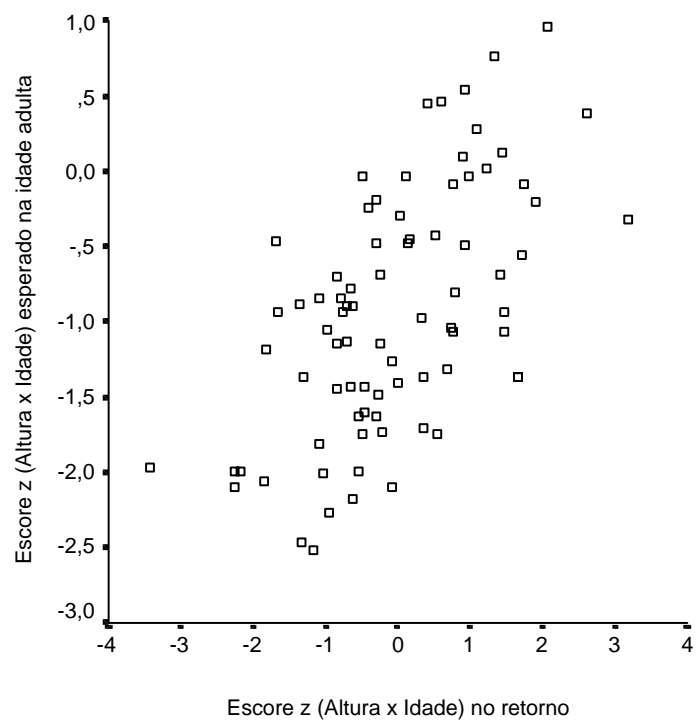
* p<0,05.



Figura 1 – Estadiômetro



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



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

Figura 2 - Escore Z (altura-idade) esperado conforme altura alvo parental na idade adulta vs o escore do dia da entrada do estudo (A) e retorno (B) das crianças e adolescentes

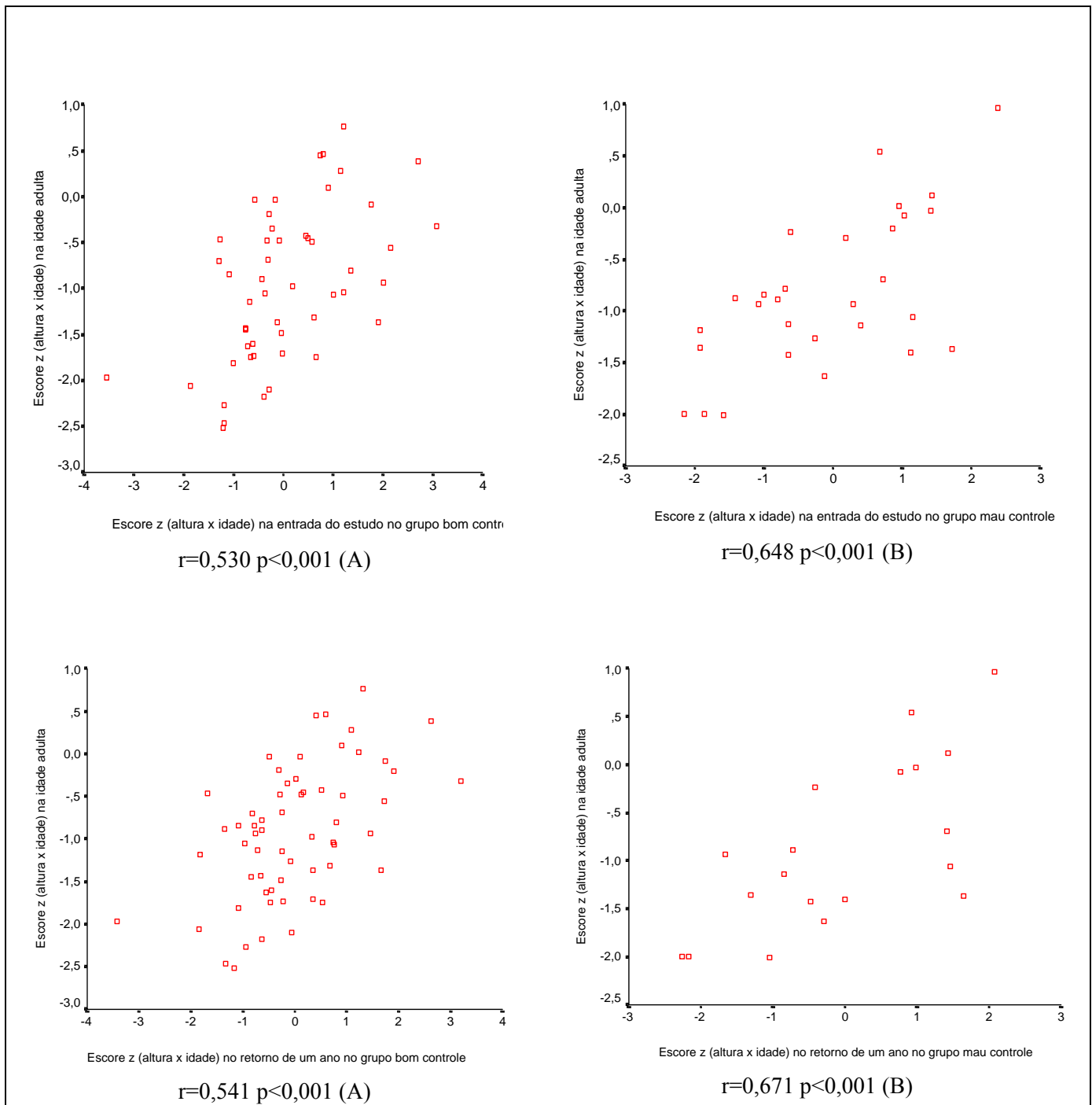


Figura 3 - Relação entre o escore z (altura x idade) da criança no dia da consulta e retorno com o escore z na idade adulta das mesmas conforme o grupo bom controle(A) e mau controle(B).

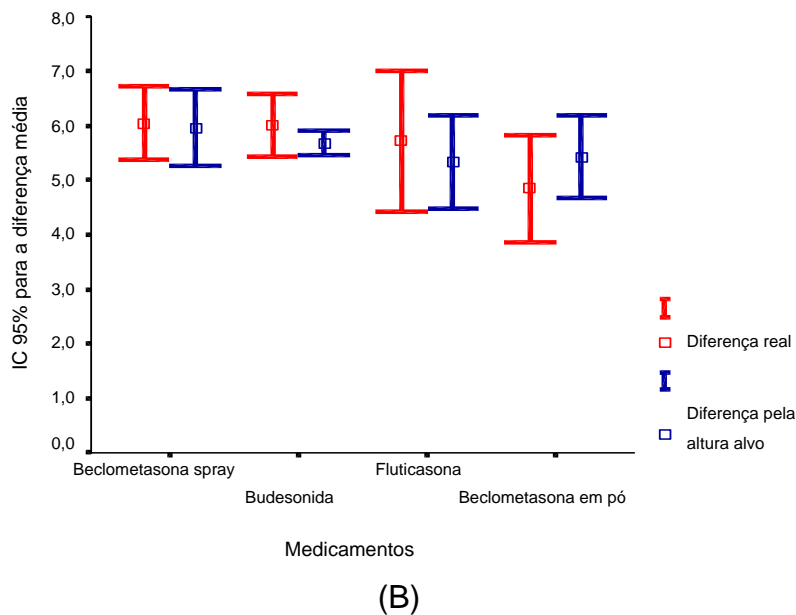
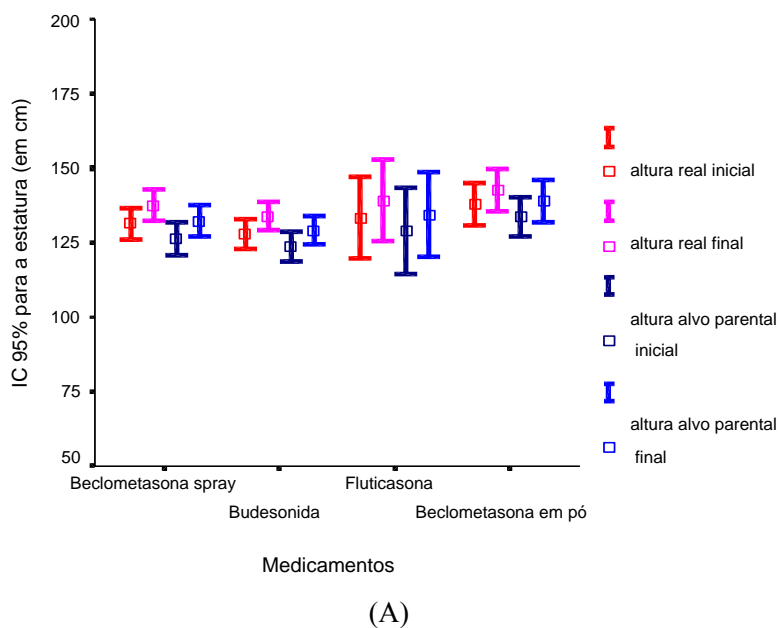


Figura 4 - Intervalo de confiança (95%) para as alturas reais e alvo parentais no basal e após um ano (A= valores absolutos, B= diferenças) de acordo com o tipo de corticóide utilizado.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além do objetivo principal estudado, o aumento estatural em um ano de acompanhamento de crianças asmáticas em tratamento crônico com corticóide inalatório, em doses terapêuticas, os demais objetivos foram pouco abordados em vista da forma escolhida para apresentação desta dissertação: introdução e artigo como corpo do trabalho, tendo em vista, a exigência de um número limitado de palavras para o artigo.

Todos os outros objetivos foram analisados e não houve correlação do aumento estatural com tempo de uso de corticóide inalatório, características de bom ou mau controle de asma, doses de corticóide oral e inalatório, renda per capita, escolaridade dos pais, número de aposentos da casa, número de internações hospitalares. Também não houve correlação do peso corporal e IMC com doses ou tempo de uso de corticóide inalatório.

É importante ressaltar que renda e escolaridade materna, várias internações, principalmente nos primeiros anos de vida, asma grave, são fatores que podem retardar o crescimento, além da estatura baixa dos pais, e que estes fatores de risco estavam presentes no histórico das crianças com escore z menor que 2, ou baixas.

O presente estudo realizado na rede pública de Saúde de Porto Alegre pôde demonstrar que o uso sistemático de corticóide inalatório não interferiu no crescimento dessas crianças.

Como se sabe que os CI são medicamentos importantes na redução da morbidade da asma, o sistema de saúde deve manter seu fornecimento para que se atinja a melhora geral da qualidade de vida dos asmáticos.

ANEXOS

ANEXO A – Protocolo corticóide inalatório versus crescimento na entrada do estudo parte I



Inclusão: criança com 3 anos ou mais com uso de corticóide inalatório por mais de 1 ano.

PROTÓCOLO CORTICÓIDE INALATÓRIO X CRESCIMENTO

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE			
1. Nome: _____			
2. Data de Nascimento: _____ / _____ / _____	Idade _____	Meses: _____	3. Sexo: <input type="checkbox"/> 0 = MASCULINO <input type="checkbox"/> 1 = FEMININO
4. Endereço: Rua: _____ Nº.: _____		Complemento: _____	Bairro: _____
5. Fones: _____			
6. Respondente: <input type="checkbox"/> 1 - MÃE <input type="checkbox"/> 2 - PAI <input type="checkbox"/> 3 - AVÓ <input type="checkbox"/> 4 - OUTRO _____			
7. Data da Consulta: _____			

DADOS CLÍNICOS			
8. Altura: _____ cm	9. Peso: _____ kg	10. Percentil _____	
11. Altura Pai: _____ cm	12. Altura Mãe _____ cm		
13. Alturas anteriores: 1ª: _____	Datas: _____	14. Alturas: _____	Datas: _____
15. _____		16. _____	
17. _____		18. _____	
19. Outras: _____			
20. Peso nascimento: _____	21. Pesos anteriores: _____	22. Datas: _____	
23. _____		24. _____	
25. _____		26. _____	
27. Outras: _____			
28. Frequência de Crises nos últimos 6 meses <input type="checkbox"/> 1 - DIÁRIO <input type="checkbox"/> 2 - SEMANAL <input type="checkbox"/> 3 - MENSAL <input type="checkbox"/> 4 - BIMESTRAL <input type="checkbox"/> 5 - TRIMESTRAL <input type="checkbox"/> 6 - ESPORÁDICO			
29. Frequência de Crises nos últimos 3 meses <input type="checkbox"/> 1 - DIÁRIO <input type="checkbox"/> 2 - SEMANAL <input type="checkbox"/> 3 - MENSAL <input type="checkbox"/> 4 - BIMESTRAL <input type="checkbox"/> 5 - TRIMESTRAL <input type="checkbox"/> 6 - ESPORÁDICO			
30. Total de Internações: _____		Escore Amb. HPV: _____	
31. Internações no Último ano: _____			

CONDIÇÕES SÓCIO FAMILIAR	
32. Renda: _____	(quantos salários mínimos:)
33. Grau Instrução Respondente: _____ anos completos	
34. Grau Instrução Pai: _____ anos completos	
35. Grau Instrução Mãe: _____ anos completos	
36. Número de pessoas que moram na casa: _____	
37. Número de peças da casa: _____	

TRATAMENTO ATUAL		
38. Corticóide Inalatório:	39. Dose:	40. Tempo:
41. Corticóide Oral: <input type="checkbox"/> 0 = NÃO 1 = SIM	42. Dose:	43. Tempo:
44. Corticóide Nasal: <input type="checkbox"/> 0 = NÃO 1 = SIM	45. Dose:	46. Tempo:

TRATAMENTOS ANTERIORES		
47. Corticóide Inalatório:	48. Dose	49. Tempo
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
50. Corticóide Oral	51. Dose	52. Tempo
_____	_____	_____
_____	_____	_____
53. Outros	_____	_____
_____	_____	_____

TIPO INALADOR		
54. Tipo inalador	1. <input type="checkbox"/> aero câmara 1.1 Tempo de uso _____	2. <input type="checkbox"/> espaçador caseiro *bucal *facial 2.1 Tempo de uso _____
		3. <input type="checkbox"/> turbobater ou disco (po secc) 3.1 Tempo de uso _____
55. Regularidade de uso:	1. Regular: <input type="checkbox"/>	2. Falhas eventuais: <input type="checkbox"/> (2x p/sem.)
		2. Falhas frequentes: <input type="checkbox"/> (> de 2x p/sem.)

COLEGA NÃO ASMÁTICO (não doente)			
56. Nome: _____			
57. Endereço:		58. Telefone:	
59. Idade: _____ meses	60. Altura: _____	61. Peso: _____ kg	62. Data: ____/____/____
63. Idade: _____ meses	64. Altura: _____	65. Peso: _____ kg	66. Data: ____/____/____
67. Idade: _____ meses	68. Altura: _____	69. Peso: _____ kg	70. Data: ____/____/____

DOENÇAS (Exclusão)	
71. Doenças Crónicas:	<input type="checkbox"/> 0 = NÃO 1 = SIM
72. Insuficiência Renal:	<input type="checkbox"/> 0 = NÃO 1 = SIM
73. Anémia:	<input type="checkbox"/> 0 = NÃO 1 = SIM
74. Cardiopatia:	<input type="checkbox"/> 0 = NÃO 1 = SIM
75. Hepatopatia:	<input type="checkbox"/> 0 = NÃO 1 = SIM
76. Desnutrição:	<input type="checkbox"/> 0 = NÃO 1 = SIM
77. Percentil:	_____

ANEXO B - Protocolo corticóide inalatório versus crescimento - prospectivo parte II



Inclusão: criança com 3 anos ou mais com uso de corticóide inalatório por mais de 1 ano.

**PROTOCOLO
CORTICÓIDE INALATÓRIO X CRESCIMENTO
Parte II - Prospectivo**

Nome: _____ Data Nascimento: ____/____/____

Nº do Prontuário: _____ Nº da Ficha: _____

Data: ____/____/____	Altura: _____ cm	Peso: _____ kg	Escore HPV: _____	Observações: _____ _____
Medicação:	Oral	Inalatório	Nasal	Outro
Nome:	_____	_____	_____	_____
Dose:	_____	_____	_____	_____

Data: ____/____/____	Altura: _____ cm	Peso: _____ kg	Escore HPV: _____	Observações: _____ _____
Medicação:	Oral	Inalatório	Nasal	Outro
Nome:	_____	_____	_____	_____
Dose:	_____	_____	_____	_____

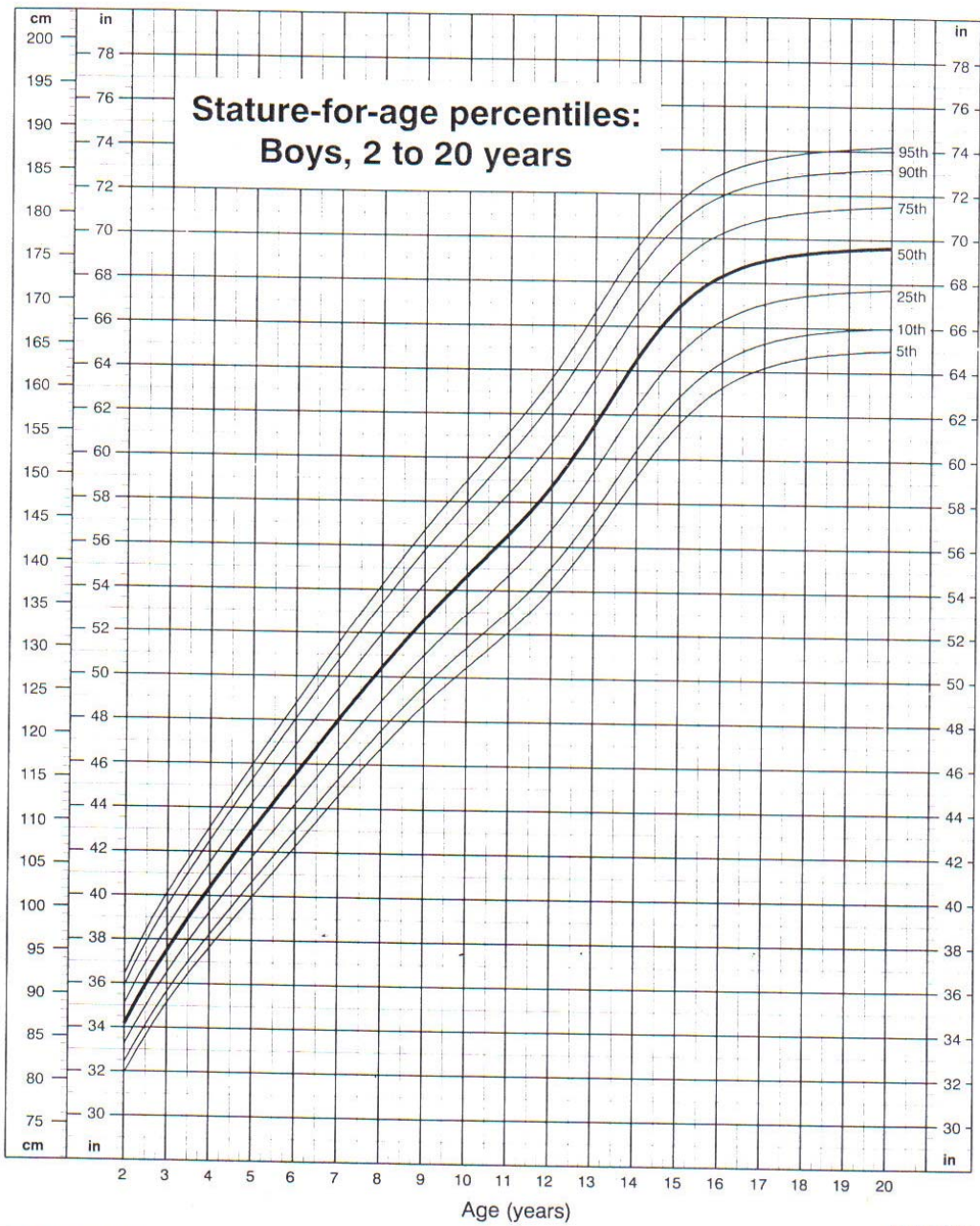
Data: ____/____/____	Altura: _____ cm	Peso: _____ kg	Escore HPV: _____	Observações: _____ _____
Medicação:	Oral	Inalatório	Nasal	Outro
Nome:	_____	_____	_____	_____
Dose:	_____	_____	_____	_____

Data: ____/____/____	Altura: _____ cm	Peso: _____ kg	Escore HPV: _____	Observações: _____ _____
Medicação:	Oral	Inalatório	Nasal	Outro
Nome:	_____	_____	_____	_____
Dose:	_____	_____	_____	_____

Data: ____/____/____	Altura: _____ cm	Peso: _____ kg	Escore HPV: _____	Observações: _____ _____
Medicação:	Oral	Inalatório	Nasal	Outro
Nome:	_____	_____	_____	_____
Dose:	_____	_____	_____	_____

ANEXO C – Curva de Crescimento de meninos

CDC Growth Charts: United States

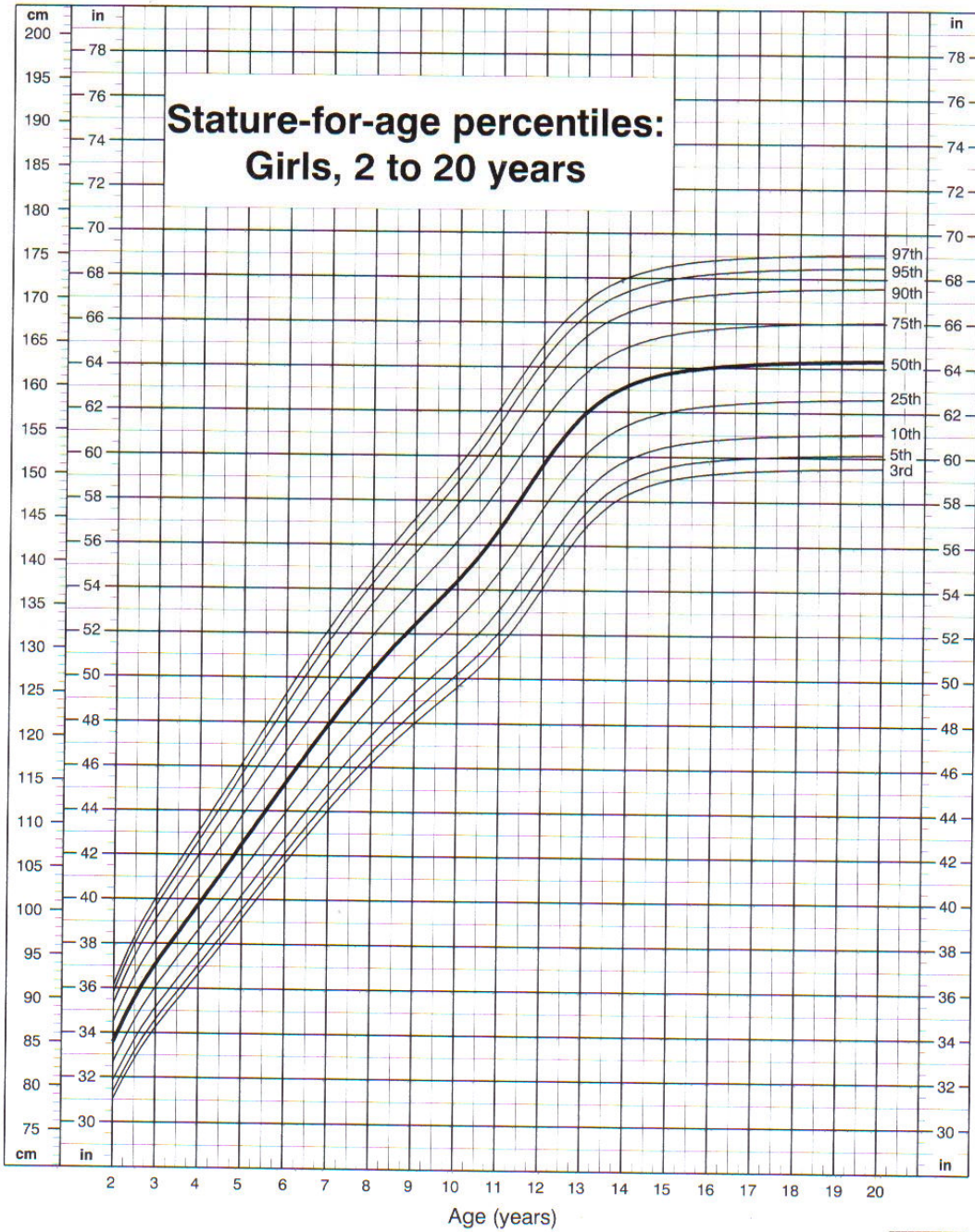


Published May 30, 2000.
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with
the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



ANEXO D - Curva de Crescimento de meninas

CDC Growth Charts: United States



Published May 30, 2000.
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

ANEXO E – Consentimento Informado

A ASMA é doença bem controlada com medicamentos como o corticóide inalatório.

Os corticóides são medicamentos que podem interferir no crescimento quando usados por via oral. Não se conhecem exatamente os efeitos no crescimento quando usados por via inalatória (spray).

Seu filho (a) está sendo convidado a participar de pesquisa sobre os efeitos destes fármacos na sua altura. Para esta pesquisa serão feitas perguntas sobre o seu uso, verificada a sua altura e peso. A identidade da criança não será exposta e sua privacidade será respeitada.

O responsável está ciente de que o fato de não aceitar o convite, não estará prejudicando o atendimento de seu filho e que poderá retirá-lo da pesquisa a qualquer momento.

Se de acordo, colocar sua assinatura:

Responsável pelo paciente:

Pesquisadora: Elisete Arend, Pediatra, fone 5941424, 5937323, Av. Nações Unidas, 2390 sala 303 - Novo Hamburgo - RS

HMIPV - Av. Independência, 661 - 8º andar, Bloco C, telefone 32893358 - CEP 90035-076

ANEXO F - Média ± DP das Alturas Reais e Previstas, IMC, HAZ e WAZ e Distribuição Conforme os Percentis - Quanto ao Tipo de Corticóide Inalatório usado (n total=114)

Características	Beclometasona em pó (n=15)			Beclometasona spray (n=47)			Budesonida (n=43)			Fluticasona (n=9)		
	Valor Inicial	Valor Final	Δ	Valor Inicial	Valor Final	Δ	Valor Inicial	Valor Final	Δ	Valor Inicial	Valor Final	Δ
Altura Real Média ± DP	137,4 ± 11,8*	142,2 ± 11,8*	4,8** ●	133,8 ± 17,2*	137,8 ± 17,4*	6,0**●	127,5 ± 15,4*	133,5 ± 15,6*	6,0**●	133,4 ± 17,9*	139,1 ± 17,6*	5,7**●
Altura Alvo Parental Média ± DP	133,6 ± 11,7*	139,0 ± 12,1*	5,4**●	126,3 ± 17,8*	132,3 ± 17,6*	6,0**●	123,5 ± 15,9*	129,2 ± 15,9*	5,7**●	129,0 ± 18,7*	134,3 ± 18,5*	5,3**●
Altura P50 Média ± DP	138,1 ± 12,4	143,8 ± 12,3	5,7	133,3 ± 17,1	139,5 ± 16,9	6,2	128,2 ± 17,5	134,2 ± 17,2	6,0	132,1 ± 17,0	137,6 ± 16,6	5,5
Nº em P≤3 – n(%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0	2 (3,2)	2 (3,2)	0,0	3 (7,0)	3 (7,0)	0,0	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0
Nº em P3-P10 – n(%)	1 (6,7)	2 (13,3)	1,0	5 (8,1)	6 (9,7)	1,0	3 (7,0)	2 (4,7)	-1,0	0 (0,0)	0 (0,0)	0,0
Nº em P10-P95 – n(%)	12 (80,0)	11 (73,3)	-1,0	48 (77,4)	47 (75,8)	-1,0	32 (74,4)	35 (81,4)	3,0	8 (88,9)	7 (77,8)	-1,0
Nº em P>95 – n(%)	2 (13,3)	2 (13,3)	0,0	7 (11,3)	7 (11,3)	0,0	5 (11,6)	3 (7,0)	-2,0	1 (11,1)	2 (22,2)	1,0
HAZ – Média ± DP	0,17 ± 1,3	-0,00 ± 1,2	- 0,17***	0,07 ± 1,2	-0,01 ± 1,2	-0,08	0,01 ± 1,3	0,00 ± 1,3	-0,01	0,22 ± 0,7	0,34 ± 0,9	0,12
IMC – Média ± DP	18,0 ± 3,5	18,6 ± 3,9	0,6****	18,9 ± 3,1	19,3 ± 3,4	0,4****	17,9 ± 3,3	18,6 ± 3,7	0,7****	18,0 ± 3,2	18,0 ± 2,9	0,0****
WAZ – Média ± DP	0,4 ± 1,2	0,3 ± 1,5	-0,1	0,6 ± 1,8	0,6 ± 1,7	0,0	0,4 ± 1,3	0,4 ± 1,2	0,0	0,7 ± 1,0	0,7 ± 1,0	0,0

IMC (índice de massa corporal), HAZ (Escore Z altura idade), WAZ (Escore Z peso idade)

*Através do Teste t-student para amostras pareadas, houve diferença estatisticamente significativa entre a altura real e a altura alvo parental nos grupos na mesma ocasião (início vs início, final vs final) $p < 0,001$; ** houve diferença significativa entre o valor final e inicial $p < 0,001$; *** houve diferença significativa somente no grupo Beclometasona em pó entre HAZ inicial e final $p = 0,010$; **** houve diferença significativa no ganho de peso (IMC), Beclometasona em pó $p = 0,023$, Beclometasona spray $p = 0,004$, Budesonida $p = 0,001$, exceto com Fluticasona $p = 0,988$.

Através do Teste t-student para amostras pareadas, não houve diferença estatisticamente significativa entre AS DIFERENÇAS da altura real e a altura alvo parental no grupo (Beclometasona pó $P = 0,267$; Beclometasona spray $P = 0,834$; Budesonida $P = 0,259$; Fluticasona $P = 0,531$)

ANEXO G – Dados Referentes à Doença das Crianças

Características	Estatísticas Descritivas
Nº total de internações – Média ± DP	2,3 ± 3,0
Nº de internações no último ano – Média ± DP	0,2 ± 1,4
Frequência de crise (nos últimos 3 meses) – n(%)	
Diária	1 (0,9)
Semanal	6 (5,3)
Mensal	35 (30,7)
Bimestral	22 (19,3)
Trimestral	21 (18,4)
Esporádico	22 (19,3)
Nenhuma Crise	7 (6,1)
Escore HMIPV no dia da consulta- n(%)	
(+3) Bem, em alta	2 (1,9)
(+2) Bem, sem medicação	0 (0,0)
(+1) Bem, com medicação	33 (30,8)
(-1) Necessitando de broncodilatador (BD)	37 (34,6)
(-2) Necessitando de BD e de corticóide oral	30 (28,0)
(-3) Necessitando ir à emergência	5 (4,7)
(-4) Internação	0 (0,0)
Escore HMIPV no dia do retorno- n(%)	
(+3) Bem, em alta	0 (0,0)
(+2) Bem, sem medicação	8 (6,5)
(+1) Bem, com medicação	43 (35,0)
(-1) Necessitando de broncodilatador	34 (27,6)
(-2) Necessitando de BD e de corticóide oral	32 (26,0)
(-3) Necessitando ir à emergência	5 (4,1)
(-4) Internação	1 (0,8)
Escore HMIPV durante o ano de acompanhamento- n(%)	Em 1 a 7 consultas:
(+3) Bem, em alta	0 (0,0)
(+2) Bem, sem medicação	13 (10,5)
(+1, -1, -2). com medicação	86 (69,4)
(-3) Necessitando ir à emergência	19 (15,3)
(-4) Internação	*6 (4,8)

HMIPV (Hospital Materno Infantil Presidente Vargas), BD (broncodilatador)

* 6 internações: asma(1); broncopneumonia (2); asma e sinusite (3)

ANEXO H- Média \pm DP das Alturas Reais e Previstas, IMC, HAZ e WAZ e Distribuição Conforme os Percentis - Quanto à Puberdade

Características	Púberes (n=59)			Não Púberes (n=65)		
	Valor Inicial	Valor Final	Δ	Valor Inicial	Valor Final	Δ
Altura Real - Média \pm DP	143,3 \pm 8,8*	149,4 \pm 8,7*	6,1**	118,2 \pm 12,5*	124,0 \pm 12,4*	5,8**
Altura Alvo Parental - Média \pm DP	138,3 \pm 10,0*	144,1 \pm 9,9*	5,8**	113,5 \pm 13,4*	119,1 \pm 13,1*	5,6**
Altura P50 - Média \pm DP	144,1 \pm 10,3	150,1 \pm 10,1	6,0	117,9 \pm 13,2	124,0 \pm 12,9	6,1
Nº em P \leq 3 –	1 (1,7%)	2 (3,4%)	1,0	4 (6,2%)	3 (4,6%)	-1,0
Nº em P3-P10 –	7 (11,9%)	5 (8,5%)	-2,0	3 (4,6%)	5 (7,7%)	2,0
Nº em P10-P95 –	47 (79,7%)	48 (81,4%)	1,0	49 (75,4%)	48 (73,8%)	-1,0
Nº em P>95 –	4 (6,8%)	4 (6,8%)	0,0	9 (13,8%)	9 (13,8%)	0,0
HAZ - Média \pm DP	-0,03 \pm 1,1	-0,05 \pm 1,1	-0,02	0,13 \pm 1,3	0,07 \pm 1,2	-0,06
IMC - Média \pm DP	18,8 \pm 3,5	19,1 \pm 3,8	0,3**	17,7 \pm 2,8	18,3 \pm 3,1	0,6**
			*			*
WAZ - Média \pm DP	0,3 \pm 1,5	0,3 \pm 1,5	0,0	0,8 \pm 1,5	0,7 \pm 1,5	-0,1

IMC (índice de massa corporal); HAZ (Escore Z altura idade); WAZ (Escore Z peso idade), DP(desvio padrão), P(percentil), Δ =diferença

* Através do Teste t-student para amostras pareadas, houve diferença estatisticamente significativa entre a altura real e a altura alvo parental nos púberes e não púberes na mesma ocasião (início vs início, final vs final) p<0,001

** houve diferença significativa entre o valor final e inicial p<0,001

*** houve diferença significativa no ganho de peso (IMC), púberes p= 0,03, não púberes p<0,001

ANEXO I - Média ± DP das Alturas Reais e Previstas, IMC, HAZ e WAZ e Distribuição Conforme os Percentis - Quanto ao Grupo Bom e Mau Controle

Características	Mau Controle (n=47)			Bom Controle (n=77)		
	Valor Inicial	Valor Final	Δ	Valor Inicial	Valor Final	Δ
Altura Real - Média ± DP	130,0 ± 18,3*	135,6 ± 18,4*	5,6**	130,2 ± 15,6*	136,4 ± 15,7*	6,2**
Altura Alvo Parental - Média ± DP	125,7 ± 19,3*	131,3 ± 19,2*	5,6**	125,4 ± 15,8*	131,2 ± 15,9*	5,8**
Altura P50 - Média ± DP	130,7 ± 19,7	136,8 ± 19,3	6,1	130,3 ± 16,4	136,3 ± 16,4	6,0
Nº em P≤3 –	3 (6,4%)	3 (6,4%)	0,0	2 (2,6%)	2 (2,6%)	0,0
Nº em P3-P10 –	4 (8,5%)	4 (8,5%)	0,0	6 (7,8%)	6 (7,8%)	0,0
Nº em P10-P95 –	36 (76,6)	35 (74,5)	-1,0	60 (77,9%)	61 (79,2%)	1,0
Nº em P>95 –	4 (8,5%)	5 (10,6%)	1,0	9 (11,7%)	8 (10,4%)	-1,0
HAZ – Média ± DP	-0,02 ± 1,1	-0,12 ± 1,2	-0,10	0,10 ± 1,2	0,10 ± 1,1	0,00
IMC – Média ± DP	18,3 ± 3,2	18,7 ± 3,4	0,4**	18,2 ± 3,1	18,7 ± 3,5	0,5**
			*			*
WAZ – Média ± DP	0,5 ± 1,5	0,4 ± 1,4	-0,1	0,6 ± 1,5	0,6 ± 1,5	0,0

IMC (índice de massa corporal), HAZ (Escore Z altura idade) WAZ (Escore Z peso idade), DP(desvio padrão), P(percentil), Δ=diferença

* Através do Teste t-student para amostras pareadas, houve diferença estatisticamente significativa entre a altura real e a altura alvo parental no grupo mau controle e bom controle na mesma ocasião (início vs início, final vs final) p<0,001

** houve diferença significativa entre o valor final e inicial p<0,001

*** houve diferença significativa no ganho de peso (IMC), mau controle p= 0,01, bom controle p=0,001

ANEXO J – Relação Entre o Crescimento no Ano de Acompanhamento e as Variáveis em Estudo

Variáveis	Crescimento		P
	< 5cm (n=37)	≥ 5 cm (n=87)	
Puberdade - n (%)			
Púberes	20 (33,9)	39 (66,1)	0,456*
Não Púberes	17 (26,2)	48 (73,8)	
Grupo - n (%)			
Bom Controle	20 (26,0)	57 (74,0)	0,317*
Mau Controle	17 (36,2)	30 (63,8)	
Sexo - n (%)			
Masculino	26 (35,1)	48 (64,9)	0,171*
Feminino	11 (22,0)	39 (78,0)	
Nº total de internações - n (%)			
< 5	25 (26,0)	71 (74,0)	0,140*
≥ 5	12 (42,9)	16 (57,1)	
Tempo total de tratamento - Média ± DP	43,5 ± 23,7	41,9 ± 19,6	0,712**
Dose média de Corticóide inalatório - Média ± DP	525,8 ± 248,2	480,7 ± 345,8	0,475**
Dose média de Corticóide inalatório - n (%)			
≤ 600	26 (26,0)	74 (74,0)	0,097*
> 600	11 (45,8)	13 (54,2)	
Dose total de Corticóide oral(CO) - Média ± DP	122,8 ± 162,0	192,4 ± 234,7	0,103**
Nº de ciclos de CO - n (%)			
≤ 2	35 (32,7)	72 (67,3)	0,142*
> 2	2 (11,8)	15 (88,2)	
Dose média de Corticóide inalatório + nasal - Média ± DP	653,6 ± 259,5	575,9 ± 257,0	0,127**
Renda per Capita - Média ± DP	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,4	0,825**
IMC na entrada do estudo Media +-DP	18,4±3,2	18,1±3,2	0,604**
IMC no retorno de um ano Media +-DP	18,9±3,2	18,6±3,6	0,596**
Altura da mãe Média ± DP	156,6±6,2	157,7±6,3	0,380**
Altura do pai Média ± DP	169,6±5,9	171,4±6,2	0,226**

DP(desvio padrão)

* Valor obtido pelo Teste Qui-Quadrado

** Valor obtido pelo Teste-t *student*

ANEXO K - Escore Z (Altura /idade) e IMC para toda a amostra e todos os grupos

Variáveis	Momento da Avaliação		P	Diferença entre médias	IC 95%
	Dia da Consulta Média ± DP	Retorno Média ± DP			
Geral					
Escore Z (Altura/Idade)	0,06 ± 1,19	0,01 ± 1,17	0,199	0,05	(-0,02; 0,11)
IMC	18,20 ± 3,16	18,68 ± 3,47	< 0,001	0,48	(0,26; 0,70)
Para Grupo Mau Controle					
Escore Z (Altura/Idade)	-0,03 ± 1,18	-0,13 ± 1,20	0,139	0,10	(-0,03; 0,23)
IMC	18,29 ± 3,23	18,70 ± 3,41	0,013	0,41	(0,09; 0,73)
Para Grupo Bom Controle					
Escore Z (Altura/Idade)	0,10 ± 1,21	0,10 ± 1,15	0,831	0,007	(-0,06; 0,07)
IMC	18,15 ± 3,14	18,67 ± 3,52	0,001	0,52	(0,22; 0,82)
Para Púberes					
Escore Z (Altura/Idade)	-0,02 ± 1,09	-0,05 ± 1,10	0,653	0,03	(-0,07; 0,11)
IMC	18,76 ± 3,48	19,11 ± 3,79	0,026	0,35	(0,04; 0,67)
Para Não Púberes					
Escore Z (Altura/Idade)	0,13 ± 1,28	0,07 ± 1,23	0,191	0,06	(-0,03; 0,15)
IMC	17,70 ± 2,78	18,29 ± 3,12	< 0,001	0,59	(0,28; 0,91)
Para Beclometasona em Pó					
Escore Z (Altura/Idade)	0,17 ± 1,26	0,00 ± 1,16	0,010*	0,17	(0,05; 0,29)
IMC	18,04 ± 3,51	18,60 ± 3,88	0,023	0,56	(0,09; 1,02)
Para Não Uso de Beclometasona Pó					
Escore Z (Altura/Idade)	0,04 ± 1,19	0,02 ± 1,18	0,494	0,02	(-0,05; 0,10)
IMC	18,23 ± 3,13	18,69 ± 3,43	< 0,001	0,46	(0,23; 0,71)
Para Uso de Corticóide Oral					
Escore Z (Altura/Idade)	-0,03 ± 1,19	-0,07 ± 1,14	0,304	0,04	(-0,04; 0,13)
IMC	18,64 ± 3,48	19,28 ± 3,71	< 0,001	0,64	(0,37; 0,91)
Para Não Uso de Corticóide Oral					
Escore Z (Altura/Idade)	0,22 ± 1,19	0,18 ± 1,21	0,442	0,04	(-0,06; 0,14)
IMC	17,38 ± 2,29	17,56 ± 2,67	0,331	0,18	(-0,18; 0,54)

IMC (Índice de massa corporal), DP (desvio padrão), p(significância), IC (Intervalo de confiança)

* único grupo com escore Z altura/idade com p<0,05

ANEXO L - Correlações entre as doses de corticóide utilizadas e o tempo de tratamento durante o ano de acompanhamento em relação aos Escores Z (altura/idade) e ao Índice de Massa Corporal

Doses	Índice de Massa Corporal		Escore Z (Altura x Idade)	
	Na entrada do estudo	No retorno de um ano	Na entrada do estudo	No retorno de um ano
Total Oral (em mg)	r = 0,06 (p = 0,54)	r = 0,08 (p = 0,38)	r = 0,02 (p = 0,84)	r = 0,03 (p = 0,70)
Média Oral (em mg)	r = 0,11 (p = 0,21)	r = 0,15 (p = 0,10)	r = -0,02 (p = 0,77)	r = 0,00 (p = 0,94)
Total Inalatório (mcg)	r = 0,06 (p = 0,55)	r = 0,03 (p = 0,73)	r = -0,08 (p = 0,39)	r = -0,12 (p = 0,17)
Média Inalatório (mcg)	r = 0,05 (p = 0,62)	r = 0,05 (p = 0,60)	r = -0,06 (p = 0,50)	r = -0,10 (p = 0,26)
Total Nasal (mcg)	r = -0,02 (p = 0,86)	r = 0,03 (p = 0,72)	r = -0,09 (p = 0,92)	r = -0,02 (p = 0,84)
Média Nasal (mcg)	r = 0,02 (p = 0,87)	r = 0,04 (p = 0,65)	r = -0,04 (p = 0,62)	r = -0,07 (p = 0,46)
Total Inalatório + Nasal (em mcg)	r = 0,05 (p = 0,63)	r = 0,04 (p = 0,66)	r = -0,08 (p = 0,40)	r = -0,12 (p = 0,18)
Média Inalatório + Nasal (em mcg)	r = 0,07 (p = 0,42)	r = 0,07 (p = 0,41)	r = -0,09 (p = 0,30)	r = -0,14 (p = 0,14)
Tempo total de tratamento	r = -0,05 (p = 0,56)	r = -0,08 (p = 0,37)	r = 0,01 (p = 0,93)	r = 0,03 (p = 0,72)

r(correlação), p(significância)