
Corticosteroide inalado e crescimento

Prezado Editor,

"Foi com grande interesse que eu li o artigo Crescimento em asmáticos pré-púberes em uso de corticoide inalatório na edição de maio/junho de 2008 de Tigrinho *et al.*, porem durante a leitura atenta, reparei algumas falhas na metodologia.

Em relação ao escore HSDS gostaria de esclarecer que ao contrario do que relatado pelos autores, o escore HSDS não varia somente entre -1,88 e + 1,88. Como trata-se de um escore z referente a estatura média para idade, pacientes com estatura acima do percentil 95 terão um escore HSDS acima de 1,88 e pacientes com estatura abaixo do percentil 5% terão o escore HSDS abaixo de -1,88, respectivamente. Os autores não relatam qual a referencia usada para a estatura média.

No estudo apresentado as medidas foram obtidas em intervalos diferentes podendo variar de seis a 18 meses entre as consultas. Essa diferença não permite uma comparação válida e direta do HSDS e deveria ser obtido com intervalos iguais. Levando em conta o escore z para a velocidade de crescimento poderia ter sido uma opção, usada em outros estudos sobre este assunto.

O tempo máximo entre as consultas 1 e 3 neste estudo pode variar de um a três anos (min. de 2x6 e max. de 2x18 meses respectivamente), e os pacientes já estavam usando corticoide inalatório antes de serem incluídos no estudo, porem estudos com grandes números de participantes demonstraram que a desaceleração do crescimento ocorre principalmente no primeiro ano de tratamento. Neste estudo esta janela de tempo crítico não foi observada e poderia explicar os resultados do estudo apresentado.

Doses diárias de beclometasona iguais ou abaixo de 500mcg/dia foram consideradas baixas, porem conforme as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma de 2006, doses entre 400 e 800mcg diárias de beclometasona em crianças devem ser consideradas médias.

Foi comparado o grupo que usou corticoide inalatório em doses equivalentes a beclometasona menor ou igual a 500mcg/dia com doses acima deste valor, porem somente 5 participantes usaram doses acima deste valor. Com um número tão pequeno, o calculo de uma diferença significativa entre estes dois grupos torna se altamente sujeito a erro beta, ou seja, de muito pouco valor estatístico.

A puberdade em meninas inicia-se em média por volta de 10 anos, podendo iniciar-se fisiologicamente tão cedo quando aos oito anos de idade. Utilizando uma idade inferior aos 10 anos para garantir ter somente participante pré-púberes torna-se assim fútil.

Sendo estudo retrospectivo, não houve nenhum mecanismo para verificar se os pacientes estavam corretamente utilizando o tratamento prescrito. O não-uso da medicação prescrita seria outra possível explicação de não observar alterações de crescimento, já que a maioria dos pacientes estudados sofreu de asma leve ou moderada.

Sem dúvida nenhuma, a questão do impacto sobre o crescimento de corticoide inalatório é tema muito importante e o estudo apresentado mostra mais uma vez que há necessidade para obter estudos com grandes números de

paciente que observam o crescimento durante o uso de corticoide durante vários anos.

Atenciosamente,

Tim Markus Muller

Caracol Pediatria

R. Capitção Luiz Soares 557, SI19

11600-000 - São Sebastião - SP

e-mail: dr.tim@caracolpediatria.med.br

Ao Editor,

Os questionamentos feitos pelo Dr. Tim Muller ao artigo Crescimento em asmáticos pré-púberes em uso de corticosteroide inalatório na edição de maio/junho de 2008 de Tigrinho *et al.*, são pertinentes e gostaríamos de esclarecer que na descrição dos métodos citamos que os valores do escore HSDS variam de - 1,88 a 1,88 e que o escore - 1,88 corresponde ao percentil 5 de estatura e o escore 1,88 ao percentil 95, sendo que o escore zero equivale ao percentil 50 da estatura. Optamos pelo escore HSDS, pois este permite a comparação de pacientes independentemente do gênero. Consideramos como de baixa estatura os pacientes que estavam abaixo do valor - 1,88, ou seja abaixo do percentil 5. Também na descrição dos métodos foi estabelecido como um dos critérios de inclusão o uso regular de corticosteroide inalatório. É sabido que em fase inicial do tratamento com corticosteroide inalatório, há desaceleração da velocidade de crescimento, por este motivo estudos de curto prazo podem induzir a erro de interpretação sobre a repercussão do uso de corticoide inalado sobre o crescimento linear, sendo recomendável estudos com duração mínima de 1 ano.

Por se tratar de avaliação retrospectiva não temos informação sobre a velocidade de crescimento pré tratamento, porém ao estabelecermos a avaliação a intervalo de pelo menos um ano, com intervalo para cálculo do escore HSDS em média a cada 4 meses, em 3 consultas ao longo de 12 meses de seguimento, evitamos possível influência transitória pela fase inicial do tratamento.

Ao optarmos pela dose de 500mcg de beclometasona como dose média, consideramos a concentração da apresentação comercial disponível na rede pública e o valor de 500 mcg foi para facilitar o ponto de corte. A minoria dos pacientes estudados apresentava asma grave, em levantamento prévio no nosso ambulatório menos de 10% dos pacientes tinham asma de grave intensidade, portanto um grupo em uso de dose alta de corticoide inalado geralmente será o de menor número de participantes em estudos pediátricos.

Para evitar a influência sobre o estirão da puberdade, especialmente entre pacientes do sexo feminino, na avaliação do crescimento linear, foram selecionados pacientes com média de idade de 7,7 anos. A cada consulta, faz parte da rotina de seguimento dos pacientes em ambulatório, o questionamento quanto ao uso do corticoide inalado, nível de controle da asma, o que reflete a aderência ao tratamento, bem como é feita a verificação da técnica de aplicação da medicação inalada.

A avaliação do crescimento linear em asmáticos está sujeita a inúmeras variáveis, desde a condição de atopia, gravidade da asma, uso de corticoide sistêmico e em relação ao uso de corticóide inalado a formulação em uso, dose e variações de susceptibilidade que são individuais, entre outros fatores. Certamente os resultados apresentados neste estudo de delineamento retrospectivo não esgotam os questionamentos sobre o uso de corticoide inalado em asmáticos, entretanto alertam para a necessidade de monitorar o crescimento linear de asmáticos em uso de corticosteroide inalatório, bem como para o uso do escore HSDS que facilita a comparação entre os grupos.

Em relação ao pequeno número de pacientes ($n=5$) em uso de dose alta de corticosteroide inalatório a análise estatística foi realizada com teste não paramétrico. Sabe-se que o número pequeno aumenta a possibilidade do erro beta (não condenar o culpado), ou seja, aceitar H_0 quando ela é falsa. Neste estudo a hipótese H_0 significa que o corticosteroide não muda o crescimento. O resultado obtido foi que não mudou ($p<0,05$), ou seja, a hipótese nula não foi rejeitada. A rejeição da hipótese nula depende do

valor de alfa adotado (neste estudo de 0,05). A hipótese H_0 significa que os valores (médias ou medianas de estatura são iguais), ou seja, $M_1 = M_2$ e a hipótese H_1 que M_1 diferente de M_2 . Então, os valores de M_2 podem estar acima de M_1 , valor z positivo ou abaixo de M_1 , valor de z negativo. No entanto os pacientes que usaram corticoide podem crescer menos, mas não encolher. Então os valores não podem ser negativos, e M_2 sempre será maior que M_1 ; então, o teste estatístico usado não é bicaudal e sim unicaudal. Isto significa que aumenta a possibilidade de se rejeitar H_0 (hipótese nula), uma vez que aumenta a área de rejeição (o teste fica mais robusto) e no trabalho a hipótese nula não foi rejeitada ($p<0,05$). Mesmo assim concordamos com a opinião do leitor de que em função do número pequeno pode ocorrer um erro tipo II (beta).

Fabiola Tigrinho

Mariana Malucelli

Nelson Rosario Filho

Carlos A. Riedi

Loreni Kovalhuk

Hospital de Clínicas, UFPR