

Corticosteróides inalatórios e crescimento de crianças asmáticas

Caro Editor,

Os corticosteróides inalatórios (CI) são os medicamentos de escolha para o tratamento de asma persistente em todas as faixas etárias. São os mais eficazes para o controle de parâmetros como gravidade da asma, melhora dos sintomas, marcadores da inflamação das vias aéreas, hiperresponsividade das vias aéreas, função pulmonar, prevenção de exacerbações e hospitalizações^{1,2}, entretanto, muitos pais e médicos ainda ficam apreensivos com os potenciais efeitos colaterais, entre os quais o mais temido é o possível efeito sobre o crescimento estatural (reflexo da ação sistêmica do corticosteróide) e dos pulmões com a corticoterapia. Perguntas frequentes como, por quanto tempo a criança necessita estar medicada continuamente com CI, ou como decidir entre qual medicação deva ser iniciada para controle de sintomas. Embora haja numerosos estudos sobre a relação entre o crescimento e o uso de corticosteróides inalatórios as discussões ainda estão abertas sobre o assunto.

Estudos longitudinais de um ano de tratamento com dipropionato de beclometasona, têm demonstrado reduções na velocidade de crescimento em crianças com asma persistente³⁻⁶, no entanto, não há informações conclusivas sobre o efeito final dos CI sobre o crescimento. Fatores complicadores da interpretação dos estudos incluem gravidade diferente dos casos, inconsistência de técnicas de medidas, estágio de desenvolvimento puberal e falta de controles adequados.

A avaliação de crianças pré-púberes que aspiraram budesonida inalatória em suspensão durante um ano com doses variando entre 0,5 e 1mg/dia, revelou que só ocorria retardo na velocidade de crescimento em pacientes não tratados previamente com CI, sugerindo que este retardo seja temporário, mas que não haja perda de crescimento⁷.

Os riscos potenciais do atraso do crescimento linear pelo CI, devem ser pesados contra os riscos a longo prazo da falta de controle da asma. Considerados medicamentos mais eficazes como controladores da asma, os CI são acompanhados pelo pequeno risco de efeitos sistêmicos. Recomenda-se especialmente em crianças, a monitoração de efeitos adversos e periodicamente, a medida da estatura com método sensível (estadiometria)^{1,8}.

Além disso, a dose inicial deve ser talhada individualmente e a manutenção com a menor dose efetiva para controle da asma².

A velocidade de crescimento deve ser considerada também em relação ao controle da asma. Há uma relação inversa entre o escore do desvio padrão da velocidade de crescimento e o controle da asma, mesmo antes ou após a introdução de CI⁹. A própria doença, independente da gravidade e do controle dos sintomas, pode interferir com a velocidade do crescimento e é incerto se a estatura final é comprometida ou não em asmáticos. Em avaliação de asmáticos com idade entre 7 e 14 anos encontramos 3,9% de 407 meninos e 6,2% de 225 meninas com estatura abaixo do 3 percentil para a idade¹⁰.

Estudos observados para caracterizar a história natural da asma em crianças com asma grave e difícil tratamento

com diversos recursos de controladores, mostrou que estas têm menor estatura e a função pulmonar diminui com o tempo, mais acentuadamente em meninos que em meninas. A média da altura para a idade variou entre o percentil 42 e o 54¹¹.

O escore do desvio padrão para estatura e o VEF1 % previsto antes de iniciar o tratamento com CI estão correlacionados e indicam que a gravidade da asma interfere com o crescimento¹². Há evidências que o crescimento reduz-se um cm por ano em crianças tratadas com beclometasona 400mcg por dia¹³, no entanto, tratamento contínuo durante dez anos com doses de CI semelhantes reduz o crescimento somente no primeiro ano de tratamento, não sendo persistente e a estatura final de adulto é alcançada^{14,15}. Budesonida e fluticasona em doses baixas, não causam interferência com a taxa de crescimento¹⁶⁻¹⁹, por outro lado, doses maiores e por tempo prolongado de uso, podem reduzir a velocidade de crescimento^{12,20}. As recomendações para o tratamento de crianças com CI, são na opinião do painel de expertos são:

CI e crescimento linear em crianças: pontos chaves

- 1-Os riscos potenciais de CI são balanceados por seus benefícios.
- 2-O ritmo de crescimento é variável em crianças. Avaliações de curto prazo podem não ser preditivas da estatura final alcançada na idade adulta.
- 3- Asma não controlada pode retardar o crescimento de crianças.
- 4-Em geral, crianças que têm asma tendem a ter períodos mais longos de índices reduzidos de crescimento antes da puberdade (meninos mais que meninas).
- 5- O potencial efeito de CI em retardar o crescimento parece ser dose dependente.
- 6- No tratamento de crianças com asma leve ou moderada persistente, os CI em dose baixa ou média, podem ter efeito adverso, porém não previsível no crescimento linear. O significado clínico deste efeito sistêmico potencial, permanece para ser determinado. Doses maiores têm maior potencial para a supressão do crescimento.
- 7- Altas doses de CI em crianças com asma grave persistente têm o potencial ainda menor que corticóide sistêmico para interferir no crescimento linear.
- 8- Estudos em que o crescimento foi cuidadosamente acompanhado sugerem que o efeito sobre o crescimento ocorre nos primeiros meses de tratamento, é geralmente pequeno e não progressivo.
- 9- A eficácia de CI é suficiente para contornar as preocupações com o crescimento ou outros efeitos sistêmicos. Como com qualquer outra medicação, para se manter bom controle da asma, as doses de CI devem ser reduzidas para as menores possíveis.

Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma NAEP – NHI 2007

Em nosso serviço fizemos duas observações transversais em coortes diferentes. Meninos pré-púberes com asma foram acompanhados e com estatura medida por estadiômetro durante um período entre 8 e 21 meses, média de 13 meses. Foram divididos em três grupos: os que usavam prednisona em dias alternados (média de 8mg/dia), usando beclometasona inalatória (média de 394mcg/dia) e um grupo controle de asmáticos sem uso de CI ou oral. O cres-

cimento avaliado pelo escore Z de desvio padrão da estatura (H-SDS) onde o percentil 50 equivale ao H-SDS zero e baixa estatura quando o H-SDS é inferior a -1,88. O pareamento dos grupos pela idade, sexo e estadiamento pré-puberal permitiu comparação da velocidade de crescimento das crianças com asma. Não analisamos a velocidade de crescimento previamente ao ingresso no estudo, porém selecionamos somente os pré-púberes para evitar os efeitos do estirão da puberdade sobre a velocidade de crescimento linear²¹.

Não se caracterizou baixa estatura tanto na entrada como no final da avaliação em nenhum dos indivíduos e não foi verificada variação da frequência de escore Z, ou seja, o número de pacientes que evoluiu com aumento, manutenção ou decréscimo na velocidade do crescimento foi o mesmo.

Mais recentemente, asmáticos com doença persistente foram divididos em dois grupos de acordo com a dose diária de corticóide inalado utilizada durante período de estudo mais longo que o anterior, tendo como referência 500 mcg de beclometasona ou outras formulações, mas em doses equivalentes²².

Vinte e dois pacientes preencheram os critérios de inclusão do estudo durante o período. Dos 22 pacientes, 14 (63,6%) eram do sexo masculino. A média da idade foi 7,1 ± 2,3 anos na primeira consulta no ambulatório da especialidade. Todos os pacientes fizeram uso de corticóide inalatório durante o período de avaliação. Dezesete (77,2%) pacientes utilizavam baixas doses de corticóide inalatório, ou seja, doses diárias iguais ou inferiores a 500 mcg de beclometasona ou doses equivalentes de outros CI.

O escore HSDS foi estimado em três consultas diferentes. O intervalo médio entre cada uma das três consultas em que foi calculado o HSDS foi de doze meses. O tempo médio total decorrido entre a primeira e a terceira consulta foi de 24 meses. Houve tendência dos pacientes a se manterem próximos ao HSDS zero no período de 24 meses, o que demonstra que se mantiveram dentro do canal de crescimento da população geral, correspondendo ao percentil 50. A dose diária de CI utilizada não interferiu nos valores de escore HSDS neste período ($p < 0,05$).

Neste grupo de asmáticos pré-púberes a média de HSDS mostrou que, independente da dose de CI utilizada, os pacientes mantiveram seu canal de crescimento. Apesar do pequeno número de pacientes estudados, não houve interferência do CI na estatura.

Estudos futuros envolvendo maior número de pacientes, a longo prazo, poderão colaborar para confirmação e maior aprofundamento destes dados.

Os riscos potenciais do atraso do crescimento linear pelo CI devem ser pesados contra os riscos em longo prazo da falta de controle da asma. Recomenda-se, especialmente em crianças, que a dose inicial seja estabelecida individualmente e a dose de manutenção seja a menor dose efetiva para controle da asma^{2,23}.

Considerados os medicamentos mais eficazes como controladores da asma, os CI são acompanhados por risco pequeno de efeitos sistêmicos. A monitoração de efeitos adversos deve ser periódica e a medida da estatura com método sensível (estadiometria)⁸.

Prof.Dr.Nelson A. Rosário Filho
Professor Titular do Departamento de Pediatria
Universidade Federal do Paraná

Referências

1. National Heart, Lung, and Blood Institute National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Full Report 2007.

2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2007. www.ginasthma.com.
3. Moudiou T, Theophilatou D, Priftis K, Papadimitriou A. Growth of asthmatic children before long-term treatment with inhaled corticosteroids. *J Asthma* 2003;40:667-671.
4. Ferguson AC, Murray AB, Tze WJ. Short stature and delayed skeletal maturation in children allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1982;36:587.
5. Littlewood JM, Johnson AW, Edwards PA, Littlewood AE. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1988;1:115-116.
6. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986;61:1049-1055.
7. Skoner DP, Szefer SJ, Welch M, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:259-68.
8. 8-Diretrizes Brasileiras no Manejo da Asma. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2006;29:222-245.
9. Ninan TK, Russell G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Arch Dis Child*, 1992;67:703-705.
10. Rosario NA Aspectos clínicos e epidemiológicos da asma na criança, em Curitiba. Curitiba. Tese (Professor Titular), Universidade Federal do Paraná,1997.
11. Chipps BE, Stanley J, Szefer SJ, Simons FER, Haselkorn T, Mink DR et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1156-1163.
12. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Resp Med* 1994;88:373-381.
13. Fortkamp E, Brown MA Inhaled corticosteroids and growth: a review. *J Pediatr (Rio J.)* 2000;76:263-274.
14. Doull IJM, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Crit Care Med* 1995;151:1715-1719.
15. Simons FER. A comparison of beclomethasone, salmeterol and placebo in children with asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1659-1665.
16. Price JF, Russel G, Hindmarsh PC, Weller P, Heaf P, Williams J. Growth during one year treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:178-186.
17. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. *J Pediatr* 1998;132:472-477.
18. Smith JA. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:259-268.
19. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double-blind trial. *BMJ* 1991;303:163-165.
20. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FGA, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999;134:422-427.
21. Kovalhuk LCS, Rosário NA, Lacerda L, Gabardo J Linear growth of asthmatic children on inhaled and systemic steroids. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 1999;22:46-56.
22. Tigrinho F, Malucelli M, Rosário NA, Riedi CA, Kovalhuk L, Geraldini M. Linear growth in pre-pubertal asthmatics and inhaled corticosteroid. *Rev. bras. alerg. imunopatol* 2008 (submetido)
23. Szefer SJ Advances in pediatric asthma 2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:558-562.

Alergia alimentar e os testes cutâneos de contato: ajudam no diagnóstico ou apenas mais um incômodo para a criança?

Prezado Editor,

Alergia alimentar é um tema que apresenta importância e relevância crescentes nos últimos anos. Parte decorrente de maior compreensão sobre o mecanismo fisiopatológico e parte pelo número crescente de crianças que apresentam o quadro, por vezes grave e até fatal. É importante também ressaltar a sua relação direta com o aspecto nutricional, conseqüentemente, com a qualidade de vida das crianças.

Nessa alergia pressupõe-se uma resposta imune adversa à proteína alimentar, ideal seria ter o seu mecanismo demonstrado na prática clínica, já que o teste duplo cego controlado por Placebo, apesar de ser considerado o padrão ouro, nada informa sobre o processo alérgico de base, podendo ser positivo também nas reações adversas a alimentos de origem não-imunológica.

A abordagem e as ferramentas utilizadas no diagnóstico de alergia alimentar não-mediada pela IgE ainda estão envolvidas por muita controvérsia e por carência de exames que demonstrem o processo alérgico de base. Neste aspecto, o teste de contacto (*patch test*), apresentou-se como uma boa perspectiva a ser validada.

A validade de um teste diagnóstico refere-se a quanto ele é útil, em termos quantitativos, para diagnosticar um evento ou predizê-lo em determinada situação clínica para pacientes específicos, nesse caso, alergia alimentar (AA) em crianças.

Excelente seria possuímos “testes diagnósticos” que nos informassem com rapidez, facilidade e praticidade a existência ou não de AA mediada por células, entretanto, na prática não é assim.

Achamos importante escrever a esta revista da especialidade para relatar o que temos observado em pesquisa.

Em pesquisa ainda por ser concluída com 190 crianças suspeitas de possuir AA, encaminhadas ao ambulatório de alergia e imunologia em pediatria do Hospital das Clínicas, Recife-PE, foi realizada triagem clínica, além de exames complementares diagnósticos (*prick test*, *patch test* e o teste de provocação oral com o alimento em estudo) para a definição do quadro de AA nas mesmas. Várias dificuldades foram observadas durante a utilização do *patch test* nessa prática diagnóstica.

Além da possível incapacidade do teste em detectar AA mediada por mecanismo celular¹ outras questões relacionadas à técnica também põem à prova sua validade e praticidade.

Para resultados consistentes, passíveis de reprodutibilidade, é necessária uma padronização na forma do preparo dos extratos a serem utilizados. Os extratos industrializados utilizados atualmente, ainda não possuem padronização e carece de respaldo científico, devendo-se utilizar na prática, atualmente, os alimentos *in natura*¹.

Antes de se proceder a realização do teste será interessante conhecer a quantidade de proteína capaz de desencadear uma resposta adequada (o que é bastante difícil de estimar em termos de alergia não-mediada por IgE), bem como serão interessantes pesquisas que procurem saber qual o melhor veículo para adicionar o pressuposto alérgico alimentar em contato com a pele do paciente.

Além disso, o alimento deve ser exposto à pele na maior área possível, utilizando-se preferencialmente as câmaras de Finn de 12mm afixadas no dorso das crianças com fitas hipoalergênicas. Essa fixação é bastante difícil em lactentes e pré-escolares, especialmente em localidades com temperaturas mais elevadas onde a sudorese pode contribuir para o insucesso da aderência do material à pele.

O incômodo que o procedimento pode causar à criança durante o sono, banho e em vários outros aspectos, necessita ser incorporado à análise do custo-benefício do exame.

Depois dessas considerações, vale ainda ressaltar que a leitura e interpretação deste exame requerem equipe atenta, bem treinada e não-sugestionada. Devem ser considerados positivos apenas os exames que apresentem no mínimo hiperemia e pápula. Infelizmente é freqüente a existência de falsos positivos.

Este fato torna a experiência com o *patch test* em crianças com AA totalmente diversa da experiência em adultos com eczema de contato, onde o teste apresenta adequada reprodutibilidade e validação interna e externa.

Recentemente, o próprio Niggemann^{2,3}, autor que muito tem estudado este tema e um grande defensor no passado do *patch test* para o diagnóstico de AA não mediada por IgE, expôs questionamentos sobre sua eficácia e praticidade. Em nosso estudo com dados a serem publicados, apenas em 14% das crianças o *patch test* evitou a realização do desencadeamento oral para o diagnóstico de AA, e mesmo assim apenas quando submetido à combinação com positividade de testes de hipersensibilidade imediata mediados por IgE (teste cutâneo e IgE específica). Em ciência, quando o pai de uma idéia questiona a sua validade, uma reflexão adequada deve ser feita.

Dessa forma, diante das evidências científicas atuais, é plenamente louvável a orientação da Academia Americana de Asma, Alergia e Imunologia e também do Colégio Americano de Asma, Alergia e Imunologia. Eles afirmam em seus posicionamentos que o *patch test* por apresentar acurácia preditiva baixa e variável, bem como dificuldade de padronização, não é indicado para uso rotineiro em qualquer suspeita clínica de alergia alimentar⁴.

Dr Aldo José Fernandes Costa

Prof Dr José Ângelo Rizzo

Profa Dra Gisélia Alves

Prof Dr Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Universidade Federal de Pernambuco e Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia em Pediatria da Universidade Federal de Pernambuco.

Referências

1. Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12: 37–40.
2. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy*. 2006; 61:1377-84.
3. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K et al - The atopy patch test in the diagnostic work-up of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:923-9.
4. American College of Allergy, Asthma & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96:S1-68.