

Corticosteroides Inalados em Crianças com Asma Persistente: Impacto no Crescimento



Inhaled Corticosteroids in Children with Persistent Asthma: Effects on Growth

Erica Torres¹, Ricardo M. Fernandes^{2,3,4}

1. Serviço de Pediatria, Hospital de Faro, Centro Hospitalar do Algarve, Faro, Portugal

2. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

3. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Cochrane Portugal, Lisboa, Portugal

4. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2015;46:291-3

Introdução

Os corticosteroides inalados (CI) são considerados terapêutica de primeira linha para a asma persistente, diminuindo as alterações inflamatórias nas vias aéreas.¹ Apesar de serem uma terapêutica globalmente segura, os seus potenciais efeitos adversos sistémicos têm sido amplamente discutidos.²⁻⁵ A perceção exagerada destes efeitos é uma das causas de “corticofobia”, que pode levar a má adesão terapêutica.⁶ Em particular, existe incerteza quanto ao impacto do uso contínuo de doses baixas ou médias de CI sobre o crescimento a curto e longo prazo. O conhecimento adequado deste efeito e dos seus possíveis determinantes é fundamental para a prescrição racional de CI.⁵

Objetivos

Neste “Cochrane Corner” apresentam-se e comentam-se os resultados da revisão Cochrane cujo objetivo foi avaliar o impacto dos CI no crescimento linear de crianças com asma persistente e explorar a influência de fatores ligados ao fármaco ou à criança.⁷

Métodos

A revisão sistemática incluiu ensaios clínicos aleatorizados e controlados, comparando a utilização diária de CI administrados por qualquer tipo de dispositivo inalatório durante pelo menos três meses, com placebo ou fármaco antiastmático de outro grupo. A população incluía participantes até aos 18 anos com asma persistente. Definiram-se como *outcome* primário a velocidade de crescimento (obtida por regressão linear e expressa em cm/ano) e como *outcomes* secundários a evolução de *scores* padronizados de desvio padrão da velocidade de crescimento (*z-scores*) e a evolução da estatura em relação ao valor basal (cm).

A revisão utilizou metodologia padrão para revisões

Cochrane, incluindo pesquisa sistemática de estudos até janeiro de 2014 em várias bases de dados (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED e PsycINFO), avaliação do risco de viés dos ensaios por dois revisores independentes e avaliação da qualidade da evidência pelo método GRADE. Na metanálise, os resultados foram descritos sob a forma de diferença média (DM) para as variáveis contínuas e apresentados com intervalos de confiança a 95% (IC95%).

Foram realizadas análises de subgrupo para explorar as seguintes fontes de heterogeneidade:

- Fármaco CI específico;
- Dispositivo de inalação;
- Dose diária de CI (baixa, média ou alta de acordo com os critérios GINA⁸);
- Uso concomitante de outros fármacos antiastmáticos;
- Idade dos participantes (2-5, > 5-12 e > 12-18 anos);
- Gravidade da asma (critérios reportados pelos autores dos ensaios).

Resultados

Foram incluídos 25 estudos, envolvendo 8471 crianças com asma persistente, cuja gravidade reportada era ligeira e/ou moderada (5128 tratados com CI e 3343 tratados com placebo ou outros fármacos). Seis fármacos CI diferentes foram utilizados (dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, flunisolida, propionato de fluticasona e furoato de mometasona), em doses baixas ou médias, por um período de três meses a seis anos. Os dispositivos de inalação reportados incluíram inalador pressurizado doseável (MDI) - com propelentes clorofluorocarbonetos (CFC), mais antigos, ou hidrofluoroalcanos (HFA), utilizados atualmente - inalador de pó seco (DPI) ou nebulizador.

Considerando o período de um ano, os CI associaram-se a uma redução da velocidade de crescimento, bem como a redução da evolução estatural em relação ao valor basal, quando comparados com grupos controlo (Tabela 1). Para este período, a análise de subgrupos

Tabela 1. Resultados após um ano de tratamento: Corticosteroides inalados comparativamente a placebo ou fármacos antiasmáticos de outro grupo

| Outcome | Número de participantes (estudos) | Magnitude do efeito DM [IC95%] | Qualidade da evidência (GRADE) |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Velocidade de crescimento (cm/ano) | 5717 (14 estudos) | -0,48 cm/ano [-0,65 a -0,30] | Moderada |
| Evolução da estatura em relação ao valor basal (cm) | 3275 (15 estudos) | -0,61 cm [-0,83 a -0,38] | Moderada |
| Evolução de z-scores de velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento | 258 (4 estudos) | -0,13 [-0,24 a -0,01] | Moderada |

DM - diferença média; IC - intervalo de confiança.

comparando fármacos CI específicos a uma dose equivalente a 200 µg de beclometasona demonstrou diferença significativa do efeito ($p < 0,0001$). A ciclesonida (200 µg/dia) não foi significativamente diferente do placebo (DM -0,15 cm/ano, IC95% -0,37 a 0,07), ao contrário das diferenças observadas com fluticasona (200 µg/dia) (DM -0,42cm/ano, IC95% -0,66 a -0,18), budesonida (400 µg/dia) (DM -0,61 cm/ano, IC95% -0,84 a -0,38), mometasona (200 µg/dia) (DM -0,67 cm/ano, IC95% -1,19 a -0,15) e beclometasona (400 µg/dia, em MDI-CFC) (DM -1,0 cm/ano, IC95% -1,45 a -0,54). Nas restantes análises de subgrupos, não se observou diferença significativa na redução da velocidade de crescimento induzida pelos CI no período de um ano comparando doses, dispositivo inalatório ou idade do doente.

Na análise feita ao segundo ano de terapêutica não se encontraram diferenças estatisticamente significativas na velocidade de crescimento entre os doentes tratados com CI e os grupos controlo (cinco estudos, 3174 doentes, DM -0,19 cm/ano, IC95% -0,48 a 0,11). Em dois estudos com seguimento após três anos de tratamento observaram-se resultados discrepantes, não tendo sido possível efetuar metanálise. Num estudo não se verificaram diferenças e no outro registou-se uma redução da velocidade de crescimento no grupo pré-pubertário tratado com budesonida (DM -0,33 cm/ano, IC95% -0,52 a -0,14).

Três estudos reportaram a evolução a curto prazo após a interrupção da terapêutica (dois a quatro meses) em crianças com idades entre os 4 e os 9 anos, não se identificando diferenças em qualquer *outcome*. Um estudo com 285 doentes em idade pré-escolar revelou mesmo maior velocidade de crescimento no grupo tratado com propionato de fluticasona, quando comparado com placebo, nos 12 meses seguintes à interrupção da terapêutica (DM 0,6 cm/ano, IC95% 0,4 a 0,8). Apenas um estudo com seguimento até à idade adulta demonstrou que os doentes em idade pré-púbere tratados com budesonida (400 µg/dia) por um período médio de 4,3 anos, apresentavam uma redução média de -1,2 cm na estatura final, quando comparados com placebo (IC95% -1,90 a -0,50).

Conclusões

O uso contínuo de doses baixas ou médias de CI em crianças com asma persistente ligeira a moderada associa-se a uma redução estatisticamente significativa em várias medidas de crescimento durante o período de um ano. O efeito parece estar mais associado ao fármaco CI específico do que a outros fatores terapêuticos ou individuais. A redução é máxima no primeiro ano de terapêutica e menos pronunciada nos anos subsequentes, mas pode persistir a longo prazo.

Comentário

O crescimento é um processo complexo, mediado por vias endócrinas distintas consoante a idade, e que está dependente de fatores nutricionais, sociais, psicológicos, genéticos, entre outros, e da presença de doença crónica.^{4,5} O diagnóstico de asma pode afetar o crescimento estatural e a maturação, quer de forma independente do tratamento, quer pelo uso repetido de corticosteroides sistémicos, em particular se o controlo da doença é reduzido.⁴ Os mecanismos que explicam o efeito dos CI no crescimento não são ainda totalmente conhecidos, mas incluem o seu efeito na maturação óssea.^{4,5} As crianças no estadió pré-púbere são particularmente vulneráveis, embora a suscetibilidade individual varie.

Esta revisão sistemática demonstrou que a utilização contínua de CI em doses baixas ou médias tem um efeito supressor do crescimento desde o primeiro ano de terapêutica. Esse efeito não é cumulativo nem progressivo e pode ser em parte compensado ao longo do tratamento, ou após a interrupção terapêutica. Porém, a escassa evidência existente sugere também que em crianças em idade pré-pubertária o efeito supressor pode persistir e afetar a estatura final. É importante realçar que as diferenças reportadas são médias entre grupos populacionais, de discutível relevância clínica, e que a sua extrapolação para a prática clínica implica uma avaliação individual do risco de cada doente.

A análise de subgrupos sugeriu existirem diferenças entre CI específicos, o que tem sido também descrito para outros efeitos adversos, por exemplo, o risco de insuficiência suprarrenal.⁹ Embora existam particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre diferentes CI que podem justificar diferenças de eficácia e segurança, a sua relevância é controversa.⁹ É fundamental utilizar tabelas de equivalência de doses para diferentes CI e dispositivos de inalação, publicadas nas normas de orientação clínica.⁸ Apesar dos restantes subgrupos estudados não terem demonstrado diferenças, um estudo revelou que a idade e o peso influenciam o efeito supressor do crescimento em crianças em idade pré-escolar.¹⁰

Em suma, a terapêutica com CI em idade pediátrica implica sempre uma monitorização individual do crescimento e restantes efeitos adversos, independentemente da dose. Deve ser utilizada a dose mínima eficaz e importa referir que a terapêutica com CI contínuos tem-se mostrado superior a regimes intermitentes ou episódicos.¹¹ Doentes e cuidadores devem ser informados dos riscos no contexto dos benefícios bem estabelecido destes fármacos no controlo da asma persistente, permitindo uma decisão esclarecida e partilhada, e

melhorando a adesão terapêutica.

Palavras-chave: Revisão Sistemática; Asma; Corticosteroides; Crescimento

Keywords: Systematic Review; Asthma; Adrenal Cortex Hormones; Growth

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência

Erica Torres
ericamtortes@gmail.com

Recebido: 08/05/2015

Aceite: 29/05/2015

Referências

1. De Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:12-23.
2. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:521-35.
3. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: An update of long-term trials. *Drug Saf* 2006;29:599-612.
4. Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. *Lancet Respir Med* 2014;2:487-96.
5. Allen DB. Inhaled corticosteroids and growth: Still an issue after all these years. *J Pediatr* 2015;166:463-9.
6. Laforest L, El Hasnaoui A, Pribil C, Ritleng C, Osman LM, Schwalm MS, et al. Asthma patients' self-reported behaviours toward inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2009;103:1366-75.
7. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticoste-

roids in children with persistent asthma: Effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD009471.

8. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2015 [consultado em maio 2015]. Disponível em <http://www.ginasthma.org>

9. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:13.

10. Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, Zeiger RS, Lemanske RF Jr, Szefer SJ, et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:956-63.

11. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD009611.