

Artigos de Revisão

A INFLUÊNCIA DOS CORTICOESTERÓIDES NO CRESCIMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME NEFRÓTICA

GROWTH SUPPRESSION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH NEPHROTIC SYNDROME BY CORTICOSTEROID

MARCELO MILITÃO ABRANTES*, EDUARDO ARAÚJO DE OLIVEIRA**, JOEL ALVES LAMOUNIER***, LUIZ SÉRGIO BAHIA CARDOSO****, JOSÉ SILVÉRIO SANTOS DINIZ*****, GUILHERME CARDOSO PARREIRA*****

RESUMO

Os corticoesteróides são usados no tratamento de várias doenças crônicas e apresentam diversos efeitos colaterais. Observa-se, especificamente, o atraso no crescimento, de crianças e adolescentes cuja fisiopatologia já esteja bem esclarecida. Os resultados publicados em diversos estudos demonstram que a dose total, tempo total de uso e tempo de uso diariamente ou em dias alternados de corticoesteróides estão associados negativamente com o crescimento em crianças e adolescentes, causando o déficit de crescimento. Poucos estudos consideraram conjuntamente na análise de aspectos do tratamento a intensidade da doença que, no caso de crianças e adolescentes com síndrome nefrótica, pode ser estimado pelo número de recidivas e proteinúria. No caso específico desta afecção, e em outras doenças crônicas, formas mais intensas da doença causam tratamento mais agressivo. Sendo assim, a intensidade da doença é um fator de confusão entre tratamento com corticoesteróides e déficit de crescimento, devendo sempre ser considerado nestes estudos. O uso de técnicas estatísticas de análise multivariada poderia identificar qual a importância da intensidade da doença e do tratamento no déficit de crescimento de crianças com síndrome nefrótica e outras doenças crônicas.

Palavras-chave: Corticoesteróides/efeitos adversos; Transtornos do Crescimento; Síndrome Nefrótica; Asma; Criança; Adolescente.

INTRODUÇÃO

Os efeitos antiinflamatórios dos corticoesteróides, que não estão ainda completamente esclarecidos, possibilitaram o emprego dessas drogas no tratamento de diversas doenças. Em crianças e adolescentes, esta classe de drogas é usada no tratamento de muitas doenças crônicas, tais como asma e síndrome nefrótica (SN).

Entretanto, o uso desses medicamentos é acompanhado por diversos efeitos colaterais, principalmente quando usados em altas doses e por tempo prolongado¹. Os principais efeitos colaterais estão listados no Quadro 1.

Outros efeitos colaterais do uso de corticóides em crianças são citados por diversos autores: achados de atrofia cerebral²; necrose óssea asséptica avascular³; catarata⁴; trombose arterial recorrente⁵; trombose cerebral secundária a hipercoagulabilidade sanguínea⁶; alterações na função cardíaca⁷; hipertensão arterial^{8,9}; alterações tireoidianas¹⁰; pancreatite¹¹; desmineralização óssea¹².

Dentre os efeitos colaterais encontra-se a inibição do crescimento que, em certos casos, pode assumir caráter permanente e culminar com seqüelas orgânicas e psicoló-

gicas para as crianças¹³. A inibição do crescimento é, inclusive, um dos critérios para iniciar o uso de imunossuppressores¹⁴, drogas consideradas como segunda alternativa na terapêutica e no controle da SN.

Quadro 1 - Efeitos colaterais associados com uso crônico de corticóides

Efeitos metabólicos

Hipopotassemia
Hiperglicemia
Hiperlipidemia

Inibição da adrenal
Inibição do crescimento/ atraso puberal
Osteoporose
Necrose asséptica óssea (quadril, joelhos, ombros)
Miopatia
Catarata
Hipertensão

Diabetes mellitus

Imunossupressão

Níveis de imunoglobulina diminuídos
Perda da hipersensibilidade tardia
Infecção (reativação de tuberculose latente, infecção por varicela grave)

Efeitos psicológicos

Alterações de humor
Psicose

Modificado de: SPAHN, KAMDA 1995

A inibição do crescimento causada pelos corticoesteróides já está bem determinada¹³. Porém, ainda existem controvérsias sobre quais variáveis relacionadas com a administração de corticoesteróides apresentam associação com déficit de crescimento: idade de administração da droga, dose máxima diária, dose total, tempo de uso, tempo em dias alternados¹⁵⁻²⁰.

* Doutorando em Pediatria – UFMG

** Professor Adjunto Dep. de Pediatria – UFMG

*** Professor Adjunto Dep. de Pediatria – UFMG

**** Professor Assistente Dep. de Pediatria – UFMG

***** Professor Emérito Dep. de Pediatria – UFMG

***** Acadêmico da Faculdade de Medicina da UFMG

Departamento de Pediatria – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:
Eduardo A. Oliveira
e-mail: eduolive@medicina.ufmg.br

Data de Submissão:
30/06/2003
Data de Aprovação:
20/07/2004

O objetivo deste artigo é discutir aspectos relacionados entre uso de corticoesteróides e déficit de crescimento em crianças e adolescentes com SN.

METODOLOGIA

A revisão da literatura foi feita através de pesquisa bibliográfica de artigos indexados pelo MEDLINE, via Internet (www.nlm.nih.gov), realizada em abril de 2003, inicialmente considerando-se o unitermo classificado no MESH (Medical Subject Headings, www.nlm.nih.gov/cgi/mesh): corticosteroids. Foram utilizados também os seguintes limites: “MESH Major Topic” (assunto principal); “All Child: 0-18 years” (crianças), “Human” (humanos) e o qualificador “ae” (*adverse effects* – efeitos colaterais).

Para selecionar artigos publicados em língua portuguesa, foi realizada uma busca na BIREME (www.bireme.br); no SCIELO (www.scielo.br); no Jornal Brasileiro de Nefrologia (www.sbn.org.br) e no Jornal de Pediatria (www.jpmed.com.br).

Os artigos foram obtidos por meio do portal CAPES (www.periodicos.capes.gov.br), BIREME (www.bireme.br), revistas disponíveis na Biblioteca da FM-UFMG e/ou através do sistema de comutação entre bibliotecas.

As referências bibliográficas dos artigos citados acima, quando consideradas relevantes, também foram incluídas nesta revisão da literatura. Foram considerados também livros-texto.

REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

Influência do corticoesteróide no crescimento (fisiopatologia)

A patogênese da supressão do crescimento pelos corticóides é complexa e multifatorial, envolvendo vários passos na cascata de eventos que culmina com o crescimento linear.

Doses altas de corticoesteróide podem diminuir a secreção fisiológica de hormônio do crescimento (GH) através de aumento da secreção de somatostatina. Em algumas crianças expostas a corticóide a resposta a testes de estímulo para liberação do GH podem estar alterados¹⁹.

No entanto, a inibição do crescimento também ocorre por efeitos diretos dos corticoesteróides na placa de crescimento. Infusão de corticoesteróides na placa de crescimento leva à redução temporária da taxa de crescimento do membro e pode romper a vasculatura desta placa. Condrócitos expostos a corticoesteróides mostram taxas de proliferação diminuídas e um período de repouso longo, reversível. Estudos *in vitro* sugerem que as ações somatotróficas do GH e do fator de crescimento semelhantes à insulina 1 (IGF-1) podem ser afetadas por um grande número de mecanismos diferentes, incluindo alterações na atividade da proteína ligadora de GH, regulação inibitória da expressão dos receptores de GH e capacida-

de de ligação, e também redução na produção e atividade local de IGF-1¹⁹.

Corticoesteróides também podem alterar a massa óssea e atrasar o crescimento por alterações na função gonadal, ao nível da hipófise e através de efeitos gonadais diretos. Estudos em adultos mostram que uso de corticoesteróides pode estar associado à deficiência de testosterona e gonadotrofina. Níveis séricos de outros hormônios esteróides tais como androstenediona e estrógeno também podem estar diminuídos por inatividade adrenal, seguido de tratamento com corticoesteróide. Além disso, existem evidências sugestivas de que corticoesteróides dificultam a ação do hormônio folículo estimulante (FSH), com conseqüente redução da secreção de estrógeno, *in vitro*¹⁹.

Os corticoesteróides podem tanto inibir quanto estimular a secreção endógena do GH, um paradoxo que surge da ação dicotômica no nível da hipófise e hipotálamo. Cortisol facilita a síntese de hormônio do crescimento pela hipófise por alterar a afinidade e densidade dos receptores do hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) e interagir com um elemento responsivo do gene do GH. Portanto, um mínimo de cortisol é essencial para produção normal de GH, sem o qual (como nos pacientes com doença de Addison) indivíduos podem apresentar deficiência de GH por diminuição da produção.

Em condições com níveis normais de cortisol, ocorre uma síntese apropriada de GH bem como influências normais de GHRH e somatostatina, resultando na liberação pulsátil de GH. Em condições com níveis elevados de cortisol, produção de GH é estimulada pela hipófise, mas a liberação pulsátil de GH está impedida principalmente através do aumento do efeito da somatostatina hipotalâmica¹³ (Figura 1).

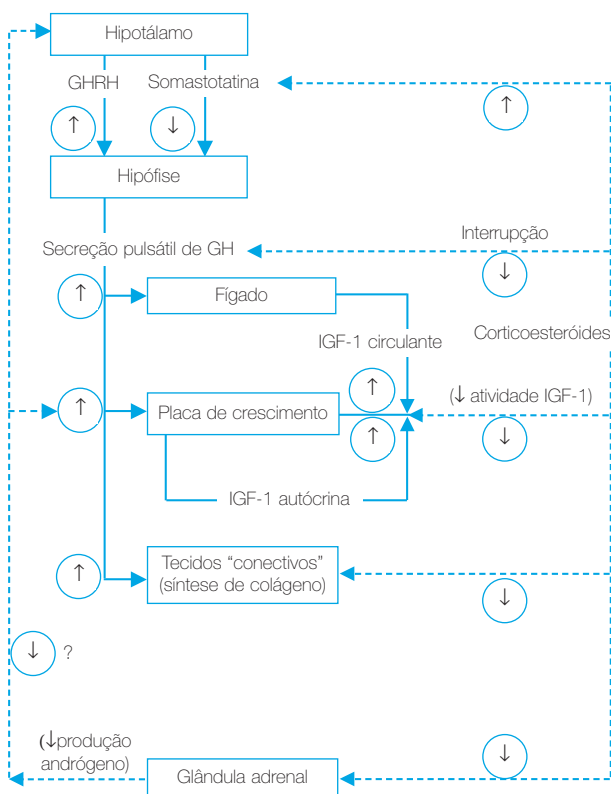
Mesmo quando a secreção pulsátil de GH é mantida no uso de corticoesteróide, os níveis médios de GH estão reduzidos quando comparados com dados de crianças saudáveis, corrigidos para estágio puberal e sexo. Portanto, padrões de secreção de GH em crianças tratadas com corticoesteróides se assemelham com deficiência neurosecretória de GH, na qual os níveis de GH após estímulo estão normais, mas a secreção espontânea está subnormal¹³.

Os níveis de IGF-I podem estar diminuídos, normais ou aumentados em pacientes tratados com corticoesteróides. No entanto, atividade de IGF-I diminui poucas horas após administração oral de corticoesteróide em crianças cujos níveis de IGF-1 permanecem normais¹³ (Figura 1).

Os corticoesteróides também antagonizam os efeitos do GH nos tecidos-alvo pela inibição da mitose de condrócitos e síntese de colágeno. Apesar dos efeitos dos corticoesteróides na secreção do GH e ação do IGF-I indiretamente na síntese do colágeno, corticoesteróide também interfere diretamente com modificações das cadeias pre-

cursoras do pró-colágeno e aumenta a degradação do colágeno¹³ (Figura 1).

Figura 1 - Mecanismo de supressão do crescimento linear pelos corticosteróides. Modificado de ALLEN (1996)¹³



Apesar dessas observações, níveis de GH espontâneos e estimulados não estão invariavelmente baixos em crianças tratadas com corticosteróides. Doses altas de corticosteróides por muito tempo diminuem intensamente a secreção de GH. Exposição aguda a corticosteróides também bloqueia a liberação estimulada de GH¹³.

Outros efeitos contribuem para o intenso dano causado ao crescimento linear associado ao tratamento com doses supra-fisiológicas de corticosteróides. Estes medicamentos interferem com a retenção de nitrogênio e minerais necessários ao processo de crescimento. Inibem a formação óssea diretamente pela inibição da função dos osteoblastos e indiretamente pela diminuição da secreção de esteróides sexuais (em crianças mais velhas e adolescentes). Eles também inibem a absorção de cálcio (parcialmente reversível com tratamento com vitamina D), aumentam a excreção urinária de cálcio e promovem reabsorção óssea causada por hiperparatireoidismo secundário. Osteopenia é particularmente intensa nos ossos trabeculares, como as vérte-

bras. Maturação esquelética é atrasada pelo tratamento crônico com corticosteróides. Principalmente em meninos tratados com corticosteróides, a supressão do avanço da idade óssea pode exceder a supressão do avanço da altura¹³.

O uso crônico de corticosteróides pode levar à osteoporose, um dos efeitos colaterais mais importantes em crianças em crescimento. Além de fraturas e osteocondrite, os pacientes podem não atingir o pico de massa óssea normal e, portanto, estão em risco de osteoporose mais precocemente na idade adulta²⁰.

Crescimento de crianças em uso de corticóides

Desde a introdução do tratamento com corticosteróides no início da década de 1950, o prognóstico de crianças com SN melhorou consideravelmente. No entanto, atraso no crescimento surgiu como o principal efeito colateral dessa terapêutica, principalmente em crianças com a forma córtico-resistente²¹.

Mais recentemente, o maior conhecimento acerca da inflamação na asma leve e moderada tem feito com que a administração de corticóide inalatório seja a forma mais comum de exposição de crianças a corticóide terapêutico¹³. Além disso, a asma é muito mais prevalente do que a síndrome nefrótica, sendo que cerca de 10%-15% dos meninos e 7%-10% das meninas podem ter asma durante algum momento da infância²². Por isso, muitos dos estudos acerca dos efeitos colaterais desta medicação foram realizados em crianças asmáticas. Alguns autores estimam que 10% das crianças vão fazer uso, de alguma forma, de corticosteróide durante sua infância²³.

Os principais efeitos colaterais dos corticóides são reversíveis, mas atraso no crescimento pode levar a déficit estatural importante²⁴, que pode tornar-se irreversível e causar seqüelas psicológicas e funcionais importantes. É descrito que nas crianças com SN córtico-dependente e naquelas com recidivas freqüentes este medicamento é o principal fator comprometedor do crescimento²⁵.

Relação entre dose de corticosteróides, tempo de uso e inibição do crescimento

A dose, o tipo dos corticosteróides e o tempo de uso influenciam o grau de inibição do crescimento observado^{13,26}. Qualquer dose maior que o equivalente a 10mg de cortisol por dia é definida como grande dose, pois esta é a secreção estimada de cortisol por dia. Doses maiores levam, progressivamente, à supressão na produção de ACTH e repouso do córtex da supra-renal, inclusive com atrofia, além dos efeitos colaterais das mesmas²⁷. Outros autores citam que doses relativamente pequenas de prednisona (3-5mg/m²/dia) ou hidrocortisona (12-15mg/m²/dia) podem prejudicar o crescimento, principalmente em crianças pré-púberes¹³. Um estudo mostrou inibição significativa do crescimento com prednisona e metilprednisolona via oral, com doses maiores que 5mg/m²/dia durante seis meses

ou mais; contudo, o crescimento foi normal quando utilizadas doses abaixo deste ponto de corte^{28 APUD 29}.

Considerando-se os dois sexos, uma correlação negativa foi encontrada entre dose total de prednisona e variação entre altura final e inicial em 45 pacientes com SNCR ($r = -0,50$; $p=0,03$)²¹.

Outro indício da relação dose-efeito é que o uso de hormônio do crescimento para normalizar o crescimento de crianças em uso de corticóides só é eficaz com dose de prednisona menor que 0,35mg/kg/dia²⁹. Corrobora esta associação o fato de o crescimento em pacientes transplantados ter melhorado após introdução da ciclosporina e correspondente uso de menores doses de corticóide^{15, 16}.

Em pacientes com SN, a introdução de imunossuppressores e diminuição da dose de corticoesteróides parece estar associada a melhora no crescimento¹⁸: pacientes tratados com prednisona apresentaram um escore-Z médio de $-0,93 \pm 0,3$, enquanto pacientes tratados com ciclofosfamida tiveram um escore-Z médio de $-0,28 \pm 0,3$ ³⁰; infelizmente, os autores não fizeram testes estatísticos para comparar estas médias. Este efeito também foi observado com o uso de ciclosporina A^{18,31}. A maioria dos autores atribui esta melhora a menores doses de corticóides, porém este efeito pode ter sido resultado de maior controle da doença, ou seja, menor número de recidivas. No entanto, existem estudos que mostraram que o uso concomitante de outro imunossupressor, azatioprina, não foi acompanhado de redução significativa da dosagem de corticóides nem da melhora da taxa de crescimento anual, apesar de redução na taxa de recidivas¹⁸.

Ainda não foi possível esclarecer se a inibição do crescimento está relacionada com a dose de corticóide ou com o tempo de tratamento³². Em estudo de crianças com SN, altas doses de corticoesteróide por seis meses não afetaram a altura, porém o uso de altas doses por 18 meses afetou significativamente a altura final¹³. Em 41 crianças com síndrome nefrótica córtico-sensível, foi observada também correlação negativa entre variação no escore-Z e duração do tratamento entre pacientes do sexo masculino: $r = -0,64$, $p<0,01$, mas não para os pacientes do sexo feminino. Porém, estas apresentavam casuística menor (12 moças e 29 rapazes) e somente três moças foram tratadas por período maior de cinco anos, o que pode ter sido um viés importante: menor tempo de uso e acompanhamento e também amostra menor¹⁷.

Outros autores demonstraram ausência de associação entre dose de corticoesteróide e déficit estatural. Estudando 125 crianças com SN por período médio de 3,9 anos, outros autores concluíram que não houve associação entre o crescimento e proteinúria, dose total de prednisona utilizada e tempo de tratamento. Estas crianças receberam a medicação diariamente e não em dias alternados³³. Outro estudo, com 80 crianças com SNCS, que durante a infância receberam vários cursos de corticóides e dose de manutenção prolongada mostrou que a dose total

de corticóides apresenta correlação fraca com altura final e que não existe correlação entre dose total e altura quando os pacientes são estudados separadamente³⁴.

Outros autores citaram que a ausência de associação entre dose e inibição do crescimento pode ser motivada por variações individuais: “diferenças entre os indivíduos no metabolismo dos corticoesteróides, avaliados pela área abaixo da curva de estimativa e não pela dose, tem mostrado associação mais forte com crescimento desfavorável em pacientes transplantados”³¹⁹.

A forma de administração dos corticoesteróides pode ser pela via oral, respiratória e/ou cutânea. No presente artigo, discutimos apenas a forma oral por ser a forma de administração mais usada nas crianças e nos adolescentes nefropatas.

Sendo assim, conclui-se que os resultados de estudos acerca da relação entre dose e tempo de uso de corticoesteróides com inibição do crescimento são controversos em crianças com SN. Além disso, as evidências de menor inibição do crescimento associado ao uso de imunossuppressores e, conseqüentemente, doses menores de corticoesteróides podem ser devido a melhor controle da doença (menor número de recidivas).

Recuperação do crescimento

O mau funcionamento do organismo como um todo ou dos principais aparelhos do organismo é uma causa importante de baixa estatura, constituindo-se no grupo de baixa estatura visceral. No momento em que o agravo é resolvido, o organismo lança mão de mecanismos que o fazem crescer em velocidades maiores que a média, podendo voltar ao canal de crescimento em que se encontrava antes da doença. Este fenômeno de recuperação do crescimento é chamado de homeoesse. Na língua inglesa, é comumente denominado de “catch-up”²⁵.

Quando ocorre inibição do crescimento no tratamento com corticoesteróides, a recuperação do crescimento pode ocorrer após suspensão do tratamento. Idade e estágio puberal do momento da suspensão parecem ser importantes para o resultado final do crescimento, pois o risco de déficit estatural permanente pode ser reduzido quando o tratamento é interrompido antes de ocorrer o estirão do crescimento²⁶. A ocorrência desta recuperação do crescimento (“catch-up”) depende do período de administração, da dose utilizada e da idade do paciente. Pode ocorrer também com o uso de prednisona em dias alternados³⁵.

A recuperação do crescimento foi demonstrada em 73 pacientes com síndrome nefrótica córtico-sensível e que “apesar de altas doses de corticóides suprimirem o crescimento em crianças no momento da administração, houve pouca ou nenhuma influência na altura final dos pacientes, a despeito de muitos pacientes terem recebido altas doses de corticóide e tempo prolongado em manutenção”³⁴.

Em um grupo de 10 meninos e sete meninas com síndrome nefrótica córtico-resistente, a variação do escore-Z

entre a altura final, após tratamento com corticoesteróides, e a altura inicial foi negativo: $-0,33$ escore-Z ($\pm 1,02$). Esta variação negativa esteve presente nos dois grupos. Um ano após suspensão da prednisona, o escore-Z da altura antes do início desta terapêutica foi praticamente alcançado e, até o início da puberdade, foi mantido exceto em cinco crianças que evoluíram para insuficiência renal crônica. Em seis pacientes (dois masculinos) que usaram prednisona durante a puberdade o escore-Z médio da altura mudou de $-1,31$ para $0,73$ ²¹.

A recuperação do crescimento foi observada em 33 pacientes com SN córtico-sensível e que ficaram sem receber corticóide por cinco anos. Porém, os autores enfatizam que estes pacientes apresentam formas mais leves da doença, receberam menos corticóide e tiveram menos recidivas que outras crianças³⁴. Este aspecto é importante, pois muitos dos estudos sobre SN não consideraram a influência do controle ou da intensidade da doença nos resultados.

Porém, outros autores advertem que, apesar de relatos freqüentemente sugerirem que a recuperação do crescimento é completa, resultando em altura final normal, estudos controlados em humanos mostram que o déficit de crescimento freqüentemente não é totalmente compensado¹³.

Conclui-se que alguns estudos mostram que, após suspensão do tratamento com corticoesteróides, geralmente ocorre a recuperação do déficit estatural e a altura final dos pacientes é normal. Porém, poucos estudos mostram a influência do controle/intensidade da doença nos resultados.

Dose em dias alternados

A maioria dos estudos afirma que, com o uso de corticoesteróides em dias alternados, os efeitos colaterais, incluindo inibição do crescimento, são menos freqüentes e intensos¹³. Acompanhando o crescimento de 14 crianças com SN, asma ou colite ulcerativa, com idade entre 3 e 14,5 anos, tratadas com prednisona em dias alternados, por um período máximo de 50 meses, foi descrito que o crescimento mostrou-se normal ou acelerado em 12 delas. Demonstrou-se ainda, que o nível sérico do hormônio de crescimento nessas crianças foi o mesmo, tanto no dia em que recebiam a medicação quanto no dia em que não a recebiam. Das duas crianças que apresentaram crescimento diminuído uma tinha asma e outra SN, sendo que os autores não apresentaram outras explicações para esse achado³⁶.

Porém, esta posologia pode atrasar a puberdade e associar-se ao estirão do crescimento atrasado¹⁹, além de não eliminar as chances de inibição do crescimento^{21,29}.

Alguns estudos mostram que doses maiores que 15mg de prednisona em dias alternados provocam velocidade de crescimento menor em muitos pacientes. Observou-se, também, que alguns pacientes que apresentaram atraso no crescimento com dose diária de corticoesteróides não recuperaram a normalidade do crescimento com a modificação de tratamento diário para dias alternados¹³.

Idade de exposição

A idade de exposição aos corticoesteróides parece estar associada à inibição do crescimento. Alguns autores citam que crianças expostas a doses excessivas de corticoesteróides imediatamente antes da puberdade podem ser mais suscetíveis à inibição do crescimento, pois nessa idade a velocidade de crescimento é a mais baixa da infância e a secreção endógena de GH está freqüentemente reduzida durante esse período. Além disso, a supressão da secreção dos esteróides sexuais pela adrenal por corticoesteróides exógeno, nesse momento, pode atrasar a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário e diminuir o aumento da liberação do GH e a ação dos esteróides sexuais, observada mais intensamente no início da puberdade¹³.

Outros autores citam que a inibição do crescimento ocorre mais em adolescentes recebendo corticoesteróides: em sete pacientes com SN córtico-resistente, tratados durante a puberdade, a variação de escore-Z entre a altura inicial e altura final foi negativa de $-0,37$ ($\pm 0,41$), enquanto dez pacientes tratados exclusivamente antes da puberdade mostraram uma variação positiva de $0,73$ ($\pm 0,83$) ($p < 0,01$). Porém, esse estudo também mostrou que a dose total de prednisona recebida pelos adolescentes foi maior que a dose total recebida pelas crianças: $5,4\text{g/m}^2$ e $12,2\text{g/m}^2$ ($p = 0,03$)²¹.

Achado semelhante sobre distúrbios do crescimento causados por corticóides em relação à dose, à faixa etária durante tratamento e ao uso concomitante de imunossuppressores foi descrito em estudo com 22 crianças com SN. A altura final estava abaixo de dois desvios-padrão em aproximadamente 30% dos casos. O grupo com maior déficit de altura foram os rapazes que receberam corticóide entre 12 e 16 anos de idade e as moças entre 10 e 14 anos. Os meninos e as meninas que suspenderam uso de corticóides antes desta idade evoluíram com altura normal¹⁸.

Intensidade da doença X crescimento

O efeito dos corticoesteróides na altura final é difícil de ser avaliado em estudos clínicos porque é difícil distinguir entre efeitos colaterais da medicação e história natural da doença. No subitem anterior, os dois últimos estudos citados não consideraram a hipótese de maior intensidade/gravidade da doença entre os adolescentes, pois os pacientes que precisaram receber corticoesteróides até a adolescência provavelmente apresentaram maior número de recidivas. Dessa maneira, a intensidade da doença pode ter funcionado como fator de confusão na associação entre dose de corticoesteróides e inibição do crescimento.

Esta dificuldade de estabelecer a associação entre tratamento da doença e inibição do crescimento, considerando a intensidade da doença, também é observada em estudos de crianças asmáticas¹³. Outros estudos demonstram que crianças asmáticas sem controle adequado dos sinais e sintomas apresentam crescimento diminuído na

infância e retardo do surgimento da puberdade, que também pode se apresentar como inibição do crescimento²⁹. Esta relação entre intensidade da doença e inibição do crescimento parece ser tão importante que alguns autores sugerem que o atraso no crescimento de crianças asmáticas é geralmente resultado de tratamento pouco eficaz.

Antes do início do uso dos corticóides no tratamento de crianças com SN, observou-se que a altura média, relacionada com a idade cronológica, foi reduzida de valores normais para cerca de 70% desses valores nos dois anos após o diagnóstico, com recuperação parcial após o término das recidivas. Foi sugerido que o metabolismo protéico alterado, evidenciado pela hipoproteinemia, foi a causa mais provável de atraso no crescimento em pacientes com SN^{38 APUJ 21}. Esta hipótese é compartilhada por outros autores²⁵.

Crianças e adolescentes nefróticos normalmente apresentam fases de metabolismo protéico negativo que usualmente são acompanhados de terapêutica medicamentosa mais intensa. Já está bem estabelecido que “a proteína é o material único, insubstituível e fundamental do crescimento e da reconstrução incessante: a albumina leva em si a excelência do crescimento. Cada 30g de aumento do peso corpóreo necessitam de 6,25g de albumina, que correspondem a 1g de nitrogênio³⁹”. Sendo assim, a intensidade da doença é importante fator de confusão que deveria ser considerado sempre nos estudos que envolvem crescimento de crianças e adolescentes nefróticas e também de outras doenças crônicas com tratamento baseado no uso de corticosteróides.

Um estudo mostrou que a mudança do escore-Z da altura correlaciona-se significativa e proporcionalmente com proteína média individual total ($r=0,65$; $p=0,006$) e níveis séricos de albumina ($r=0,65$; $p=0,006$). Velocidade de crescimento média também apresentou relação similar²¹. Isto é, quanto maior a proteína sérica, maior a velocidade de crescimento e ganho positivo de altura e vice-versa. A relação entre a SN e o atraso no crescimento também se mostrou evidente a partir de curvas de altura de crianças que mostraram taxas decrescentes de crescimento durante períodos de hipoalbuminemia intensa, na ausência de qualquer tratamento com corticosteróide e de sinais de insuficiência renal. Mesmo entre os pacientes que apresentaram redução significativa da taxa de filtração glomerular e desenvolvimento de insuficiência renal crônica, nas quais o retardo de crescimento é um dos sinais clínicos mais precoces⁴⁰, os níveis crescentes de albumina promoveram aumento de escore-Z de altura em pacientes do sexo masculino ($r=0,73$; $p=0,03$)²¹.

Além da perda protéica e do conseqüente metabolismo nitrogenado negativo, a SN pode determinar perdas urinárias de hormônios e pró-hormônios ligados às proteínas transportadoras, afetando seus mecanismos normais de metabolismo, regulação e produção²⁵.

Ocorrem precocemente perdas urinárias de proteínas carreadoras de vitamina D (DBP). Essas perdas determinam rápida depleção dos níveis de 25 (OH) D3 e redução posterior da 1,25 (OH) D3 produzida nos rins. Há importante correlação positiva entre a excreção de albumina e a excreção de DBP. Os níveis séricos de cálcio ionizado são baixos, porém os níveis de paratormônio e fosfato são normais. Caso o estado nefrótico persista e nenhuma suplementação seja oferecida, há inevitável queda também nos níveis séricos de calcitriol livre²⁵. Em nefróticos ativos foram observadas concentrações plasmáticas diminuídas de hormônios tireoidianos e de tireoglobulina, assim como concentrações elevadas de hormônio tireoestimulante (TSH)²⁵.

Estudos com ratos nefróticos mostram nível sérico de testosterona e IGF-I diminuídos por maior perda urinária. A diminuição de IGF também foi demonstrada em crianças^{41,42}.

Outros autores citam que as perdas protéicas em crianças com síndrome nefrótica córtico-sensível, apesar de moderadas ou intensas, são transitórias, não comprometendo seu crescimento⁴³. Acompanhando 29 crianças com SN córtico-resistente, foi demonstrado declínio intenso no crescimento após 10 anos de idade, atribuído a atraso puberal. Não existe evidência de que isso era devido a aumento na gravidade da doença, uma vez que a taxa de recidivas após os 10 anos de idade foi menor do que a taxa de recidivas antes dos 10 anos de idade. Além disso, não foi observada diferença no crescimento entre aqueles que tomavam ciclofosfamida e aqueles que não a tomavam, o que indica que não houve correlação com a gravidade da doença, uma vez que esta medicação é usada por pacientes com recidivas freqüentes³².

O crescimento de dez pacientes nefróticos que mantiveram recidivas após cerca de 18 anos, com idade média de 21,3 ($\pm 0,8$) anos, mostrou que estes apresentavam pressão arterial, função renal e altura normais, sendo que os homens tinham altura acima do percentil 10 e as mulheres altura acima do percentil 25⁴⁴. À primeira vista, mesmo que esses pontos de corte não sejam adequados, poderia ser concluído que esses pacientes estavam com crescimento normal. No entanto, em praticamente nenhum dos estudos aqui citados, foi considerado o potencial de crescimento. Além disso, nenhum dos estudos que avaliaram o crescimento de crianças com síndrome nefrótica avaliou o potencial genético do crescimento. Sendo assim, pode ter ocorrido um déficit de altura que não foi corretamente diagnosticado. Por exemplo, criança do sexo masculino com potencial genético, sugerido pela média de altura parental, para atingir 187cm (percentil 90 para 18 anos de idade) pode ter atingido apenas 170cm aos 18 anos de idade. Porém, este valor corresponde ao percentil 10 da referência do National Center for Health Statistics (NCHS), aos 18 anos de idade, o que corresponderia a uma classificação de “normalidade”, apesar de ter

ocorrido um distúrbio no processo de crescimento que prejudicou o alcance do potencial genético pela criança.

A importância de considerar o potencial genético em estudos sobre crescimento é demonstrado em diversos estudos sobre predição de altura e crescimento em crianças saudáveis e, principalmente, nas com doenças crônicas⁴⁵⁻⁴⁹. Para classificar as crianças como portadoras ou não de déficit de altura em relação ao potencial genético pode ser calculado o escore-Z da média de altura parental acrescida de 7 cm para meninos e reduzida de 7 cm para as meninas. As crianças com escore-Z menor que o escore-Z do potencial genético subtraído de 1,50 podem ser consideradas como fora do potencial genético de crescimento, pois é relatado que mais de 90% das crianças vão apresentar altura final dentro desta faixa de $\pm 1,5$ escore-Z a partir da média parental acrescida ou reduzida em 7 cm⁵⁰.

Em estudo controlado, duplo cego, comparando-se prednisona e deflazacort no tratamento de 20 (em cada grupo) crianças com SN, observou-se, após um ano de seguimento, que a velocidade de crescimento era semelhante apesar de o número de recidivas ter sido menos freqüente nas crianças do segundo grupo. Apesar de os autores não demonstrarem, poderia ser inferido que a velocidade de crescimento não foi influenciada pelo número de recidivas⁵¹.

Não houve correlação entre variação no escore-Z e número de recidivas, que os autores consideraram ser uma medida de intensidade da doença em 41 crianças com SN córtico-sensível. Os valores médios de escore-Z entre o grupo que recebeu ciclofosfamida foram semelhantes aos valores do grupo que recebeu somente corticóides¹⁷.

Sendo assim, conclui-se que ainda não está esclarecido na literatura se a inibição do crescimento em crianças com SN está associada à intensidade da doença.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o uso de corticosteróides na infância e adolescência é acompanhado por diversos efeitos colaterais, sendo específico dessa faixa etária o atraso do crescimento cuja fisiopatologia está bem esclarecida. No entanto, ainda não está bem estabelecido qual das variáveis relacionadas com a administração desta droga (dose total, idade de exposição, dose em dias alternados) apresenta associação mais intensa com a inibição do crescimento. Além disso, na SN e em outras doenças como asma, o uso de doses maiores de corticosteróides e por tempo prolongado está associado a formas mais graves da doença que podem por si só influenciar negativamente o crescimento. Estudos envolvendo técnicas estatísticas de análise multivariada são necessárias para esclarecer as variáveis que se associam de forma mais importante com o déficit de crescimento. Na análise multivariada, a variável resposta, déficit de crescimento, poderia ser codificada de forma contínua, em escore-Z ou percentil, ou categórica, presença ou não de déficit de crescimento. As variáveis independentes

poderiam ser dose/kg de corticóides total no período, porcentagem de tempo em que a droga foi administrada em dias alternados, uso de outras medicações e a intensidade da doença medida, no caso da SN, pelo número de recidivas e/ou proteinúria.

ABSTRACT

Corticosteroids are used in the treatment of a vast number of diseases and its chronic use is associated with several adverse effects. During childhood and adolescence, growth suppression is observed whose physiopathology is well known. Total dose, extension of use, daily or every other day administration of the drug are positively related to growth suppression. Few studies have considered the severity of the disease in children and adolescents with nephrotic syndrome that can be estimated by proteinuria and number of relapses. Specifically, in nephrotic syndrome, patients with more severe forms of manifestations are treated more aggressively. Studies involving multivariate statistical analysis could identify the importance of disease severity and corticosteroid treatment in growth deficit of children and adolescents with nephrotic syndrome and other chronic diseases.

Keywords: Adrenal Cortex Hormones/adverse effects; Growth Disorders; Nephrotic Syndrome; Asthma; Child; Adolescent.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Spahn JD, Kamada AK. Special considerations in the use of glucocorticoids in children. *Pediatr Rev* 1995;7:266-72.
- 2- Yano E. Apparent cerebral atrophic findings on cranial computed tomography in nephrotic children with steroid therapy and in patients of infantile spasms with ACTH therapy. *Kurume Med J* 1981;28(1):63-77.
- 3- Inage H, Koyama A, Narita M, Tojo S, Iesato K, Takei I, et al. Avascular (aseptic) bone necrosis in SLE and nephrotic syndrome following corticosteroid therapy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1980;22(4):393-9.
- 4- Forman AR, Loreto JA, Tina LU. Reversibility of corticosteroid-associated cataracts in children with the nephrotic syndrome. *Am J Ophthalmol* 1977;84(1):75-8.
- 5- Parrish RA, Scurry RB, Robertson AF. Recurrent arterial thrombosis in nephrosis. *Am J Dis Child* 1976; 130(4):428-9.
- 6- Sakiyama T, Suzuki H, Nishiya O, Mashiko N, Kikkawa Y. Nephrotic syndrome associated with primary hypoplasia of the thymus gland. A case study with special reference to cerebral thrombosis caused by blood hypercoagulation during steroid therapy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1975;17(9):837-47.
- 7- Akatsuka N, Yamaguchi T, Matsuda M. Long-term effect of corticosteroids on cardiac function. *Jpn Heart J* 1974; 15(5):443-54.
- 8- Genova R. Arterial hypertension in the course of corticosteroid treatment of the nephrotic syndrome. *Minerva Pediatr* 1970; 22:1997-2010.

- 9- Brem AS. Insights Into Glucocorticoid-Associated Hypertension. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1):1-10.
- 10- Genova R, Canossi GC, Balli F, De Maria D. Thyroid function in prolonged corticoid therapy of nephrotic syndrome. *Minerva Pediatr* 1969; 21:2319-28.
- 11- Imada M. Case of pancreatitis following cortico-steroid therapy of nephrotic syndrome. *Nippon Shonika Gakkai Zasshi* 1966; 70(2):96-102.
- 12- Perez MD, Abrams SA, Loddeke L, Shypailo R, Ellis KJ. Effects of rheumatic disease and corticosteroid treatment on calcium metabolism and bone density in children assessed one year after diagnosis, using stable isotopes and dual energy x-ray absorptiometry. *J Rheumatol* 2000; 27 (Suppl 58): 38-43
- 13- Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25(3):699-717.
- 14- Latta K, Schnakenburg CV, Ehrlich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:271-82.
- 15- Brodehl J, Offner G, Hoyer PF, Schirg E, Pichlmayr R, Wonigeit K. Cyclosporin A in pediatric kidney transplantation and its effect on post-transplantation growth. *Nephron* 1986;44:26-31.
- 16- Offner G, Hoyer PF, Jüppner H, Krohn HP, Brodehl J. Somatic growth after kidney transplantation. Beneficial effect of cyclosporine in comparison with conventional immunosuppression. *Am J Dis Child* 1987;141:541-6.
- 17- Rees L, Greene SA, Adlard P, Jones J, Haycock GB, Rigden SPA, et al. Growth and endocrine function in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.* 1988;63:484-90.
- 18- Kitamura M. Growth retardation in children with frequent relapsing nephrotic syndrome on steroid-improvement of height velocity after administration of immunosuppressive agent. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 1992;34 (2):117-24.
- 19- Musthaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child* 2002;87:93-6.
- 20- Lettgen B, Jeken C, Reiners C. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 1994;8:667-70.
- 21- Schärer K, Essigmann HC, Schaefer F. Body growth of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13:828-34.
- 22- Sly RM. Asthma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics.* 16^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.664-79.
- 23- Warner JO. Review of prescribed treatment for children with asthma in 1990. *BMJ* 1995;311:663-6.
- 24- Allen DB. Influence of inhaled corticosteroids on growth: a pediatric endocrinologist's perspective. *Acta Paediatr* 1998; 87(2):123-9.
- 25- Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Revisão: Crescimento da criança e do adolescente com síndrome nefrótica idiopática. *J Bras Befrol* 2001;23:32-9.
- 26- Wolthers OD. Long-, intermediate- and short-term growth studies in asthmatic children treated with inhaled glucocorticosteroids. *Eur Respir J* 1996;9:821-7.
- 27- Chagas AJ, Valadares PM. Uso de corticosteróides. In: Leão E, Corrêa EJ, Viana MB, Mota JAC. *Pediatria Ambulatorial.* 3^a edição. Belo Horizonte: COOPMED. 1998. Anexo II, p.885-8.
- 28- Van Metre TE, Pinkerton HL. Growth suppression in asthmatic children receiving prolonged therapy with prednisone and methylprednisolone. *J Allerg* 1959;30:103-13.
- 29- Kamada AK, Szeffler SJ. Glucocorticoids na growth in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:145-54.
- 30- Berns JS, Gaudio KM, Krassner LS, Anderson FP, Durante D, Mc Donald BM, et al. Steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood: a long-term study of clinical course, histopathology, efficacy of cyclophosphamide therapy, and effects on growth. *Am J Kid Dis* 1987;2:108-14.
- 31- Ariceta Iraola G, Rodriguez Soriano J, Vallo Boado A, Quintela Perez MJ, Oliveros Perez R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A. *An, Esp Pediatr.* 1997;47(3):273-8.
- 32- Rees L, Chantler C. Growth and endocrine function in children receiving long-term steroid therapy for renal disease. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1990;366:93-6.
- 33- Adhikari M, Manikkam NEG, Coovadia HM. Effects of repeated courses of daily steroids and of persistent proteinuria on linear growth in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992;6:4-9.
- 34- Foote KD, Brocklebank JT, Meadow SR. Height attainment in children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; ii:917-9.
- 35- Steendijk R. Remarkable catch-up growth in a boy with steroid-responsive nephrotic syndrome. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986;279:8-12.
- 36- Sadeghi-Nejad A, Senior B. Adrenal function, growth, and insulin in patients treated with corticoids on alternate days. *Pediatrics* 1969;43: 277-83.
- 37- Price JF. Inhaled corticosteroids: clinical relevance of safety measures. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;15:40-5.
- 38- Bauer H. Nephrosesyndrom und Körperwachstum. *Helv Paediatr Acta* 1954; 9:127-34.
- 39- Marcondes E, Setian N. Fatores do crescimento, mecanismo e tipos de crescimento. In: MARCONDES E. *Crescimento normal e deficiente.* 2^a ed. São Paulo: Sarvier; 1978.
- 40- Lima EM, Diniz JSS. Insuficiência renal crônica. In: Leão E, Corrêa EJ, Viana MB, Mota JAC. *Pediatria Ambulatorial.* 3^a ed. Belo Horizonte: COOPMED; 1998.535-44.
- 41- Lee DY, Park SK, Kim JS. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with nephrotic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1856-60.
- 42- Garin EH, Grant MB, Silverstein JH. Insulinlike growth factors in patients with active nephrotic syndrome. *AJDC* 1989;143:865-7.
- 43- Preece MA, Law CM, Davies PSW. The growth of children with chronic paediatric disease. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:453-77.
- 44- Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RHR, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 368-70.
- 45- Tanka T, Komatsu K, Takada G, Miyashita M, Ohno T. Prediction of adult height in healthy Japanese children. *Acta Paediatr* 1996;Suppl 417:57-60.
- 46- Pepe MS, Heagerty P, Whitaker R. Prediction using partly conditional time-varying coefficients regression models. *Biometrics* 1999;55:944-50.
- 47- Sichieri R, Taddei JA, Everhart JE. Influence of parental height and sociodemographic factors on adolescent height in Brazil. *J Adol Health* 2000;26:414-9.
- 48- Drop SLS, Greggio N, Cappa M, Bernasconi S. Current concepts in tall stature and overgrowth syndromes. *J Ped Endocrinol Metab* 2001;14:975-84.
- 49- Luo ZC, Low LCK, Karlberg J. Critical growth phases for adult shortness in Hong Kong Chinese. *J Ped Endocrinol Metab* 2001;14:757-65.
- 50- Wright CM, Cheetham TD. The strengths and limitations of parental heights as a predictor of attained height. *Arch Dis Child.* 1999;81(3):257-60.
- 51- Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;11:418-22.