

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

## **INFLUENȚA CORTICOSTEROIZILOR INHALATORI ASUPRA RATEI CREȘTERII ȘI DEZVOLTĂRII COPIILOR CU ASTM BRONȘIC**

### **REZUMAT**

Îndrumător științific:

Prof. Univ. Dr. **MIHAI LEONIDA NEAMȚU**

Doctorand:

Asist. univ. Dr. **COSMIN IOAN MOHOR**

**SIBIU 2012**

# CUPRINS

A. PARTEA GENERALĂ	7
Capitolul 1. Considerații generale asupra astmului bronșic infantil	8
1.1. Definiție	9
1.2. Epidemiologie	10
1.3. Prevalența	11
1.4. Mortalitatea	12
1.5. Impactul social	12
1.6. Etiologia	13
1.7. Fenotipul	14
1.8. Forme clinice de astm	14
Capitolul 2. Actualități privind tratamentul astmului bronșic	17
2.1. Obiectivele tratamentului	17
2.2. Obiectivele controlului astmului bronșic	18
2.3. Modul de administrare	19
2.4. Medicația crizelor („relievers”)	20
2.5. Medicația intercritică („controller”)	21
2.6. Corticoterapia generală	25
2.7. Corticoterapia inhalatorie	26
2.7.1. Mecanismul de acțiune al glucocorticoizilor	30
2.7.2. Farmacocinetică	32
2.7.3. Mecanismul de acțiune molecular al glucocorticoizilor	32
2.7.4. Efectele fiziologice	33
2.7.5. Efectele metabolice și sistemice generale	33
2.7.6. Efectele acțiunii antiinflamatorii a corticosteroizilor	34
2.7.7. Rezistența la glucocorticoizi	36
2.7.8. Efectele catabolice	36
2.7.9. Efectele imunosupresive	37
2.7.10. Alte efecte	38
2.7.11. Mod de administrare	42
2.8. O nouă direcție în terapia cu glucocorticoizi	43
2.9. Efectele adverse ale corticosteroizilor inhalatori	44
2.9.1. Afectarea creșterii și dezvoltării	45
2.9.2. Apariția fracturilor și scăderea densității osoase	47
2.9.3. Influența asupra axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian (HHA)	49
2.9.4. Efectele oftalmologice	51
2.9.5. Efectele asupra sistemului nervos central	52
2.9.6. Candidoza orală, disfonie și echimoze	53
2.9.7. Efecte secundare dentare	53
2.9.8. Alte efecte secundare	54
Capitolul 3. Sinteza sistematică a literaturii privind influența corticosteroizilor inhalatori asupra dezvoltării somatice a copilului	55
B. PARTEA SPECIALĂ CERCETĂRI PERSONALE	60

Capitolul 4. Metodologia cercetării	61
4.1. Motivația alegerii temei	61
4.2. Premisele cercetării	61
4.3. Obiectivele cercetării	62
4.4. Material de studiu și metodologia de lucru	63
Capitolul 5. Rezultate	69
5.1. Rezultate privind creșterea în înălțime (talie)	69
5.1.1. Grupa de vârstă 5 - 8 ani	69
5.1.2. Grupa de vârstă 8 ani și o zi – 10 ani	73
5.1.3. Grupa de vârstă 10 ani și o zi – 13 ani	77
5.1.4. Grupa de vârstă 13 ani și o zi – 16 ani	82
5.1.5. Grupa de vârstă 16 ani și o zi - 19 ani	86
5.1.6. Evaluarea creșterii taliei – concluzii	90
5.2. Rezultate privind evaluarea creșterii în lungime a gambei	92
5.2.1. Grupa de vârstă 5 – 8 ani	92
5.2.2. Grupa de vârstă 8 ani și o zi - 10 ani	97
5.2.3. Grupa de vârstă 10 ani și o zi - 13 ani	101
5.2.4. Grupa de vârstă 13 ani și o zi - 16 ani	105
5.2.5. Grupa de vârstă 16 ani și o zi - 19 ani	110
5.2.6. Lungimea gambei – concluzii de etapă	114
5.3. Rezultate privind evaluarea creșterii în lungimea a plantei	116
5.3.1. Grupa de vârstă 5- 8 ani	116
5.3.2. Grupa de vârstă 8 ani și o zi – 10 ani	120
5.3.3. Grupa de vârstă 10 ani și o zi – 13 ani	124
5.3.4. Grupa de vârstă 13 ani și o zi – 16 ani	128
5.3.5. Grupa de vârstă 16 ani și o zi – 19 ani	132
5.3.6. Lungimea plantei – concluzii de etapă	137
5.4. Rezultate privind evaluarea creșterii circumferinței toracelui	139
5.4.1. Grupa de vârstă 5- 8 ani	139
5.4.2. Grupa de vârstă 8 ani și o zi – 10 ani	143
5.4.3. Grupa de vârstă 10 ani și o zi – 13 ani	147
5.4.4. Grupa de vârstă 13 ani și o zi – 16 ani	151
5.4.5. Grupa de vârstă 16 ani și o zi – 19 ani	156
5.4.6. Circumferința toracelui – concluzii de etapă	160
5.5. Rezultate privind evaluarea creșterii circumferinței coapsei	162
5.5.1. Grupa de vârstă 5 – 8 ani	162
5.5.2. Grupa de vârstă 8 ani și o zi – 10 ani	166
5.5.3. Grupa de vârstă 10 ani și o zi – 13 ani	170
5.5.4. Grupa de vârstă 13 ani și o zi – 16 ani	174
5.5.5. Grupa de vârstă 16 ani și o zi – 19 ani	178
5.5.6. Circumferința coapsei – concluzii de etapă	182
5.6. Rezultate privind evaluarea creșterii circumferinței brațului	184
5.6.1. Grupa de vârstă 5 – 8 ani	184
5.6.2. Grupa de vârstă 8 ani și o zi – 10 ani	188
5.6.3. Grupa de vârstă 10 ani și o zi – 13 ani	192

5.6.4. Grupa de vârstă 13 ani și o zi – 16 ani	196
5.6.5. Grupa de vârstă 16 ani și o zi – 19 ani	200
5.6.6. Circumferința brațului – concluzii de etapă	204
5.7. Rezultate privind evaluarea creșterii circumferinței gambei	206
5.7.1. Grupa de vârstă 5 - 8 ani	206
5.7.2. Grupa de vârstă 8 ani și o zi – 10 ani	210
5.7.3. Grupa de vârstă 10 ani și o zi – 13 ani	214
5.7.4. grupa de vârstă 13 ani și o zi – 16 ani	218
5.7.5. Grupa de vârstă 16 ani și o zi – 19 ani	222
5.7.6. Circumferința gambei – concluzii de etapă	226
5.8. Rezultate privind evaluarea creșterii circumferinței craniului	228
5.8.1 Grupa de vârstă 5 – 8 ani	228
5.8.2 Grupa de vârstă 8 ani și o zi – 10 ani	232
5.8.3 Grupa de vârstă 10 ani și o zi – 13 ani	236
5.8.4. Grupa de vârstă 13 ani și o zi – 16 ani	240
5.8.5. Grupa de vârstă 16 ani și o zi - 19 ani	244
5.8.6. Circumferința craniului – concluzii de etapă	248
Capitolul 6. Concluzii generale	250
Capitolul 7. Recomandări privind managementul dezvoltării staturoponderale la copiii astmatici	252
Bibliografie	253
Anexa 1 – Lista figurilor	267
Anexa 2 – Lista tabelelor	281

Lucrarea de față cuprinde 286 de pagini. Este structurată în 2 părți: A. Partea generală; B. Partea specială. În partea generală sunt prezentate considerații teoretice asupra astmului bronșic la copil în lumina stadiului actual al cercetărilor în domeniu, precum și o sinteză statistică. În partea specială sunt detaliate obiectivele cercetării, metodologia de lucru, rezultatele și concluziile generale, precum și câteva recomandări privind managementul dezvoltării somatice la copiii astmatici aflați sub corticoterapie inhalatorie.

**Justificarea științifică a lucrării.** Astmul bronșic reprezintă o problemă globală de sănătate publică, ce afectează toate vârstele și toate categoriile sociale. Se estimează că la nivel mondial există un număr de aproximativ 300 de milioane de persoane care suferă de astm bronșic, iar numărul acestora se dublează o dată la 10 ani. Astmul bronșic determină un impact socioeconomic semnificativ care a condus la crearea de coaliții intercontinentale și interstatale pentru managementul acestei maladii.

În ultimele două decenii, numeroase studii au încercat să evalueze eficacitatea și siguranța terapiei cu corticosteroizi inhalatori. În majoritatea trialurilor clinice aprecierea ratei creșterii la copil s-a efectuat prin măsurarea a 1-2 indici antropometrici. Studii efectuate de Zhang și Teper (2011), Barnes și Jareti (2008), Hansell și Thumerell (2004) și alți cercetători identifică corticosteroizii inhalatori administrați în doze mici ca fiind terapia de primă linie preferată pe termen lung în astmul bronșic infantil, aceasta neinfluențând semnificativ rata creșterii la copii. Alți cercetători ca Brandt și Martinez (2011), Creese (2001), Miller (2000) identifică reduceri ale ratei de creștere la copiii astmatici, efect dependent de doza zilnică și recomandă reducerea dozelor și prudență în administrarea acestora pe termen lung. În condițiile în care rezultatele studiilor efectuate sunt contradictorii, numeroși medici rămân rezervați în privința terapiei corticosteroide inhalatorii pe termen lung. Cunoașterea posibilelor consecințe ale terapiei asupra creșterii și dezvoltării copiilor reprezintă un factor esențial de care să se țină cont în politicile de sănătate publică, în condițiile în care astmul bronșic reprezintă cea mai importantă patologie cronică a copilului.

Originalitatea lucrării constă în încercarea de a realiza o imagine complexă asupra impactului terapiei corticosteroide prin evaluarea unui număr crescut de indici antropometrici. Rezultatele studiului au o aplicabilitate imediată și reprezintă fundamente științifice pentru alegerea terapiei de lungă durată a astmului bronșic la copil. În același timp, studiul oferă un model practic de supraveghere ce poate fi utilizat pentru evaluarea posibilelor reacții adverse ale altor terapii.

**Obiectivul general** al lucrării este de a identifica efectul corticoterapiei inhalatorii pe termen lung asupra ratei creșterii și dezvoltării somatice la copiii cu astm bronșic ușor sau moderat.

**Obiective secundare:** 1. Evaluarea efectului corticoterapiei asupra ratei creșterii dimensiunilor longitudinale ale corpului; 2. Evaluarea efectului corticoterapiei asupra ratei creșterii dimensiunilor circulare (circumferințe, perimetre) ale corpului; 3. Formularea unor recomandări privind managementul dezvoltării somatice la copiii astmatici aflați sub terapie cu corticosteroizi.

**Materialul și metoda de lucru:** Cercetarea s-a efectuat având la bază designul unui studiu clinic observațional analitic prospectiv, efectuat în cadrul Clinicii de Pediatrie Sibiu și

Ambulatoriul de Specialitate – Cabinet Pneumologie. Perioada de studiu a fost 2004-2011. Studiul a fost efectuat cu respectarea principiilor etice de cercetare pe subiecți umani.

Materialul de studiu a fost împărțit în 2 loturi: **lotul A**, n=100 subiecți, diagnosticați cu astm bronșic și aflați sub terapie continuă cu corticoizi inhalatori. **Criterii de includere** în lot: vârsta cuprinsă între 5-19 ani, subiecți cu astm bronșic persistent forma ușoară sau moderată sub terapie continuă de minimum 2 ani cu corticoizi inhalatori administrați în doze mici cu o frecvență de 1-2 ori/zi. **Criteriile de excludere**: coexistența unor boli cronice care afectează creșterea; prezența deviației în ax la nivelul diferitelor segmente corporale; poziții vicioase (rupturi sau retracții musculare, fracturi vicios consolidate); subiecții cu astm bronșic forma ușoară/moderată aflați sub tratament cu corticosteroizi inhalatori administrați în doze mici, dar care nu au avut continuitate de 2 ani sau au nu au respectat posologia indicată; corticoterapie generală; medicație curentă sau în trecut care ar putea avea ca efect advers influențarea creșterii și dezvoltării somatice. **Lotul B** (martor), n=100 subiecți, sănătoși. **Criterii de includere**: vârsta cuprinsă între 5-19 ani; subiecți care nu se află în evidență cu boli cronice sau patologii constituționale care afectează creșterea. **Criteriile de excludere**: subiecți care pe parcursul cercetării au fost luați în evidență cu boli cronice sau cu patologii constituționale care afectează creșterea (n=0); deviație în ax la nivelul diferitelor segmente corporale, poziții vicioase; medicație curentă sau în trecut care ar putea avea ca efect advers influențarea creșterii și dezvoltării somatice. Bazele de eșantionaj pentru cele două loturi au fost reprezentate de: copiii în vârstă de 5-19 ani aflați în evidență pentru astm bronșic și identificați pe baza documentelor medicale ale Spitalului Clinic de Pediatrie Sibiu, din ambulatoriul de specialitate al acestuia, din cabinetele medicilor de familie din Sibiu pentru lotul A; copiii în vârstă de 5-19 ani aflați în evidența instituțiilor învățământ preuniversitar din municipiul Sibiu pentru lotul B. Alocarea subiecților în cele două loturi s-a efectuat prin eșantionaj aleator. Ambele loturi au fost subdivizate în 5 grupe de vârstă: a. 5 și 8 ani; b. 8 ani și 1 zi - 10 ani; c. 10 ani și 1 zi - 13 ani; d. 13 ani și 1 zi - 16 ani; e. 16 ani și 1 zi - 19 ani. Loturile sunt omogene din punct de vedere al distribuției subiecților pe grupe de vârstă și sex ratio.

Parametrii luați în studiu au fost reprezentați de principalele repere antropometrice pentru evaluarea creșterii și dezvoltării somatice: 1. dimensiuni longitudinale pentru evidențierea creșterii lineare - înălțimea totală (talie); lungimea gambei; lungimea plantei; 2. dimensiuni circulare pentru evidențierea creșterii circumferințelor – circumferința toracelui; circumferința coapsei; circumferința brațului; circumferința gambei; circumferința craniului (perimetrul cranian). Măsurătorile au fost efectuate periodic, la interval de 6 luni, respectând aceleași intervale orare. Aparatele utilizate au fost: antropometrul, centimetrul flexibil și micrometrul. Pentru asigurarea preciziei și siguranței măsurătorii, testele au fost efectuate de către doi operatori independenți folosind aceleași aparate de măsură.

Datele culese au fost înregistrate într-o fișă de lucru tabelară cuprinzând datele infobiografice și antropometrice ale subiectului și au fost exprimate prin figuri grafice. Analiza statistică a datelor a fost realizată folosind pachetul statistic SPSS varianta 10, indicatorul de centralitate / de dispersie utilizat a fost media aritmetică și deviația standard, am calculat diferențele de creștere, media diferențelor de creștere și p în cazul fiecărei grupe de vârstă în parte, în același timp al măsurătorii, pentru evidențierea omogenității loturilor am utilizat coeficientul de corelație.

Rezultatele de etapă ale cercetării au fost diseminate prin publicarea de articole științifice și comunicarea acestora în cadrul unor manifestări științifice.

## Rezultate și discuții

**Evaluarea ratei creșterii în înălțime** ( $p > 0,92$  pentru toate grupele de vârstă) **și a ratei creșterii în lungimea a gambei** ( $p > 0,86$  pentru toate grupele de vârstă) au indicat faptul că nu există diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două loturi.

*Tabel nr.1. Mediile diferențelor de creștere a taliei pe grupe de vârstă*

Grupa de vârstă		5 – 8 ani		8 ani și o zi – 10 ani		10 ani și o zi – 13 ani		13 ani și o zi – 16 ani		16 ani și o zi – 19 ani	
Lot		S	M	S	M	S	M	S	M	S	M
Media diferenței de creștere	1 an	2.33	2.43	1.18	1.24	0.65	0.65	1.14	1.14	0.44	0.44
	2 ani	4.6	4.68	2.17	2.25	1.03	1.1	2.38	2.41	0.83	0.87
p -> t-test		0.96		0.93		0.92		0.99		0.95	

*Tabel nr.2. Media diferențelor de creștere a lungimii gambei pe grupe de vârstă*

Grupa de vârstă		5 – 8 ani		8 ani și o zi – 10 ani		10 ani și o zi – 13 ani		13 ani și o zi – 16 ani		16 ani și o zi – 19 ani	
Lot		S	M	S	M	S	M	S	M	S	M
Media diferenței de creștere	1 an	0.45	0.47	0.41	0.43	0.4	0.41	0.48	0.52	0.36	0.4
	2 ani	0.83	0.83	0.76	0.79	0.72	0.73	0.83	0.84	0.67	0.72
p -> t-test		0.97		0.93		0.97		0.93		0.86	

**Evaluarea creșterii în lungimea a plantei** identifică o variație minimă a mediei diferențelor de creștere pentru grupa de vârstă 10 ani și o zi – 13 ani unde  $p=1$  și lipsa diferențelor statistic semnificative pentru restul grupelor de vârstă ( $p > 0,85$ ).

**Tabel nr.3. Media diferențelor de creștere a lungimii plantei pe grupe de vârstă**

Grupa de vârstă		5 – 8 ani		8 ani și o zi – 10 ani		10 ani și o zi – 13 ani		13 ani și o zi – 16 ani		16 ani și o zi – 19 ani	
Lot		S	M	S	M	S	M	S	M	S	M
Media diferenței de creștere	1 an	0.3	0.32	0.29	0.3	0.29	0.28	0.31	0.33	0.26	0.3
	2 ani	0.59	0.63	0.57	0.59	0.55	0.56	0.6	0.64	0.49	0.52
p -> t-test		0.90		0.95		1.00		0.90		0.85	

**Evaluarea creșterii circumferințelor toracelui** ( $p > 0,91$  la toate grupele de vârstă), **coapsei** ( $p > 0,84$  la toate grupele de vârstă), **brațului** ( $p > 0,85$  la toate grupele de vârstă), **gambei** ( $p > 0,86$  la toate grupele de vârstă) și **a perimetrului cranian** ( $p > 0,91$  la toate grupele de vârstă) nu surprind diferențe semnificative statistic la cele 2 loturi.

**Tabel nr.4. Media diferențelor de creștere a circumfeinței toracelui pe grupe de vârstă**

Grupa de vârstă		5 – 8 ani		8 ani și o zi – 10 ani		10 ani și o zi – 13 ani		13 ani și o zi – 16 ani		16 ani și o zi – 19 ani	
Lot		S	M	S	M	S	M	S	M	S	M
Media diferenței de creștere	1 an	0.44	0.47	0.42	0.43	0.37	0.4	0.43	0.44	0.35	0.37
	2 ani	0.83	0.87	0.8	0.81	0.76	0.78	0.81	0.83	0.78	0.79
p -> t - test		0.91		0.97		0.94		0.96		0.96	

**Tabel nr.5. Media diferențelor de creștere a circumferinței coapsei pe grupe de vârstă**

Grupa de vârstă		5 – 8 ani		8 ani și o zi – 10 ani		10 ani și o zi – 13 ani		13 ani și o zi – 16 ani		16 ani și o zi – 19 ani	
Lot		S	M	S	M	S	M	S	M	S	M
Media diferenței de creștere	1 an	0.7	0.6	0.56	0.57	0.4	0.44	0.65	0.69	0.34	0.37
	2 ani	1.24	1.19	1	1.01	0.7	0.76	1.07	1.12	0.62	0.66
p -> t-test		0.87		0.98		0.84		0.89		0.88	



**Tabel nr. 6. Media diferențelor de creștere a circumferinței bratului pe grupe de vârstă**

Grupa de vârstă		5 – 8 ani		8 ani și o zi – 10 ani		10 ani și o zi – 13 ani		13 ani și o zi – 16 ani		16 ani și o zi – 19 ani	
Lot		S	M	S	M	S	M	S	M	S	M
Media diferenței de creștere	1 an	0.4	0.42	0.39	0.4	0.38	0.39	0.4	0.42	0.32	0.36
	2 ani	0.77	0.8	0.74	0.78	0.67	0.71	0.72	0.75	0.63	0.69
p -> t-test		0.93		0.93		0.92		0.92		0.85	

**Tabel nr.7. Media diferențelor de creștere a circumferinței gambei pe grupe de vârstă**

Grupa de vârstă		5 – 8 ani		8 ani și o zi – 10 ani		10 ani și o zi – 13 ani		13 ani și o zi – 16 ani		16 ani și o zi – 19 ani	
Lot		S	M	S	M	S	M	S	M	S	M
Media diferenței de creștere	1 an	0.37	0.39	0.33	0.35	0.31	0.32	0.36	0.37	0.27	0.3
	2 ani	0.7	0.72	0.62	0.65	0.6	0.61	0.64	0.68	0.55	0.6
p -> t-test		0.94		0.92		0.97		0.92		0.86	

**Tabel nr. 8. Media diferențelor de creștere a circumferinței craniului pe grupe de vârstă**

Grupa de vârstă		5 – 8 ani		8 ani și o zi – 10 ani		10 ani și o zi – 13 ani		13 ani și o zi – 16 ani		16 ani și o zi – 19 ani	
Lot		S	M	S	M	S	M	S	M	S	M
Media diferenței de creștere	1 an	0.34	0.35	0.3	0.31	0.29	0.3	0.32	0.33	0.27	0.29
	2 ani	0.71	0.73	0.61	0.64	0.56	0.6	0.68	0.7	0.55	0.57
p -> t-test		0.96		0.94		0.91		0.96		0.93	

## Concluzii generale:

1. Studiul parametrilor creșterii lineare permite aprecierea efectelor terapiei cu corticosteroizi inhalatori (CSI) asupra ratei de creștere. Referitor la talie, din valorile obținute s-a constatat o discretă afectare a ratei de creștere la subiecții tratați cu CSI, comparativ cu cei aparținând lotului martor, diferența de creștere fiind de maxim 1 mm atât după primul an de tratament cât și după cel de al doilea, p fiind mai mare de 0,85.
2. Afectarea ratei de creștere a taliei la subiecții tratați cu CSI nu este semnificativă din punct de vedere statistic.
3. Media diferenței de creștere a lungimii gambei la subiecții tratați cu CSI, comparativ cu cei ai lotului martor, a fost mai mică cu maxim 0,5 mm atât după un an cât și după doi ani de tratament, cu un p mai mare de 0,86.
4. Afectarea creșterii lungimii gambei subiecților tratați cu CSI este ne semnificativă din punct de vedere statistic.
5. În cazul lungimii plantei, creșterea a fost mai mică în cazul copiilor tratați cu CSI, comparativ cu lotul martor, cu valori de maxim 0.4 mm după un an și 0,6 mm după doi ani de tratament, cu p mai mare de 0,85.
6. Corticosteroizii inhalatori nu afectează creșterea în lungimea plantei.
7. În cazul circumferinței toracelui, media diferenței de creștere a fost mai mică la subiecții tratați cu CSI comparativ cu cei din lotul martor, cu valori de maxim 0.3 mm după un an și 0,4 mm după doi ani de tratament, cu p mai mare de 0,91.
8. Corticosteroizii inhalatori nu afectează creșterea circumferinței toracelui.
9. Referitor la circumferința coapsei media diferenței de creștere a fost mai mică la subiecții tratați cu CSI, comparativ cu cei din lotul martor, cu valori de maxim 1 mm după un an și 0,6 mm după doi ani de tratament, cu p mai mare de 0,84.
10. Corticosteroizii inhalatori determină o reducere ne semnificativă statistic a circumferinței coapsei.

11. Referitor la circumferința brațului s-a constatat o discretă afectare a creșterii la subiecții tratați cu CSI, comparativ cu subiecții din lotul martor, scădere cu maxim 0,2 mm după un an și 0,6 mm după doi ani de tratament cu p mai mare de 0,85.
12. Corticosteroizii inhalatori nu afectează creșterea circumferinței brațului.
13. În cazul circumferinței gambei, media diferenței de creștere a fost mai mare la subiecții lotului martor decât a celor aflați sub corticoterapie inhalatorie cu valori de maxim 0,3 mm după un an și 0,5 mm după doi ani de tratament, cu p mai mare de 0,86.
14. Corticosteroizii inhalatori nu afectează creșterea în circumferinței gambei.
15. În cazul circumferinței craniului, media diferenței de creștere a fost mai mică la copiii tratați cu CSI, comparativ cu copiii din lotul martor, cu valori de maxim 0,1 mm după un an și 0,4 mm după doi ani de tratament, cu p mai mare de 0,91.
16. Corticosteroizii inhalatori nu afectează creșterea circumferinței a craniului.
17. Creșterea copiilor tratați cu corticosteroizi inhalatori în doze mici, pe durata a doi ani, nu este influențată semnificativ de aceștia.
18. Rata creșterii subiecților luați în studiu a fost asemănătoare cu datele din literatură care indică o creștere și dezvoltare mai accentuată în perioada de școlar la vârsta de 10-15 ani.
19. Rezultatele studiului permit să susținem folosirea fără rețineră la pacienții astmatici a preparatelor medicamentoase de corticosteroizi inhalatori administrați în doze mici, pe o perioadă lungă de timp.

## **Propuneri:**

1. Acest studiu deschide perspective privind posibile obiective de cercetare la copiii cu corticoterapie inhalatorie de lungă durată, cum ar fi determinarea vârstei osoase a acestora prin efectuarea de radiografii la nivelul oaselor mâinii.

2. Alături de felul în care corticoterapia inhalatorie influențează creșterea, ar fi utilă cercetarea celorlalte posibile efecte adverse ale corticoterapiei inhalatorii (aparitia fracturilor și scăderea densității osoase, toxicitatea sistemică a CSI etc), lucru care ne va conduce spre o imagine mai clară, mai completă asupra efectelor pe care aceștia le pot avea.

3. Informarea, educarea permanentă a pacienților și a familiilor acestora pentru importanța conștientizării urmării unui tratament corect (cursuri de informare cu părinții, cu copiii în școli, grădinițe) și constant pentru a obține un control cât mai bun al bolii subliniind neafectarea creșterii de către corticoterapia inhalatorie în posologie mică pe o durată lungă de timp.

4. Efectuarea unor întâlniri regulate, interdisciplinare (pneumologi, pediatri, alergologi, endocrinologi) pentru a pune în discuție, a analiza aspecte și noutăți specifice fiecărei specialități în parte legate de efectele adverse ale administrării corticoterapiei inhalatorii.

5. Efectuarea unor cercetări privind copiii astmatici, care analizează reperele anatomice dorite cu ajutorul metodelor moderne de cercetare antropometrică fără contact care se bazează pe fotografierea subiecților: fotogrammetria plană sau în spațiu (steriofotogrametria).

6. Aceste metode ar putea fi introduse și în practica medicală curentă în vederea monitorizării creșterii la copiii aflați sub tratament cu corticoterapie inhalatorie de lungă durată.

7. Monitorizarea copiilor diagnosticați cu astm bronșic în cadrul instituțiilor de învățământ alături de colaborarea strânsă între cadrele didactice și echipele medicale de specialitate au scopul de a scădea numărul orelor de absenteism școlar și de a crea condiții cât mai potrivite integrării acestora în colectiv.

## Bibliografie selectivă

1. Altintas DU, Karakoc GB, Can S, Yilmaz M, Kendirli SG. The effects of long term use of inhaled corticosteroids on linear growth, adrenal function and bone mineral density in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005 Jul-Aug;33(4):204-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16045858>.
2. American Thoracic Society Progress of the interface of inflammation and asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 152:385, 1995. Mc Fadden ER JR Evolving concepts in the pathogenesis and management of asthma, *Adv Intern Med* 39:357,1994.
3. Barnes, PJ (2008). "Asthma". In Fauci, Anthony S; Braunwald, E.; Kasper, DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (17th ed.). New York: McGraw-Hill. pp. 1596–1607.
4. Berger WE, Shapiro GG. *Ann Allergy Asthma Immunol*.2004 Apr;92(4):387-399; quiz 399-402, 463. The use of inhaled corticosteroids for persistent asthma in infants and young children.
5. Bîscă N.: Astmul bronșic la copil. În: *Tratat de pediatrie*; Ciofu P.E. (ed.) ; Edit.
6. Creese KH, Doull IJ *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001 Mar;1(2):122-6. Effects of inhaled corticosteroids on growth in asthmatic children.
7. Hansel TT. *Respir Med*. 2004 Oct;98 Suppl B:S9-15. How do we measure the effectiveness of inhaled corticosteroids in clinical studies?
8. Jartti T. *Eur J Pediatr*.2008 Jul;167(7):731-6. Epub 2008 Jan 24. Inhaled corticosteroids or montelukast as the preferred primary long-term treatment for pediatric asthma?
9. Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, Herje NE, Duke SP, Harding SM, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4):458-66.
10. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 650-657
11. Miles W *Asthma Management: Guidelines for the Primary Care Physician*: June 2006
12. Miller JL Inhaled corticosteroids may cause only temporary slowing of growth in children, studies suggest *Am J Health Syst Pharm*. 2000 Dec 1;57(23):2142, 2149.
13. Teper AM, Kofman CD Treatment with inhaled corticosteroids improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Qual Life Res*. 2011 Apr;20(3):343-57. Epub 2010 Oct 14.
14. Todd GR, Acerini CL, Buck JJ, Murphy NP, Ross-Russell R, Warner JT, McCance DR. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur Respir J*. 2002;19:1207–9. doi: 10.1183/09031936.02.00274402.
15. Thumerelle C, Santos C, Penel-Capelle D, Pouessel G, Deschildre A *Arch Pediatr*. 2002 Aug;9 Suppl 3:390s-395s. Inhaled corticosteroids in asthma in infants and young children.