



ARTIGO DE REVISÃO

The impact of asthma and its treatment on growth: an evidence-based review[☆]



Linjie Zhang ^{a,*}, Laura Belizario Lasmar ^b e Jose A. Castro-Rodriguez ^c

^a Universidade Federal do Rio Grande, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Rio Grande, RS, Brasil

^b Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Divisão de Pediatria, Unidade de Pneumologia Pediátrica, Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Medicina, División de Pediatría, Unidad de Neumología Pediátrica, Santiago, Chile

Recebido em 1 de outubro de 2018; aceito em 3 de outubro de 2018

KEYWORDS

Asthma;
Inhaled
corticosteroids;
Linear growth;
Height

Abstract

Objectives: To assess the impact of asthma and its treatment (inhaled corticosteroids and other control medications) on growth.

Data sources: The authors searched PubMed (up to August 24, 2018) and screened the reference lists of retrieved articles. Systematic reviews and meta-analysis were selected. If there was no such article, the authors selected either randomized clinical trials or observational studies.

Data synthesis: A total of 37 articles were included in this review. The findings from 21 studies suggest that asthma *per se*, especially more severe and/or uncontrolled cases, can transiently impair child's growth. Two Cochrane reviews of randomized clinical trials showed a small mean reduction in linear growth (–0.91 cm/year for beclomethasone, –0.59 cm/year for budesonide, and –0.39 cm/year for fluticasone) in the first year of treatment with inhaled corticosteroids in prepubertal children with persistent asthma. The effects were likely to be molecule- and dose-dependent. A recent review showed that most of “real-life” observational studies had not found significant effects of inhaled corticosteroids on growth in asthmatic children. Fifteen studies showed that the maintenance systemic corticosteroids could cause a dose-dependent growth suppression in children with severe asthma, but other controllers (cromones, montelukast, salmeterol, and theophylline) had no significant adverse effects on growth.

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.10.005>

[☆] Como citar este artigo: Zhang L, Lasmar LB, Castro-Rodriguez JA. The impact of asthma and its treatment on growth: an evidence-based review. J Pediatr (Rio J). 2019;95:S10–S22.

* Autor para correspondência.

E-mail: lzhang@furg.br (L. Zhang).

PALAVRAS-CHAVE

Asma;
Corticosteroides
inalados;
Crescimento linear;
Altura

Conclusions: Severe and/or uncontrolled asthma can temporarily impair child's growth. Regular use of inhaled corticosteroids may cause a small reduction in linear growth in children with asthma, but the well-established benefits of inhaled corticosteroids in controlling asthma outweigh the potential adverse effects on growth. Use of the minimally effective dose of inhaled corticosteroids and regular monitoring of child's height during inhaled corticosteroids therapy are recommended.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

O impacto da asma e seu tratamento no crescimento: revisão baseada em evidências**Resumo**

Objetivos: Avaliar o impacto da asma e seu tratamento (corticosteroides inalados e outros medicamentos de controle) no crescimento.

Fontes de dados: Uma busca foi feita no PubMed (até 24 de agosto de 2018) e foram triadas as listas de referência dos artigos recuperados. Revisões sistemáticas e metanálises foram selecionadas. Se não houvesse tal artigo, ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais eram selecionados.

Síntese dos dados: Trinta e sete artigos foram incluídos nesta revisão. Os achados de 21 estudos sugerem que a asma por si só, especialmente os casos mais graves e/ou descontrolados, podem prejudicar o crescimento da criança. Duas revisões Cochrane de ensaios clínicos randomizados mostraram uma pequena redução média no crescimento linear ($-0,91$ cm/ano para beclometasona, $-0,59$ cm/ano para budesonida e $-0,39$ cm/ano para fluticasona) no primeiro ano de tratamento com corticosteroides inalados em crianças pré-púberes com asma persistente. Os efeitos pareciam ter efeito dose- e molécula-dependente. Uma revisão recente mostrou que a maioria dos estudos observacionais da "vida real" não encontrou efeitos significativos dos corticosteroides inalados no crescimento de crianças asmáticas. Quinze estudos mostraram que a manutenção de corticosteroides sistêmicos poderia causar uma supressão do crescimento dose-dependente em crianças com asma grave, mas outros controladores (cromonas, montelucaste, salmeterol e teofilina) não tiveram efeitos adversos significativos no crescimento.

Conclusões: A asma grave e/ou descontrolada pode prejudicar o crescimento da criança. O uso regular de corticosteroides inalados pode causar uma pequena redução no crescimento linear em crianças com asma, mas os benefícios bem estabelecidos dos corticosteroides inalados no controle da asma superam os potenciais efeitos adversos no crescimento. Recomenda-se o uso de doses minimamente eficazes de corticosteroides inalados e o monitoramento regular da altura da criança durante a terapia com corticosteroides inalados.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O impacto da asma e seu tratamento no crescimento da criança tem sido e continua a ser motivo de preocupação. Várias publicações já abordaram a questão do crescimento de crianças com asma. Os primeiros estudos da década de 1940 relataram que os distúrbios alérgicos, inclusive a asma, e especialmente os casos não controlados, poderiam levar ao comprometimento do crescimento e ao atraso na maturação sexual.^{1,2} Desde o fim da década de 1950, chamou atenção o comprometimento do crescimento relacionado à manutenção dos corticosteroides sistêmicos, mas a baixa estatura foi observada em crianças com asma grave antes do início da terapia com corticosteroides.³⁻⁵ Esses dados confirmam a observação anterior de que a asma por si só poderia ter um impacto adverso no crescimento. No início dos anos 1970, a introdução dos corticosteroides

inalados (CI) revolucionou o tratamento da asma. CI são atualmente os medicamentos anti-inflamatórios mais eficazes para o tratamento da asma em adultos e crianças e provavelmente permanecerão assim no futuro próximo. Embora os CI sejam geralmente considerados um tratamento seguro e altamente eficaz para crianças com asma, os potenciais efeitos adversos sistêmicos relacionados ao uso regular desses medicamentos, especialmente os efeitos sobre o crescimento, têm causado preocupações consideráveis em profissionais de saúde e pais.⁶ O medo injustificado dos efeitos colaterais de fármacos tem sido reconhecido como uma das razões para subuso e não adesão ao tratamento com CI e, conseqüentemente, controle ruim da asma em crianças.⁷

Este artigo de revisão teve como objetivo resumir as evidências atualmente disponíveis sobre o impacto da asma e seu tratamento no crescimento de crianças asmáticas. A revisão concentrou-se em três questões principais:

1) Quais são os efeitos da asma no crescimento? 2) Quais são os efeitos dos CI no crescimento? 3) Quais são os efeitos dos controladores de asma não CI no crescimento? Essas evidências ajudariam os profissionais de saúde e pais a traçar um quadro mais abrangente e preciso dos efeitos da asma e seu tratamento no crescimento da criança.

Métodos

Fizemos uma busca no PubMed desde o seu início até 24 de agosto de 2018 para identificar os artigos que abordavam uma das três principais questões da revisão. Usamos a seguinte estratégia de busca: *asthma* AND (*linear growth* OR *height* OR *length*). Também rastreamos as listas de referência de todos os artigos recuperados para estudos relevantes adicionais.

Selecionamos revisões sistemáticas e metanálises quando tais artigos estavam disponíveis. Caso contrário, selecionamos estudos individuais, ensaios clínicos randomizados (ECRs) ou estudos observacionais que forneceram dados disponíveis sobre os efeitos da asma ou de seu tratamento (CI e outras medicações de controle) no crescimento da criança. Foram excluídos os estudos que usaram a altura relatada pelos pais em vez de aquela medida no estadiômetro. Dois autores (LZ, LL) selecionaram independentemente os artigos e qualquer discordância foi resolvida por meio de concordância. Os dados dos artigos selecionados foram extraídos por LZ e verificados por LL.

A busca no PubMed identificou 3.096 registros, dos quais 25 artigos^{1-3,5,6,8-27} foram selecionados. Obtivemos 12 artigos adicionais²⁸⁻³⁹ a partir da verificação das listas de referência dos artigos recuperados. Assim, 37 artigos foram incluídos nesta revisão, dos quais 17^{1-3,8-16,18-20,22,23} estavam relacionados à questão 1, cinco^{6,25-27,29} à questão 2, 10³⁰⁻³⁹ à questão 3, quatro^{5,18,22,28} a ambas as questões 1 e 3 e um²⁴ a ambas as questões 2 e 3. Os dados de estudos individuais não eram adequados para metanálise devido à heterogeneidade substancial no desenho do estudo, medidas de desfecho e intervenções. Assim, a síntese de dados envolveu o uso de texto de narrativas e tabelas. Selecionamos 14 artigos adicionais^{4,7,40-51} que foram usados como referências para os comentários e as considerações finais.

Principais achados e comentários

Efeitos da asma em si no crescimento da criança

Foram identificados 21 estudos^{1-3,5,8-23,28} que apresentaram dados úteis sobre os efeitos da asma no crescimento da criança. A [tabela 1](#) resume as características e os principais achados dos 21 estudos. Esses estudos foram classificados em três categorias: estudos observacionais clínicos ou de base hospitalar (n = 12), estudos de base comunitária (n = 3) e ensaios randomizados (n = 6). Usamos apenas dados basais de crescimento antes de iniciar a terapia de manutenção com corticosteroides em sete estudos concebidos para avaliar os efeitos dos corticosteroides no crescimento.^{3,5,13,15,16,20,28}

Em 1940, Cohen et al.¹ mostraram pela primeira vez a importância da antropometria no seguimento de crianças alérgicas. Eles relataram repetidas medidas

antropométricas (altura e peso) e estado de maturidade ao longo de um período de 13 a 47 meses em cinco crianças (6-13 anos) com distúrbios alérgicos, inclusive asma. Os casos mais leves afetaram apenas o ganho de peso, mas casos mais graves podem afetar a altura e o peso e, finalmente, a maturidade física. O comprometimento do crescimento era completamente recuperado uma vez que os distúrbios alérgicos fossem controlados. Mais tarde, Cohen et al.² compararam o crescimento, medido pela grade de Wetzel, em 150 crianças alérgicas da *Asthma and Hay Fever Clinic* e 102 controles não alérgicos pareados por idade. Eles confirmaram suas descobertas anteriores de que a alergia ativa tinha efeito deletério no crescimento e o controle da alergia ativa estava associado à melhoria no crescimento. Esses são os dois únicos estudos de base clínica antes da era dos esteroides que avaliaram os efeitos da asma no crescimento da criança.

Dez estudos observacionais de base hospitalar foram publicados após a introdução de corticosteroides sistêmicos para o tratamento da asma.^{3,5,8,9,11,13,15,16,20,28} Três descreveram o padrão de crescimento em pacientes não expostos ou minimamente expostos a corticosteroides.^{8,9,11} Um estudo transversal de base hospitalar mostrou que crianças asmáticas (n = 91) eram mais baixas do que crianças alérgicas não asmáticas (n = 59) e controles normais (n = 69).⁸ Os asmáticos mais gravemente afetados (n = 29) tendiam a ser os menores, com uma média entre o 10^o e o 25^o percentis. A idade óssea foi avaliada em 24 crianças asmáticas graves (21 meninos e três meninas) e um atraso médio de nove meses foi observado em 21 meninos. Outro estudo retrospectivo de base hospitalar relatou retardo de crescimento em 28 crianças com asma grave crônica que nunca receberam esteroides orais, com uma média de aproximadamente um desvio-padrão abaixo de suas médias previstas específicas para idade e sexo.¹¹ Um estudo longitudinal de base hospitalar descreveu a trajetória de crescimento de 531 meninos asmáticos, desde a infância até o início da vida adulta.⁹ Nenhum paciente tinha sido tratado com corticosteroides durante o acompanhamento e apenas 3,5% dos pacientes receberam corticosteroides em longo prazo antes da entrada no estudo. Este estudo não relatou retardo de crescimento durante a infância, um retardo pequeno mas consistente durante a infância, um atraso mais pronunciado durante as idades puberais e estatura completamente normal depois dos 19 anos. O pico de velocidade da altura estava atrasado em aproximadamente 1,3 ano, dava a impressão de crescimento reduzido nos meninos asmáticos durante a adolescência, mas esse crescimento continuou até uma idade mais avançada. Outros dois estudos longitudinais descreveram trajetória de crescimento semelhante, isto é, retardo de crescimento transitório em crianças asmáticas.^{40,41} Um estudo de base hospitalar em 66 crianças com asma crônica relatou crescimento normal até aproximadamente 10 anos, atraso puberal com desaceleração da velocidade de crescimento em metade dos pacientes e obtenção da altura adulta prevista após o início da puberdade.⁴⁰ Outro estudo em escolares randomicamente selecionados (280 asmáticos e 62 controles) mostrou que os escolares com asma mais grave eram significativamente mais baixos aos 14 anos, mas aos 21 anos sua altura não era diferente da altura dos asmáticos leves ou moderados,

Tabela 1 Resumo dos estudos que forneceram dados sobre os efeitos da asma no crescimento da criança

Identificação do estudo, país	Desenho do estudo	Participantes	Principais achados
Cohen 1940, ¹ EUA	Estudo observacional de base clínica (série de casos)	5 casos (3 meninos e 2 meninas), com idades entre 6 e 13 anos, com distúrbios alérgicos (eczema, febre do feno, rinite e asma)	Os casos mais leves afetaram o ganho de peso, mas os casos mais graves poderiam afetar os incrementos de altura e peso e, finalmente, a maturidade. O comprometimento do crescimento foi associado à atividade dos distúrbios alérgicos e não foi permanente. Os pacientes superaram completamente o comprometimento do crescimento quando os distúrbios alérgicos foram controlados.
Cohen 1948, ² EUA	Estudo observacional de base clínica (análise retrospectiva)	150 (94 meninos e 55 meninas) crianças com asma e outras alergias e 102 (51 meninos e 51 meninas) controles não alérgicos da mesma idade	Com base nas comparações dos gráficos de crescimento da Wetzel Grid entre 150 crianças alérgicas e 102 controles não alérgicos, observou-se que a alergia ativa teve efeito deletério sobre o crescimento, e o controle da alergia foi associado à melhoria do crescimento.
Falliers 1961, ³ EUA	Estudo observacional hospitalar (longitudinal prospectivo)	302 crianças com asma de difícil tratamento (6-16 anos)	No recrutamento, a estatura de 83% dos pacientes estava abaixo da média, ou do percentil 50 para seus respectivos sexo e idade, e em 20% dos casos a estatura estava mais do que 2 DP abaixo da média.
Snyder 1967, ⁸ EUA	Estudo observacional de base hospitalar (transversal)	150 crianças com distúrbios alérgicos (91 asmáticos e 59 outras doenças alérgicas) e 69 controles não alérgicos	As alturas médias em ambos os controles e crianças alérgicas não asmáticas estavam distribuídas muito mais de perto em torno do percentil 50 do que nas crianças asmáticas, e as últimas tendiam à baixa estatura. Os asmáticos mais gravemente afetados tendiam a ser os mais baixos, com uma média entre o percentil 10 e o 25. A média da idade óssea, atrasada em 9 meses nos 21 meninos, foi comparável à média da altura para a idade.
Hauspie 1977, ⁹ Bélgica	Estudo observacional de base hospitalar (longitudinal misto)	531 meninos asmáticos (2-20 anos)	Nenhum retardo de crescimento durante a infância, um retardo pequeno mas consistente durante a infância, um atraso mais pronunciado durante as idades puberais e valores completamente normais além dos 19 anos. O esporão de crescimento médio do adolescente está atrasado em cerca de 1,3 ano. A avaliação da idade óssea em uma subamostra de 370 pacientes mostrou um leve retardo entre 6 e 13 anos.
Rona 1980, ¹⁰ RU	Estudo observacional de base escolar (transversal)	7411 estudantes primários que tinham as medidas da altura e os sintomas respiratórios relatados pelos pais	Houve uma associação inversa entre a altura expressa em escore do DP e a gravidade da asma nos últimos 12 meses (ausente, ≤ 2 episódios e ≥ 3 episódios), mesmo após ajuste para altura dos pais, classe social do pai e número de irmãos ($p < 0,001$).
Chang 1982, ¹¹ EUA	Estudo observacional de base hospitalar (análise retrospectiva)	231 crianças (6,2-16,2 anos) com asma grave crônica tratadas entre 1964 e 1975)	Pacientes que nunca receberam esteroides orais ($n = 28$) e aqueles que receberam esteroides orais ocasionais ($n = 46$) apresentaram retardo de crescimento comparável, com média de aproximadamente um desvio-padrão abaixo de suas médias previstas específicas para idade e sexo.

Tabela 1 (Continuação)

Identificação do estudo, país	Desenho do estudo	Participantes	Principais achados
Nassif 1987, ⁵ EUA	Estudo observacional de base hospitalar (análise retrospectiva)	56 crianças asmáticas que necessitaram de esteroides de manutenção e 41 controles (20 asmáticos que não necessitaram de esteroides de manutenção e 21 crianças saudáveis normais)	A altura média dos pacientes antes de iniciar os esteroides de manutenção estava no percentil 35. Foi significativamente menor do que nos controles que, em média, estavam próximos do percentil 50 para crianças com asma que não necessitavam de esteroides de manutenção e crianças saudáveis normais.
Shohat 1987, ¹² Israel	Análise retrospectiva de prontuários médicos militares	92143 adolescentes (54041 meninos e 38102 meninas) foram examinados aos 17 anos de idade	3410 adolescentes (2252 meninos e 1158 meninas) tinham história de asma, classificados em grau A, B e C. Meninos com asma leve e moderada (graus A e B) eram significativamente mais altos que os controles. As crianças mais gravemente afetadas (grau C) eram mais baixas do que os casos leves, mas tiveram altura semelhante aos controles. A mesma tendência foi encontrada para as meninas, mas os resultados não foram significantes.
Oberger 1990, ²⁸ Suécia	Estudo observacional de base hospitalar (prospectivo longitudinal)	40 crianças com asma grave	O escore da média de altura (DP) foi inferior à média de referência ($p < 0,001$) no início do tratamento, e o escore da velocidade média de altura (EDP) ($n = 30$) foi inferior à média de referência ($p < 0,001$) durante o ano imediatamente anterior ao tratamento.
Ninan 1992, ¹³ EUA	Estudo observacional de base hospitalar (prospectivo longitudinal)	58 crianças pré-púberes com asma crônica	Com base no escore de sintomas, o controle da asma foi classificado como bom (≤ 5), moderado (6-10) e ruim (> 10). Antes do início do tratamento com CI, o escore de velocidade da altura (DP) (média, IC95%) em crianças com controle de asma bom, moderado e ruim foi de 0,01 (-0,27 a 0,30), -0,83 (-1,33 a -0,34) e -1,50 (-2,37 a -0,62), respectivamente. O escore de velocidade da altura (DP) correlacionou-se negativamente com o controle da asma antes e depois do início do uso de CI ($p < 0,001$ para ambos).
Agertoft 1994, ¹⁴ Dinamarca	Ensaio randomizado (apenas dados de crescimento basal)	278 crianças (3-11 anos) com asma leve e moderada (216 budesonida e 62 controles)	O escore de altura (DP) (média e variação) no período de <i>run-in</i> foi de -0,09 (-3,2 a 3,5) no grupo budesonida e -0,18 (-2,3 a 2,3) no grupo controle.
Reid 1996, ¹⁵ RU	Estudo observacional de base hospitalar (longitudinal prospectivo)	40 lactentes e crianças pequenas (<3 anos de idade) com asma grave não controlada	O escore da média da altura (DP) foi de -0,21 (1,1) no pré-tratamento (pelo menos três meses antes do início da nebulização com budesonida) e -0,46 (1,0) na linha de base (quando a budesonida foi iniciada).
Saha 1997, ¹⁶ Finlândia	Estudo observacional de base hospitalar (análise retrospectiva)	201 crianças asmáticas pré-púberes (43% leve, 29% moderada e 28% grave)	Crianças asmáticas cresceram de forma semelhante aos seus pares saudáveis antes de iniciar o tratamento com CI: o escore da média da altura (DP) e o escore da velocidade média da altura (DP) foram +0,02 e +0,01 para meninos e -0,16 e +0,13 para meninas, respectivamente.

Tabela 1 (Continuação)

Identificação do estudo, país	Desenho do estudo	Participantes	Principais achados
Kannisto 2000, ¹⁷ Finlândia	Ensaio randomizado (apenas dados de crescimento basal)	75 crianças asmáticas (5,5-14,7 anos) (30 budesonida, 30 fluticasona e 15 cromona)	O escore de altura (DP) (média ± DP) quando da inclusão no estudo nos grupos budesonida, fluticasona e cromona foi de $-0,07 \pm 0,9$, $0,31 \pm 0,84$ e $-0,01 \pm 1,11$, respectivamente.
Norjavaara 2000, ¹⁸ Suécia	Análise retrospectiva de registros de recrutamento militar (1983, 1986, 1993 e 1996)	173.034 recrutas de 18 anos (8.531 asmáticos e 164.503 não asmáticos)	A média da altura para os asmáticos foi menor que a dos não asmáticos ($178,6 \pm 6,6$ cm vs. $179,3 \pm 6,6$ cm, $p < 0,001$). A gravidade da asma, classificada como leve (sem redução da capacidade física), moderada (redução leve a moderada da capacidade física) e grave (redução considerável da capacidade física), apresentou correlação negativa com a altura ($p < 0,001$).
Kelly 2003, ¹⁹ EUA	Ensaio randomizado (apenas dados de crescimento basais)	1041 crianças (5 a 12 anos) com asma leve a moderada	O percentil médio de altura (DP) no início do estudo foi de 56,0 (28,5). Nem a gravidade da asma (leve vs. moderada) nem o seu tratamento nos 6 meses antes da inclusão no estudo associaram-se ao crescimento linear.
Moudiou 2003, ²⁰ Grécia	Estudo observacional de base hospitalar (transversal)	436 crianças asmáticas (3,9-15,4 anos) não tratadas com CI de longo prazo e 710 controles saudáveis pareados por idade	Não houve diferença significativa no escore de altura (DP) entre os asmáticos e controles, exceto pacientes púberes do sexo feminino que foram significativamente mais baixas que os controles. Não houve correlação significativa entre o escore de altura (DP) e a gravidade da asma (51 intermitentes, 172 leves persistentes, 186 moderados persistentes e 27 graves persistentes) ou duração da doença, estado alérgico e outras doenças alérgicas coexistentes.
Becker 2006, ²¹ Canadá, Costa Rica, Hong Kong, África do Sul, EUA	Ensaio randomizado (apenas dados de crescimento basal)	360 crianças (6,4-9,4 anos) com asma persistente leve (119 beclometasona, 120 montelucaste e 121 placebo)	O percentil de altura para idade (média ± DP) quando da inclusão no estudo no grupo beclometasona, montelucaste e placebo foi de $42,9 \pm 26,6$, $38,0 \pm 27,3$ e $43,4 \pm 24,9$, respectivamente.
Pedersen 2007, ²² Dinamarca	Ensaio randomizado (apenas dados de crescimento basal)	42 crianças (6-11 anos) com asma persistente leve (37 montelucaste e 34 budesonida)	O percentil de altura para idade (média ± DP) quando da inclusão no estudo foi de $49,8 \pm 25,4$ no grupo montelucaste e $38,0 \pm 27,3$ e $54,0 \pm 27,9$ no grupo budesonida.
Turpeinen 2008, ²³ Finlândia	Ensaio randomizado (apenas dados de crescimento basal)	176 crianças (5-10 anos) com asma persistente leve (59 budesonida contínua, 58 budesonida/placebo e 61 cromoglicato dissódico)	O escore da média da altura (DP) (variação) quando da inclusão no estudo nos grupos budesonida contínua, budesonida/placebo e cromona foi de $0,04$ ($-0,32$ a $0,54$), $0,03$ ($-0,30$ a $0,39$) e $0,04$ ($-0,43$ a $0,32$), respectivamente.

ou controles normais.⁴¹ Não incluímos esses dois estudos porque uma proporção considerável de participantes recebeu corticosteroides.

Os restantes sete estudos observacionais de base hospitalar forneceram dados basais de crescimento antes do início da terapia de manutenção com corticosteroides. Quatro estudos em crianças com asma grave ou intratável relataram crescimento basal comprometido.^{3,5,13,28} Em contraste, outros três estudos mostraram crescimento basal normal em crianças asmáticas, das quais a maioria apresentava doença leve a moderada.^{15,16,20} Seis ensaios clínicos

randomizados mais recentes, com o objetivo de avaliar os efeitos do CI sobre o crescimento, também mostraram valores basais normais de crescimento em crianças com asma leve a moderada.^{14,17,19,21-23}

Três grandes estudos de coorte escolar ou militar baseados na comunidade forneceram informações úteis sobre o crescimento em crianças e adolescentes com asma.^{10,12,18} Um estudo feito com 7.411 estudantes primários que tinham as medidas de altura e sintomas respiratórios relatados pelos pais mostrou uma associação inversa entre os escores de altura (DP) e gravidade da asma nos últimos 12 meses,

mesmo após ajuste para altura dos pais, classe social do pai e número de irmãos.¹⁰ Dois estudos militares baseados na comunidade analisaram retrospectivamente os registros médicos. Um estudo¹⁸ com 173.034 recrutas (8.531 asmáticos) mostrou uma redução média de 0,7 cm na altura aos 18 anos em recrutas asmáticos, em comparação com aqueles sem asma. A gravidade da asma teve correlação negativa com a altura. Outro estudo¹² com 92.143 recrutas de 17 anos (3.410 asmáticos) encontrou crescimento comparável (estatura, peso e índice de massa corporal) entre adolescentes com asma infantil e aqueles sem asma. Houve uma leve associação inversa entre as três variáveis de crescimento e a gravidade da asma, especialmente em meninos. Alguns cuidados são necessários na interpretação dos resultados de estudos baseados na comunidade, porque os efeitos dos tratamentos sobre o crescimento não podem ser excluídos devido à falta de tais dados dos participantes.

Considerados em conjunto, há um corpo substancial de evidências que sugere que a asma por si só, especialmente a asma mais grave e/ou descontrolada, pode afetar adversamente o crescimento da criança. Há várias explicações possíveis para a associação entre o retardo de crescimento e a asma infantil, inclusive puberdade tardia, gravidade e controle da doença e comprometimento da função endócrina.⁴²

Efeitos dos corticosteroides inalados no crescimento da criança

Os CI foram introduzidos no início dos anos 1970 como uma opção à formulação oral para o tratamento da asma. Numerosos estudos confirmaram os benefícios dos CI no controle dos sintomas da asma, reduziram exacerbações e hospitalizações, diminuíram a hiperresponsividade e a inflamação das vias aéreas, melhorou a função pulmonar e a qualidade de vida e reduziram as mortes relacionadas à asma.⁶ Esses fármacos são atualmente considerados o tratamento de primeira linha para asma persistente, tanto em adultos quanto em crianças. No entanto, as preocupações permanecem quanto aos efeitos colaterais sistemáticos dos CI, como o comprometimento do crescimento em crianças. A fobia por esteroides ainda é comum entre os pais, o que pode levar à não adesão à terapia com CI e ao controle inadequado da asma em crianças.⁷

Foram identificadas cinco revisões sistemáticas com metanálise que avaliaram os efeitos dos CI sobre o crescimento em crianças com asma.^{6,24-27} A [tabela 2](#) resume os principais achados dessas cinco revisões. A primeira metanálise, publicada em 1994 por Allen et al.,²⁴ incluiu estudos que relataram o número de pacientes com asma que recebiam corticosteroides inalatórios ou orais que estavam na estatura esperada/acima dela ou abaixo da altura esperada para a idade. Essas frequências permitiram a derivação direta de uma estatística do qui-quadrado de uma amostra e foram então transportadas para medidas métricas comuns para níveis de significância e tamanhos de efeito com o objetivo de testar a associação entre o uso de corticosteroides e o crescimento. Tal técnica estatística não é mais usada para metanálises. Essa metanálise incluiu 21 estudos observacionais, dos quais 11 relataram o uso de beclometasona inalada, 10 relataram uso de esteroides orais e um relatou o uso de ambos. Os dados

agrupados de 12 estudos de beclometasona mostraram que essa medicação foi significativamente associada com a estatura normal ($Z = 7,40$, $p < 0,0001$, média $r = +0,43$). Nem as doses, durações de tratamento, nem gravidade da asma foram significativamente associadas com o comprometimento do crescimento. Os dados agrupados de 11 estudos de corticosteroides orais são apresentados na questão 3 da revisão.

A segunda revisão sistemática foi baseada nos resultados de uma revisão da Cochrane publicada em 2000 pelo mesmo grupo.²⁵ Essa revisão incluiu quatro ensaios de beclometasona que envolveram 450 pacientes e um ensaio de fluticasona com 183 pacientes. Comparadas com um controle inalatório não esteroidal, a beclometasona e a fluticasona administradas em doses moderadas causaram uma diminuição na velocidade de crescimento linear, com uma diferença média (DM) de $-1,51$ cm/ano (IC95%: $-1,15$ a $-1,87$) e $-0,43$ cm/ano (IC95%: $-0,01$ a $-0,85$), respectivamente. A análise de sensibilidade no subgrupo de beclometasona, que avaliou a qualidade do estudo, os dispositivos fornecidos, a medicação de controle e o modelo estatístico, mostrou resultados semelhantes.

Em 1994, duas revisões Cochrane avaliaram os efeitos dos CI em crianças com asma persistente.^{6,26} A primeira revisão Cochrane⁶ incluiu 25 ensaios, dos quais 21 forneceram dados de efeitos de médio e longo prazo (44 semanas a 4-6 anos) de CI sobre o crescimento em crianças com asma persistente leve a moderada. Comparados com placebo ou drogas não esteroidais, os CI reduziram significativamente tanto a velocidade de crescimento linear ($-0,48$ cm/ano, IC 95%: $-0,65$ a $-0,30$) quanto o aumento médio da altura ($-0,61$ cm, IC 95%: $-0,83$ a $-0,38$) durante um período de tratamento de um ano. A análise de subgrupos mostrou que algumas drogas de primeira geração tiveram um efeito supressor levemente maior no crescimento do que os novos fármacos, com uma redução média na velocidade de crescimento linear de $-0,91$ cm/ano (IC 95%: $-1,26$ a $-0,55$), $-0,59$ cm/ano (IC95%: $-0,73$ a $-0,45$), $-0,08$ cm/ano (IC95%: $-0,27$ a $0,11$), $-0,47$ cm/ano ($-0,97$ a $0,03$), $-0,22$ cm/ano (IC95%: $-0,63$ a $0,18$), e $-0,39$ cm/ano (IC95%: $-0,63$ a $-0,15$) para beclometasona, budesonida, ciclesonida, mometasona, flunisolida e fluticasona, respectivamente. Apenas cinco ensaios incluídos examinaram os efeitos dos CI no crescimento em um período maior do que um ano. Os dados agrupados desses cinco ensaios mostraram que a supressão do crescimento induzida por CI pareceu ser máxima durante o primeiro ano de terapia e menos pronunciada nos anos subsequentes de tratamento. A diminuição da adesão ao tratamento no grupo CI e o aumento do uso adicional de corticosteroides devido ao mau controle da asma no grupo controle ao longo do tempo podem atenuar os efeitos em longo prazo do CI sobre o crescimento.

A segunda revisão Cochrane²⁶ incluiu três ensaios clínicos randomizados que compararam os efeitos do CI em doses baixas (50 a 100 μg) versus doses baixas a médias (200 μg) de equivalente de beclometasona com HFA em 728 crianças asmáticas pré-púberes de idade escolar. Uma pequena (0,20 cm/ano) diferença estatisticamente significativa no crescimento linear foi observada ao longo de 12 meses, com uma menor velocidade de crescimento no grupo com dose maior de CI.

Tabela 2 Resumo das revisões sistemáticas sobre os efeitos dos corticosteroides inalatórios no crescimento de crianças com asma

Identificação do estudo	Crítérios de inclusão do estudo	Número de estudos	Principais achados
Allen 1994 ²⁴	Estudos que relataram o número de pacientes com asma que recebiam corticosteroides inalatórios ou orais com valores iguais ou maiores e abaixo da altura esperada para a idade cronológica	21 (11 beclometasona inalada, 10 esteroides orais e um ambos)	Beclometasona (k = 12) foi associada significativamente com estatura normal (Z = 7,40, p < 0,0001, média r = +0,43). Nem doses, duração de tratamento, nem gravidade da asma foram significativamente associados com o comprometimento do crescimento.
Sharek 2000 ²⁵	Estudos randomizados comparando CI <i>versus</i> controle inalatório não esteroidal por pelo menos três meses em crianças de até 18 anos com asma; resultado convertível em velocidade de crescimento linear	5	Comparado a um controle inalatório não esteroidal, a beclometasona e fluticasona administradas em doses moderadas causam uma diminuição na velocidade de crescimento linear, com uma DM de -1,51 cm/ano (quatro ensaios, 450 pacientes, IC95%: -1,15 a -1,87) e -0,43 cm/ano (um ensaio, 183 pacientes, IC95%: -0,01 a -0,85), respectivamente.
Zhang 2014 ⁶	Ensaio randomizado controlado de grupos paralelos que compararam o uso diário de CI <i>versus</i> placebo ou fármacos não esteroidais por pelo menos três meses em crianças de até 18 anos com asma persistente; desfechos: velocidade de crescimento linear, alteração da linha basal em altura (cm) ao longo do tempo	25	Comparado com placebo ou fármacos não esteroidais, CI produziu uma redução estatisticamente significativa na velocidade de crescimento linear (14 ensaios, 5.717 participantes, DM -0,48 cm/ano, IC 95%: -0,65 a -0,30, evidência de qualidade moderada) e na alteração da linha basal em altura (15 ensaios, 3.275 participantes; DM -0,61 cm/ano, IC95%: -0,83 a -0,38, evidência de qualidade moderada) durante um período de tratamento de um ano. Nenhuma diferença estatisticamente significativa na velocidade de crescimento linear foi encontrada entre CI e controles durante o segundo ano de tratamento (5 ensaios, 3174 participantes; DM -0,19 cm/ano, IC 95%: -0,48 a 0,11). Dos dois ensaios que relataram velocidade de crescimento linear no terceiro ano de tratamento, um ensaio que envolveu 667 participantes mostrou velocidade de crescimento semelhante entre os grupos budesonida e placebo (5,34 cm/ano vs. 5,34 cm/ano) e outro ensaio que envolveu 1.974 participantes mostrou menor velocidade de crescimento no grupo budesonida em comparação com o grupo placebo (DM -0,33 cm/ano, IC 95%: -0,52 a -0,14).
Pruteanu 2014 ²⁶	Estudos randomizados de grupos paralelos comparando diferentes doses do mesmo CI administrado através do mesmo dispositivo em ambos os grupos por pelo menos 3 meses em crianças de até 17 anos de idade com asma persistente. Desfechos: velocidade de crescimento linear, alteração da linha basal em altura (cm) ao longo do tempo	10	Uma diferença estatisticamente significativa no crescimento linear (cm/ano) foi observada entre os grupos por um período de 12 meses entre menor e maior dose de CI (4 comparações, 728 crianças; DM 0,20 cm/ano, CI 95%: 0,02 a 0,39). Não foi observada diferença significativa entre os grupos na alteração de altura de zero a 12 meses (4 comparações, 548 crianças; DM: 0,25 cm, IC 95%: -0,04 a 0,54).
Loke 2015 ²⁷	Estudos randomizados de grupos paralelos comparando CI <i>versus</i> tratamento controle em crianças com asma de qualquer gravidade; desfechos: velocidade de crescimento e/ou altura adulta final; OU estudos observacionais (caso-controle, de coorte prospectivo ou de coorte retrospectivo) que relatassem a velocidade de crescimento e/ou altura com qualquer exposição a CI em comparação com aqueles sem exposição a CI	23 (20 ensaios randomizados, três estudos observacionais)	Metanálise de 16 estudos randomizados mostrou que uso de CI significativamente reduziu a velocidade de crescimento em um ano de seguimento (DM-0,48 cm/ano (IC95%: -0,66 a -0,29). Houve evidência de um efeito dose-resposta em três ensaios. A altura final do adulto apresentou uma redução média de -1,20 cm (IC 95%: -1,90 cm a -0,50 cm) com budesonida <i>versus</i> placebo em estudos de alta qualidade. Metanálise de dois estudos observacionais de menor qualidade revelou incerteza na associação entre o uso de CI e altura final do adulto, DM -0,85 cm (IC 95%: -3,35 a 1,65).

A revisão sistemática e a metanálise de Loke et al.²⁷ em 2015 incluíram 20 ECRs e três estudos observacionais. A metanálise de 20 ECRs mostrou uma redução média de -0,48 cm/ano (IC 95%: -0,66 a -0,29) na velocidade de crescimento linear, que foi quase idêntica à da revisão Cochrane de Zhang et al.⁶ Os dados agrupados de dois estudos observacionais de menor qualidade não revelaram uma associação significativa entre o uso de CI e a altura adulta final (-0,85 cm, IC 95%: -3,35 a 1,65).

Portanto, ainda não está claro se o uso do CI na infância pode ter um impacto na altura final do adulto. Um seguimento prolongado do estudo CAMP fornece alguns esclarecimentos sobre essa questão.⁴³ O acompanhamento dos participantes do ensaio até a idade média de 25 anos mostrou que as crianças tratadas com budesonida (400 µg/dia) por um período médio de 4,3 anos durante a idade pré-puberal resultou uma redução média de 1,20 cm (IC 95%: -1,90 a -0,50) na altura adulta em comparação

com aqueles tratados com placebo. O tamanho do efeito foi semelhante ao observado após dois anos de tratamento ($-1,3$ cm, IC 95%: $-1,70$ a $-0,90$). Esses resultados sugerem que a diminuição inicial na altura atingida relacionada ao uso de CI na idade pré-puberal pode persistir como uma redução na estatura do adulto, que não é progressiva ou cumulativa.

Embora os ECRs sejam considerados o padrão-ouro no estudo dos efeitos do tratamento, os ensaios de crescimento com uso do CI apresentam várias limitações que podem afetar a generalização dos resultados. A maioria dos estudos incluiu crianças pré-púberes com asma persistente leve a moderada e usou doses fixas de CI. Isso pode aumentar a probabilidade de detectar possíveis efeitos indesejáveis da terapia com CI pelas seguintes razões: essa faixa etária provavelmente seria mais sensível aos efeitos adversos dos CI sobre o crescimento; os pacientes foram expostos a uma quantidade relativamente maior de fármacos, uma vez que os CI foram administrados em um regime de dose fixa; a melhoria no crescimento devido ao bom controle da asma pode ser insignificante nesses pacientes, porque a asma leve a moderada em si tem menos impacto adverso no crescimento. Assim, os ensaios de crescimento com CI forneceram a estimativa do “pior cenário” dos efeitos adversos dos CI sobre o crescimento em crianças com asma. Os resultados dos estudos observacionais da “vida real” parecem refletir mais de perto a prática clínica cotidiana.

Selecionamos um último artigo de revisão de Camargos et al.²⁹ que incluiu 11 estudos observacionais prospectivos da “vida real” que avaliaram os efeitos dos CI sobre o crescimento em crianças com asma. Dos 11 estudos da “vida real”, dois eram de base populacional e os restantes eram clínicos ou de base hospitalar. A maioria dos estudos não mostrou efeitos supressores significativos dos CI sobre o crescimento e dois estudos relataram uma redução inicial no crescimento relacionada aos CI que não persistiu nos anos subsequentes. Um estudo prospectivo de longo prazo mostrou que crianças com asma que receberam tratamento em longo prazo com budesonida atingiram a altura adulta normal. Esse estudo seguiu os participantes de outro estudo prospectivo controlado no qual 332 crianças pré-púberes (270 budesonida, 62 controles) com asma foram incluídos. Entretanto, apenas 48% dos pacientes originais inscritos foram incluídos na análise final da altura adulta, o que pode influenciar os resultados. Embora os estudos observacionais demonstrem a prática clínica do “mundo real”, a presença de confundidores é a principal limitação desse tipo de desenho.

Em conjunto, há um corpo substancial de evidências que sugere que o uso de CI em crianças pré-púberes com asma está associado a uma diminuição pequena, com um efeito dose e molécula dependente, no crescimento no primeiro ano de tratamento, porém sem efeito clinicamente relevante na altura adulta.

O mecanismo de comprometimento do crescimento induzido por corticosteroides ainda não é claramente compreendido. Sabe-se que os corticosteroides inibem a secreção do hormônio de crescimento (GH), a bioatividade do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), a síntese de colágeno e a produção de androgênios suprarrenais. Além de alterar a produção de GH, os corticosteroides podem reduzir a expressão do receptor de GH e desacoplar os receptores de seus mecanismos de transdução de sinal.

Além disso, os corticosteroides podem exercer um efeito retardador direto do crescimento nas placas de crescimento. No entanto, os resultados referentes à associação entre CI e alterações na produção ou atividade do GH e do IGF-1 foram inconsistentes.⁶

Efeitos de controladores de asma não CI no crescimento infantil

Identificamos 15 estudos^{5,17,21,24,28,30-39} que forneceram dados sobre os efeitos de controladores de asma não CI no crescimento infantil (tabela 3).

Uma metanálise²⁴ e três estudos observacionais de base hospitalar^{5,28,30} eram sobre corticosteroides sistêmicos. A metanálise de Allen et al.²⁴ incluiu 12 estudos observacionais sobre beclometasona inalada e 11 estudos observacionais sobre corticosteroides orais. Os resultados da beclometasona foram apresentados na questão 2 da revisão. Os dados agrupados de 11 estudos sobre corticosteroides orais mostraram que tanto a prednisona como outros corticosteroides foram significativamente associados com uma altura menor do que a esperada. Dos três estudos individuais para corticosteroides sistêmicos, dois^{28,30} documentaram comprometimento do crescimento relacionado ao uso da prednis(ol)ona e um estudo³⁰ mostrou que os efeitos do prednis(ol)ona eram dose-dependentes. Em contraste, não foram observados efeitos adversos significativos da prednisona no crescimento em 24 crianças asmáticas durante um período médio de 2,3 anos de tratamento.⁵

Seis ensaios compararam o crescimento linear entre crianças asmáticas tratadas com cromonas inaladas e CI.^{17,32-36} Apenas um estudo usou placebo³³ e mostrou que pacientes tratados com nedocromil durante 4-6 anos tiveram um aumento médio de altura semelhante àqueles tratados com placebo. Quatro ensaios mostraram de maneira consistente que crianças asmáticas pré-púberes e pré-escolares tratadas com cromonas e fluticasona (100-200 μ g/dia) tiveram uma velocidade de crescimento linear semelhante quando comparada com o crescimento esperado para a idade.^{32,34-36} Outro estudo¹⁷ mostrou crescimento normal em ambos os grupos tratados com cromonas e fluticasona durante um período de tratamento de um ano, em comparação com o valor de referência baseado na população.

Dois estudos avaliaram os efeitos do montelucaste no crescimento em crianças com asma leve persistente. Um ensaio clínico de 56 semanas controlado por placebo mostrou uma alteração média de altura semelhante durante o tratamento entre os grupos montelucaste e placebo.²¹ Outro ensaio de um ano mostrou uma taxa de crescimento linear média de 6,51 cm/ano no grupo montelucaste, o que é comparável ao crescimento esperado para a idade e maior do que no grupo budesonida (5,51 cm/ano).³⁹

Dois ensaios avaliaram os efeitos do salmeterol no crescimento, dos quais um³⁷ em comparação com placebo e outro³⁸ em comparação com beclometasona. Ambos os ensaios mostraram crescimento linear normal em pacientes tratados com salmeterol, em comparação com placebo ou o valor de referência baseado na população.

Um ensaio de 52 semanas³¹ comparou o crescimento linear entre a terapia com teofilina oral de liberação

Tabela 3 Resumo dos estudos que forneceram dados sobre os efeitos de controladores não CI no crescimento da criança

Identificação do estudo, país	Desenho do estudo	Participantes	Controladores não CI	Principais achados
Allen 1994, ²⁴ EUA	Metanálise	Crianças com asma que recebem corticosteroides inalados ou orais	Prednisona e outros corticosteroides orais	A terapia oral com prednisona (k = 7 testes de hipóteses) mostrou uma tendência moderada significativa associada com altura menor que a esperada (Z = 2,14, p = 0,016, média r = -0,295). Para "outros" corticosteroides orais (k = 10), houve também uma tendência fracamente significativa associada com uma altura menor do que a esperada (Z = 9,11, p < 0,0001, média r = -0,260).
Kerrebijn 1968, ³⁰ Países Baixos	Estudo observacional de base hospitalar	17 crianças (5,6-10,5 anos) com asma grave que necessitaram de terapia de manutenção com esteroides	Prednis(ol)ona	Em crianças pré-púberes, o risco de comprometimento do crescimento relacionado à prednis(ol)ona é dose-dependente. A maturação esquelética tende a ser mais retardada que a altura durante o tratamento com esteroides. O crescimento de <i>catch-up</i> após a descontinuação do tratamento é lento e variável.
Nassif 1987, ⁵ EUA	Estudo observacional de base hospitalar	56 crianças asmáticas que necessitaram de esteroides de manutenção (24 recebiam prednisona, 32 beclometasona) e 41 controles	Prednisona em dias alternados	O percentil médio para a última altura disponível dos pacientes que receberam prednisona em dias alternados permaneceu essencialmente inalterado durante a duração média de 2,3 anos de tratamento. Houve uma correlação inversa não estatisticamente significativa das velocidades de altura e dosagem do esteroide.
Oberger 1990, ²⁸ Suécia	Estudo observacional de base hospitalar	40 crianças com asma grave	Prednisolona ou ACTH (tetracosactrina)	Em 17 crianças tratadas com ACTH, a altura não foi significativamente alterada e nem a idade no pico de velocidade da altura nem a altura do adulto. Em 23 crianças tratadas com prednisolona, a velocidade média diminuiu, resultou em uma diminuição relativa na altura. O pico de velocidade da altura estava atrasado em cerca de 2 anos nos meninos, mas não nas meninas. A altura adulta média foi menor do que a esperada após o ajuste para a altura média parental.
Tinkelman 1993, ³¹ EUA	Ensaio randomizado (52 semanas)	195 crianças (6-16 anos) com asma persistente leve a moderada (102 beclometasona, 93 teofilina)	Teofilina de liberação prolongada (doses ajustadas para controle ideal da asma)	A alteração média na altura entre a linha basal e 12 meses foi de 4,4 cm/ano para o grupo beclometasona e 6,0 cm/ano para o grupo da teofilina (p = 0,001).
Price 1997, ³² RU	Ensaio randomizado (oito semanas)	122 crianças (4-10 anos) com asma persistente (52 fluticasona, 70 cromoglicato)	Cromolina sódica (20 mg, qid)	A média da velocidade de altura -VA (escore da VA média (DP) foi 6,0 cm/ano (0,1) e 6,5 cm/ano (0,5) para os grupos fluticasona e cromoglicato, respectivamente.
CAMP 2000, ³³ EUA	Ensaio randomizado (4-6 anos)	1.041 crianças (5-12 anos) com asma persistente leve a moderada (311 budesonida, 312 nedocromil, 418 placebo)	Nedocromil (8 mg, bid)	O aumento médio da altura no grupo nedocromil foi semelhante ao do grupo placebo, enquanto o aumento médio no grupo budesonida foi 1,1 cm menor do que no grupo placebo.
Kannisto 2000, ¹⁷ Finlândia	Ensaio randomizado (um ano)	75 crianças (5,5-14,7 anos) com asma persistente (30 fluticasona, 30 budesonida, 15 cromonas, cinco cromolina sódica, 10 nedocromil)	Cromolina sódica (30-60 mg/dia) ou nedocromil (12 mg/dia)	O escore da altura (DP) diminuiu significativamente durante o período de tratamento no grupo budesonida, mas não nos grupos cromonas e fluticasona.
Gillman 2002, ³⁴ EUA	Ensaio randomizado (52 sem.)	235 crianças (4-11 anos) com asma persistente leve a moderada (152 flunisolida, 39 beclometasona, 44 cromolina sódica)	Cromolin (1,6 mg, qid)	As alterações médias da altura basal na semana 52 foram 6,2 cm para os grupos flunisolida e cromolina, e 5,1 cm para o grupo beclometasona.

Tabela 3 (Continued)

Identificação do estudo, país	Desenho do estudo	Participantes	Controladores não CI	Principais achados
Roux 2003, ³⁵ França	Ensaio randomizado (dois anos)	174 crianças (6-14 anos) com asma persistente (87 fluticasona, 87 nedocromil)	Nedocromil (8 mg/dia, bid)	As taxas de crescimento médio ajustadas foram de 5,8 cm/ano com nedocromil e 6,1 cm/ano com fluticasona.
Bisgaard 2004, ³⁶ Dinamarca	Ensaio randomizado (um ano)	625 crianças (1-3 anos) com sibilância atual (471 fluticasona, 154 cromolina sódica)	Cromolina sódica (5 mg, qid)	As taxas de crescimento médio ajustadas foram de 8,6 cm/ano com cromoglicato e 8,4 cm/ano com fluticasona.
Simons 1997, ³⁷ Canadá	Ensaio randomizado (56 sem)	241 crianças (6-14 anos) com asma persistente (81 beclometasona, 80 salmeterol, 80 placebo)	Salmeterol (50 µg, bid)	Durante os meses 1 a 12, a altura aumentou em 3,96 cm nas crianças que receberam beclometasona, em comparação com 5,40 cm no grupo que recebeu salmeterol (p = 0,004) e 5,04 cm no grupo placebo (p = 0,018).
Verberne 1997, ³⁸ Países Baixos	Ensaio randomizado (um ano)	67 crianças (6-16 anos) com asma persistente leve a moderada (32 salmeterol, 35 beclometasona)	Salmeterol (50 µg, bid)	O crescimento foi significativamente mais lento no grupo que recebeu beclometasona [escore -0,28 (DP)] em comparação com o grupo salmeterol [-escore 0,03 (DP)] (p = 0,001).
Becker 2006, ²¹ Canadá	Ensaio randomizado (56 sem)	360 crianças (6,4-9,4 anos) com asma persistente leve (119 beclometasona, 120 montelucaste, 121 placebo)	Montelucaste (5 mg/dia)	As médias de alteração na altura durante o tratamento foram semelhantes entre os grupos montelucaste e placebo. A diferença nas médias dos quadrados mínimos entre os dois grupos foi de 0,03 cm (IC 95%: -0,21 a 0,31).
Gradman 2010, ³⁹ Dinamarca	Ensaio randomizado (um ano)	52 crianças (5-11 anos) com asma persistente leve (27 montelucaste, 25 budesonida)	Montelucaste (5 mg/dia)	A taxa média menor de crescimento de duas semanas na perna foi de 0,39 mm/semana no grupo montelucaste e 0,17 mm/semana no grupo budesonida (p = 0,02). A taxa média de crescimento em um ano foi de 6,51 cm/ano no grupo montelucaste e 5,51 cm/ano no grupo budesonida (1 cm/ano, IC 95%: 0,20 a 1,79).

prolongada e a beclometasona e mostrou uma velocidade de crescimento linear de 6,0 cm/ano no grupo da teofilina, que é comparável ao crescimento esperado para a idade. Em contraste, os pacientes tratados com beclometasona tiveram uma velocidade de crescimento linear reduzida (4,4 cm/ano).

Considerações finais

As evidências atualmente disponíveis sugerem que a asma, por si só, especialmente os casos mais graves e/ou descontrolados, pode prejudicar o crescimento da criança. O retardo de crescimento percebido em crianças asmáticas parece ser devido ao atraso puberal e a maioria delas atingirá uma altura adulta normal.

Os ensaios de médio a longo prazo mostram uma pequena, mas estatisticamente significativa, supressão do crescimento induzida por CI (uma redução média de -0,48 cm/ano na taxa de crescimento linear) no primeiro ano de tratamento em crianças pré-púberes com asma persistente ligeira a moderada e os efeitos tendem a ser menos pronunciados nos anos subsequentes de tratamento. A supressão do crescimento induzida por CI parece ser molécula-dependente com alguns fármacos de primeira geração, tem um efeito supressor ligeiramente maior do que os novos fármacos. Há também algumas evidências de uma relação de dose-resposta. Evidências limitadas sugerem que a diminuição inicial da altura atingida relacionada aos CI

na idade pré-puberal pode persistir como uma redução na altura adulta, que não é nem progressiva nem cumulativa.

Os ensaios de crescimento com uso dos CI podem fornecer a estimativa do "pior cenário" dos efeitos deletérios dos CI no crescimento em crianças com asma devido à inclusão da faixa etária mais sensível (crianças pré-púberes), com doença menos grave (asma leve a moderada e persistente) e expostos a uma quantidade maior de CI (regime de dose fixa). Pode-se esperar um menor efeito supressor do crescimento relacionado ao CI em crianças asmáticas vistas na prática clínica cotidiana, como demonstrado por estudos observacionais da "vida real". Por outro lado, relatos anedóticos, mas bem documentados, de grave comprometimento de crescimento causado por CI administrados em doses normalmente consideradas seguras indicam respostas idiossincráticas (sensibilidade aumentada aos efeitos sistêmicos dos CI) no paciente individual.⁴⁴

O tratamento de manutenção com corticosteroides sistêmicos pode causar supressão do crescimento dose-dependente em crianças com asma grave. Os corticosteroides sistêmicos também estão associados a outros efeitos adversos importantes, como supressão adrenal, osteopenia, imunossupressão, hipertensão e psicose.⁴⁵ Apesar do uso em longo prazo de corticosteroides sistêmicos ser indicado apenas para uma proporção muito pequena de crianças com asma de difícil controle, a prescrição excessiva de corticosteroides orais ainda é comum em crianças com asma.⁴⁶ A segurança de repetidos episódios de uso de corticosteroides orais em crianças com asma ainda não foi

bem estabelecida.⁴⁷⁻⁴⁹ Entretanto, um recente estudo caso-controle aninhado em estudo de base populacional em 19.420 crianças com asma mostrou que os corticosteroides sistêmicos, mas não os CI, estavam significativamente associados ao aumento da chance de fratura.⁵⁰ Os resultados da regressão multivariada não mostraram uma associação significativa entre a primeira fratura após diagnóstico de asma e o uso atual (*odds ratio* [OR] 1,07, IC95%: [0,97 a 1,17]), uso recente (OR 0,96, IC95%: [0,86 a 1,07]) ou uso passado (OR 1,00, IC95%: [0,91 a 1,11]) de CI, comparados ao não uso, após o ajuste para fatores sociodemográficos e uso de outros medicamentos. No entanto, pelo menos uma prescrição de corticosteroide sistêmico no período de retrospectiva de um ano resultou em maior chance de fratura (OR 1,17; IC95%: [1,04 a 1,33]), em comparação com nenhuma prescrição médica. Também houve evidência de um potencial efeito da dose de corticosteroides sistêmicos, uma vez que apenas as crianças na categoria de dose mais alta apresentaram maior chance de fratura do que aquelas que não os usaram.

Outros medicamentos para controle da asma não CI, como cromonas, montelucaste, salmeterol e teofilina de liberação prolongada, não têm efeitos adversos significativos no crescimento de crianças com asma. Entretanto, eles são menos eficazes do que os CI no controle da asma e geralmente são usados como medicamentos adicionais quando a asma não é bem controlada pela baixa dose de CI.

As evidências acima apresentadas sobre os efeitos da asma e seus tratamentos no crescimento da criança nos permitem fazer as seguintes recomendações:

- 1) A asma deve ser controlada da melhor forma possível, uma vez que a asma grave e/ou descontrolada não só prejudica o crescimento da criança, mas também causa morbidade e mortalidade significativas. Os benefícios bem estabelecidos do CI no controle da asma superam os riscos potenciais de uma supressão relativamente pequena e não cumulativa do crescimento linear em crianças com asma persistente. O medo dessa pequena redução no crescimento não deve ser uma razão para suspender ou retirar essa terapia altamente eficaz em crianças asmáticas. Uma boa comunicação entre os profissionais de saúde e os pais é essencial para reduzir a fobia ao esteroide e melhorar a adesão ao tratamento.
- 2) Doses minimamente eficazes de CI devem ser usadas para o tratamento de crianças com asma. A adição de um medicamento adicional de controle, especialmente antagonista do receptor de leucotrieno ou beta-agonista de longa ação, é preferível ao aumento da dose de esteroide quando a asma não é bem controlada por baixas doses de CI.
- 3) Alguns fármacos de primeira geração podem ter um efeito supressor ligeiramente maior sobre o crescimento do que os novos fármacos, mas a relevância clínica dessas pequenas diferenças é questionável. A seleção do CI deve basear-se na eficácia, no perfil geral de segurança, dispositivo de entrega, facilidade de uso, disponibilidade e custo.
- 4) Recomenda-se o monitoramento regular da altura durante a terapia com CI em crianças com asma para detectar desvios no crescimento, especialmente a resposta idiossincrática aos CI. Também é recomendado avaliar o estágio puberal, a altura alvo média e a percepção dos pais sobre o crescimento da criança.
- 5) Os profissionais de saúde devem avaliar cuidadosamente a indicação da corticoterapia, uma vez que tanto os corticosteroides orais quanto os inalatórios são comumente prescritos para o tratamento da sibilância no primeiro ano de vida no Brasil.⁵¹
- 6) Um número considerável desses lactentes pode apresentar sibilos virais episódicos em vez de asma e não há evidências atuais que apoiem o uso de CI de manutenção nesses pacientes.⁵² Nesse caso, os riscos do uso de corticosteroides podem sobrepujar os benefícios.
- 7) Finalmente, ainda é válido dizer que “a asma é uma doença potencialmente fatal, mas ninguém morreu por ter baixa estatura”.⁵³

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Linjie Zhang é atualmente bolsista de Produtividade em Pesquisa (PQ nível 2) do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

1. Cohen MB, Weller RR, Cohen S. Anthropometry in children. Progress in allergic children as shown by increments in height, weight and maturity. *Am J Dis Child.* 1940;60:1058-66.
2. Cohen MB, Abram LE. Growth patterns of allergic children. *J Allergy.* 1948;19:165-71.
3. Falliers CJ, Szentivanvi J, McBride M, Bukantz SC. Growth rate of children with intractable asthma. Observations on the influence of the illness and its therapy with steroids. *J Allergy.* 1961;32:420-34.
4. Smith MJ, Pizarro YA. Evaluation of systemic steroid treatment in children with asthma. *Practitioner.* 1973;211:664-8.
5. Nassif E, Weinberger M, Sherman B, Brown K. Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate day prednisolone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80:518-28.
6. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7. CD009471.
7. Gazala E, Sadka R, Bilenko N. Parents' fears and concerns toward inhaled corticosteroid treatment for their asthmatic children. *Pediatr Allergy Asthma Immunol.* 2005;18:82-7.
8. Snyder RD, Collipp PJ, Greene JS. Growth and ultimate height of children with asthma. *Clin Pediatrics.* 1967;6:389-92.
9. Hauspie R, Susanne C, Alexander F. Maturational delay and temporal growth retardation in asthmatic boys. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59:200-6.
10. Rona RJ, du V, Florey CdV. National study of health and growth: respiratory symptoms and height in primary schoolchildren. *Int J Epidemiol.* 1980;9:35-43.
11. Chang KC, Miklich DR, Barwise G, Chai H, Miles-Lawrence R. Linear growth of chronic asthmatic children: the effects of the disease and various forms of steroid therapy. *Clin Allergy.* 1982;12:369-78.
12. Shohat M, Shohat T, Kedem R, Mimouni M, Danon YL. Childhood asthma and growth outcome. *Arch Dis Child.* 1987;62:63-5.

13. Ninan TK, Russell G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Arch Dis Child*. 1992;67:703–5.
14. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med*. 1994;88:373–81.
15. Reid A, Murphy C, Steen HJ, McGovern V, Shields MD. Linear growth of very young asthmatic children treated with high-dose nebulized budesonide. *Acta Paediatr*. 1996;85:421–4.
16. Saha MT, Laippala P, Lenko HL. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatr*. 1997;86:138–42.
17. Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:652–7.
18. Norjavaara E, Gerhardsson De Verdier M, Lindmark B. Reduced height in Swedish men with asthma at the age of conscription for military service. *J Pediatr*. 2000;137:25–9.
19. Kelly HW, Strunk RC, Donithan M, Bloomberg GR, McWilliams BC, Szefer S, et al. Growth and bone density in children with mild-to-moderate asthma: a cross-sectional study in children entering the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Pediatr*. 2003;142:286–91.
20. Moudiou T, Theophilatou D, Priftis K, Papadimitriou A. Growth of asthmatic children before long-term treatment with inhaled corticosteroids. *J Asthma*. 2003;40:667–71.
21. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF, et al. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:800–7.
22. Pedersen S, Agertoft L, Williams-Herman D, Kuznetsova O, Reiss TF, Knorr B, et al. Placebo-controlled study of montelukast and budesonide on short-term growth in prepubertal asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:838–43.
23. Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvänen P, Sorva R, Raitio H, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). *Arch Dis Child*. 2008;93:654–9.
24. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:967–76.
25. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2000;106: E8.
26. Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7. CD009878.
27. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10, e0133428.
28. Oberger E, Engström I, Karlberg J. Long-term treatment with glucocorticoids/ACTH in asthmatic children. III. Effects on growth and adult height. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79:77–83.
29. Camargos P, Zhang L, Lasmar L, Brand P. What are the effects of inhaled corticosteroids on growth in children? *Paediatr Respir Rev*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2018.03.008>.
30. Kerrebijn KF, de Kroon JP. Effect of height of corticosteroid therapy in asthmatic children. *Arch Dis Child*. 1968;43:556–61.
31. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics*. 1993;92:64–77.
32. Price JF, Russell G, Hindmarsh PC, Weller P, Heaf DP, Williams J. Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24:178–86.
33. Childhood Asthma Management Program Research Group (CAMP), Szefer S, Weiss S, Tonascia J, Adkinson NF, Bender B, et al. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:1054–63.
34. Gillman SA, Anolik R, Schenkel E, Newman K. One-year trial on safety and normal linear growth with flunisolide HFA in children with asthma. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41:333–40.
35. Roux C, Kolta S, Desfougères JL, Minini P, Bidat E. Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics*. 2003;111: e706–13.
36. Bisgaard H, Allen DB, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics*. 2004;113, e87 e94.
37. Simons FE, Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. *N Engl J Med*. 1997;337:1659–65.
38. Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, van der Laag H, Kerrebijn KF, The Dutch Paediatric Asthma Study Group. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156: 688–95.
39. Gradman J, Wolthers OD. A randomized trial of lower leg and height growth in children with asthma treated with inhaled budesonide from a new dry powder inhaler. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21, e206 e212.
40. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child*. 1986;61:1049–55.
41. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. The effect on growth of childhood asthma. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:683–8.
42. Russell G. Asthma and growth. *Arch Dis Child*. 1993;69:695–8.
43. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012;367:904–12.
44. Hollman GA, Allen DB. Overt glucocorticoid excess due to inhaled corticosteroid therapy. *Pediatrics*. 1988;81:452–5.
45. Poetker DM, Reh DD. Comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43:753–68.
46. Farber HJ, Silveira EA, Vicere DR, Kothari VD, Giardino AP. Oral corticosteroid prescribing for children with asthma in a Medicaid managed care program. *Pediatrics*. 2017;139, e20164146.
47. Ducharme FM, Chabot G, Polychronakos C, Glorieux F, Mazer B. Safety profile of frequent short courses of oral glucocorticoids in acute pediatric asthma: impact on bone metabolism, bone density, and adrenal function. *Pediatrics*. 2003;111: 376–83.
48. Dolan LM, Kesarwala HH, Holroyde JC, Fischer TJ. Short-term, high-dose, systemic steroids in children with asthma: the effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80:81–7.
49. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Arch Dis Child*. 2016;101:365–70.
50. Gray N, Howard A, Zhu J, Feldman LY, To T. Association between inhaled corticosteroids use and bone fracture in children with asthma. *JAMA Pediatr*. 2018;172:57–64.
51. Alvim CG, Nunes S, Fernandes S, Camargos P, Fontes MJ. Oral and inhaled corticoid treatment for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:314–8.
52. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD001107.
53. Brook CG. Short stature never killed anybody. *J Pediatr*. 1998;133:591–2.