



ARTIGO DE REVISÃO

Corticoesteróides inalatórios e crescimento - uma revisão

Inhaled corticosteroids and growth - a review

Edvaldo Fortkamp¹, Mark A. Brown²

Resumo

Objetivo: Avaliar a literatura médica dos últimos dez anos com relação ao impacto do uso de corticoesteróides inalatórios (CEI) sobre o crescimento de crianças e adolescentes.

Método: Levantamento bibliográfico.

Resultado: O uso de CEI em crianças e adolescentes asmáticos, nas doses adequadas à severidade da asma, não parece prejudicar a estatura final obtida.

Conclusões: O uso dos CEI não parece prejudicar o crescimento. Recomenda-se, no entanto, usar a menor dose possível dos CEI necessária para obter um bom controle clínico da asma, bem como o acompanhamento do crescimento de qualquer criança ou adolescente que estiver fazendo uso de CEI.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(4): 263-274: asma, corticoesteróides inalatórios, crescimento, crianças.

Abstract

Objective: The aim of this review was to evaluate the medical literature in the last 10 years regarding the impact of the use of ICS on children and adolescents growth.

Methods: literature review.

Results: The use of ICS in childhood asthma in dosages appropriate to its severity does not seem to impair the adult height.

Conclusions: The use of ICS in childhood asthma does not seem to impair growth. However, it is prudent to use the lowest possible dose necessary to achieve a good clinical control of asthma, as well as to monitor the growth of any child/adolescent receiving ICS.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(4): 263-274: asthma, inhaled corticosteroids, growth, children.

Introdução

Os corticoesteróides inalatórios (CEI) têm sido utilizados por mais de 20 anos como o mais eficaz tratamento profilático para pacientes com asma. Sua eficácia é inquestionável; há preocupações, entretanto, com efeitos colaterais, especialmente com relação ao potencial impacto sobre o crescimento de crianças e adolescentes. Para avaliar o risco de supressão do crescimento, novos métodos para quantificar o crescimento linear foram desenvolvidos em anos recentes. Embora uma abundância de estudos tenha sido publicada, discussões sobre essa questão não foram ainda encerradas.

Fatores que influenciam o crescimento normal

O crescimento normal envolve uma interação complexa de influências hormonais, nutrição e resposta tecidual. A estatura alcançada na idade adulta depende de 1) crescimento durante os primeiros 2-3 anos de vida, o qual é determinado principalmente pela nutrição; 2) crescimento dos 3 anos de idade até a puberdade, sendo este dependente da secreção do hormônio do crescimento pela hipófise; e 3) crescimento durante a puberdade, que envolve a ação do hormônio do crescimento e dos glicocorticóides sexuais¹. O crescimento não ocorre a uma taxa constante através do ano^{2,3}, mas mostra variabilidade cíclica e sazonal³⁻⁷. Intervalos de 2 ou mais anos sem crescimento podem ocorrer⁶. Além do crescimento em geral ser não-linear e mesmo rítmico, cada segmento do corpo tem um ritmo próprio de crescimento endógeno^{4,7}. Fases de interrupção do crescimento podem, portanto, facilmente confundir o clínico como se a criança não estivesse crescendo nada, especialmente se isso coincidir com baixa estatura constitucional⁶.

1. Pediatric Research Fellow (1999) at the Pediatric Pulmonary Section Respiratory Sciences Center - University of Arizona, Tucson, Arizona.

2. Associate Professor of Clinical Pediatrics - Pediatric Pulmonary Section - Respiratory Sciences Center - University of Arizona, Tucson, Arizona.

Tem sido observado que reduções na velocidade de crescimento estatural em um ano não são necessariamente seguidas por decréscimos dessa velocidade no ano subsequente, e vice-versa⁶⁻⁸. O registro da velocidade de crescimento estatural num período de 3 anos explica 34% da variação na estatura final⁶⁻⁸, enquanto que a velocidade de crescimento da perna em um mês explica virtualmente nada com relação à variação na velocidade estatural anual⁸.

A asma, bem como outras doenças crônicas, pode às vezes estar associada com atraso no surgimento da puberdade, simulando assim retardo no crescimento. Tal fato não tem relação com tratamento ou severidade da doença^{1,7-19}. O prejuízo no crescimento de crianças asmáticas está associado com maturação óssea retardada, de maneira que a idade estatural da criança permanece compatível com a idade óssea^{7,17,20}, permitindo recuperação do crescimento e alcance da estatura adulta final normal ou esperada^{7,13,14,19,20}.

Métodos de avaliação do crescimento

A avaliação do efeito dos CEI sobre o crescimento pode ser realizada por estudos de curto, médio ou longo prazo. Estudos a longo prazo avaliam o crescimento da lactência ou infância até a obtenção da altura adulta final. Estudos a médio prazo avaliam o crescimento em períodos maiores que 6 meses, mas não incluem a altura final. Estudos a curto prazo observam o crescimento num período máximo de 6 meses¹⁻⁸.

Um grande número de estudos sobre o efeito dos CEI no crescimento são de curto ou médio prazo e avaliam o crescimento usando *knemometria*. O *knemômetro*, idealizado no início dos anos 80 por Valk, pode, segundo relatórios, detectar mudanças reais no crescimento da perna em curtos períodos de tempo, até mesmo variações dentro do mesmo dia^{5,21,22}. Entretanto, há muitos fatores geradores de confusão em potencial, que podem afetar a exatidão da *knemometria*. Visto que a estatura é reduzida em cerca de 1 cm no decorrer do dia devido à compressão da cartilagem articular ao suportar o peso do corpo^{23,24}, as medidas devem ser tomadas ao entardecer no mesmo dia da semana, durante o período de observação^{21,24,25}. Como a taxa de crescimento das diversas partes do esqueleto é variável, não há correlação entre o crescimento da perna e a altura total num período de 6 meses^{8,22}. Adicionalmente, após uma hora de descanso, a medida tomada pelo *knemômetro* pode aumentar em 2 mm, o que corresponde à taxa de crescimento médio mensal da perna⁸. Além disso, o erro-padrão de medida da estatura, mesmo para observadores treinados, é de cerca de 0,3-0,4 cm em crianças bem jovens^{6,26}. Assim, a *knemometria* a curto prazo pode exagerar o efeito de retardo do crescimento provocado pelos CEI^{1,18}, e relatórios de crescimento aparentemente reduzido em associação com tratamento de asma, baseados neste método, deveriam ser interpretados com cautela^{6,26}. Se os resultados de estu-

dos a curto prazo fossem extrapolados para anos, a estatura predita cairia do percentual 50 para 25 ou 3, dependendo do estudo¹⁸. Efeitos desta magnitude não são observados na atividade clínica, nem têm sido confirmados em estudos a longo prazo^{3,18,27}. Estudos a médio prazo em pré-escolares são complicados pelo fato de que a técnica de medição pode variar com a idade⁶.

Assim, a *knemometria* falha em predizer o crescimento a longo prazo^{3,7,8,21,25,27}, e a altura final observada em relação à altura final esperada constitui o único resultado confiável de medida do crescimento humano, guardadas as diferenças de gênero e altura média dos pais^{1,6-8}.

A avaliação do crescimento em estudos a longo prazo é obtida tipicamente pelo uso do estadiômetro, usualmente um aparelho montado contra a parede, o qual, recebendo manutenção e calibração regulares, provê medida exata da estatura^{9,23,28-31}. A estadiometria, um método relativamente barato e que requer pouco treinamento formal para seu uso, não fornece respostas rápidas com relação a taxas de crescimento, mas sem dúvida fornece informação útil sobre o crescimento a longo prazo²⁸.

Estudos radiográficos podem também ser usados para determinar idade óssea e, assim, permitir uma estimativa da altura final^{29,31}. Radiografias da mão e punho esquerdo são comumente usadas para determinação da idade óssea por comparação com os padrões publicados por Greulich e Pyle^{29,30}. Tanner e colegas³⁰ desenvolveram um método alternativo para a avaliação da idade óssea a partir de radiografias de 20 ossos individuais, incluindo pernas e coluna vertebral, técnica que foi adaptada para a avaliação computadorizada. Este é um método mais dispendioso para avaliar a idade óssea, mas provê uma avaliação exata do potencial de crescimento, enquanto que a mão não contribui para a altura de um indivíduo^{29,30}. Ambos os métodos podem apresentar senões: é necessária experiência para a determinação da idade óssea, e a taxa normal de maturação do esqueleto apresenta variações étnicas e relacionadas ao gênero. Adicionalmente, tanto os padrões de Greulich e Pyle quanto os de Tanner-Whitehouse foram desenvolvidos com base em crianças normais e podem não ser aplicáveis a crianças com várias formas de retardo do crescimento^{29,30}.

Efeitos do tratamento da asma sobre o crescimento

Estudos têm mostrado que os tratamentos para a asma não baseados em corticóides, como agonistas dos receptores B2-adrenérgicos, podem inibir o eixo do hormônio do crescimento^{6,17,32}, ao passo que os CEI não afetam a secreção do hormônio do crescimento ou a produção do fator de crescimento semelhante à insulina^{5,33-35}.

O controle clínico ótimo da maioria das crianças com asma leve a moderada é obtido com doses de CEI na faixa de 100-400 mcg/dia (dependendo do tipo de CEI e do

artefato para a inalação)^{7,11,13-15,17-19,25,36-40}. Um estirão de crescimento após o início do tratamento com CEI (presumivelmente devido ao melhor controle da asma) também tem sido observado^{11,36}. Ensaio relatando retardo do crescimento usaram doses de CEI que freqüentemente parecem ser excessivas¹⁴. Alguns autores consideram a dose de CEI igual ou acima de 800 mcg/dia como o limiar no qual a supressão do crescimento ocorre^{28,41,42}, argumentando adicionalmente que a administração de uma grande dose de CEI uma vez ao dia tem menos impacto sobre o crescimento do que a administração de CEI em 2 ou 3 doses diárias⁴¹.

É interessante que a supressão do crescimento parece não ocorrer com o uso de CEI em asma severa⁴³, e que efeitos sistêmicos indesejáveis sejam mais pronunciados em voluntários sadios do que em indivíduos asmáticos, dependendo também do mecanismo de liberação do CEI (nebulização, aerossol, pó seco) empregado, seja para um único tipo de CEI ou para tipos diferentes⁴⁴.

De acordo com uns poucos relatos de caso⁴⁵⁻⁴⁸, raros pacientes podem, sem dúvida, apresentar gritante retardo no crescimento associado ao uso de CEI¹⁸, resultante, talvez, de sensibilidade individual. Isso deve alertar o clínico a monitorizar cuidadosamente o crescimento de cada paciente recebendo CEI^{13,17,18}. Tatear até encontrar a dose mínima necessária para manter um bom controle clínico deveria ser o objetivo de todo tratamento^{17,18,40}.

A Tabela 1 resume 30 estudos⁴⁹⁻⁷⁸, a maioria dos quais são de curto ou médio prazo^{9-72,74-78}. Somente um envolve Acetonido de Triamcinolona (ATA)⁴⁹; todos os demais avaliam Dipropionato de Beclometasoma (DPB), Budesonida (BUD) ou Propionato de Fluticasona (PF) isolados ou em associação com outros CEI, broncodilatadores ou Cromoglicato de Sódio (CGS). Quinze estudos nesta tabela relatam prejuízo do crescimento associado ao uso de CEI⁶⁴⁻⁷⁸, enquanto que 15 estudos falham em documentar prejuízo significativo do crescimento⁴⁹⁻⁶³.

O efeito do tratamento com DPB e BUD sobre o crescimento foi avaliado por Ninan & Russel⁵³. Cinquenta e oito crianças na fase pré-puberal com asma crônica severa foram acompanhadas por uma média de 2,7 anos (oscilando entre 1a-5,1a) durante o uso de DPB ou BUD (dose média de 800 mcg/dia). Indivíduos cuja asma estava bem controlada cresceram bem, enquanto que indivíduos cuja asma estava mal controlada cresceram pouco, estivessem ou não recebendo CEI. Volovitz et al.⁵⁵ acompanharam 15 crianças com asma perene severa tratadas com BUD (200 mcg/dia) por 3 a 5 anos. A estatura foi medida usando um estadiômetro. Todas as crianças cresceram e ganharam peso normalmente. A idade óssea delas avançou em paralelo com a idade cronológica. Além disso, bom controle da asma foi obtido, de acordo com a avaliação do médico e a impressão dos pais. Ruiz e Price⁵⁶ estudaram o efeito dos CEI sobre o crescimento de asmáticos jovens. Eles estudaram 18 crianças asmáticas (idade de 4,5 a 7,4 anos) que

estavam usando BUD através de Nebuhaler em doses inicialmente de 400 mcg/dia e subseqüentemente de 200-800 mcg/dia. Nenhuma criança estava usando corticoesteróides orais de forma regular, nem havia recebido recentemente prednisolona por curto prazo para ataques de asma. A estatura foi medida com um estadiômetro, e a idade óssea foi avaliada radiograficamente. Não foi detectado prejuízo no crescimento, e um discreto atraso na idade óssea foi considerado não relacionado ao tratamento com CEI. O diminuído efeito sistêmico dos CEI encontrado neste estudo foi atribuído ao uso de espaçadores de grande volume pelas crianças participantes. Um estudo de um ano⁵⁹ comparando os efeitos do PF 50 mcg 2 vezes ao dia com CGS 20 mg 4 vezes ao dia em crianças com asma leve encontrou crescimento normal em ambos os grupos. Todas as crianças estavam em idade pré-puberal (entre 4-10 anos). A estatura foi medida com um estadiômetro. Como informação adicional, a função pulmonar melhorou de forma mais evidente em pacientes tratados com PF do que em pacientes recebendo CGS. Um estudo duplo-cego⁶² de 325 crianças em fase pré-puberal com asma persistente (meninos: 4-11 anos; meninas: 4-9 anos) usando placebo ou PF 100 ou 200 mcg/dia foi conduzido por 1 ano. As medidas da estatura foram tomadas usando um estadiômetro, e a determinação radiográfica da idade óssea foi realizada mensalmente. A adesão ao tratamento foi avaliada em cada visita por contar o número de cartelas que foram usadas. Praticamente todos os pacientes nos 3 grupos cresceram normalmente durante todo o estudo. A maturação esquelética foi comparável à idade cronológica em todos os grupos.

Em um outro estudo⁶⁹, 195 crianças entre as idades de 6 e 16 anos com asma leve a moderada, usando DPB 84 mcg 4 vezes ao dia ou teofilina de liberação lenta administrada 2 vezes ao dia em doses ajustadas para um controle ótimo dos sintomas, foram acompanhadas por um ano. A estatura foi medida usando estadiômetros. O crescimento foi avaliado de vários ângulos: para cada estatura registrada o desvio padrão foi calculado e comparado com a população de idade semelhante; a velocidade estatural foi calculada em centímetros por ano por um ano antes do tratamento com CEI, e subseqüentemente calculada a cada ano durante o tratamento; os valores de desvio padrão da velocidade estatural foram calculados da mesma maneira que o desvio padrão da estatura. Medidas absolutas da estatura através do curso do tratamento não mostraram diferenças entre os grupos. Entretanto, foi encontrada uma redução na velocidade de crescimento em crianças usando dois *sprays* de DPB 4 vezes ao dia. Sendo assim, os autores declaram que "nossos resultados não são conclusivos quanto à terapia com DPB afetar a estatura final de um paciente". Simons⁷⁵ acompanhou 241 crianças (idade média [+/- Desvio-Padrão] de 9,3 [+/- 2,4] anos) com asma clinicamente estável num estudo duplo-cego randomizado de um ano de duração. As crianças usaram DPB 200 mcg/dia 2 vezes ao dia, xinafoato de salmeterol (XS) 50 mcg 2 vezes ao dia, ou placebo. Embora o DPB mostrou-se muito mais eficaz em

controlar os sintomas, um prejuízo do crescimento, estatisticamente significativo, foi observado nas crianças que o utilizaram. A estatura não foi medida após o término do tratamento. Um outro estudo de um ano de duração⁷⁷ mediu a velocidade de crescimento de 55 crianças em fase pré-puberal com asma estável. As idades variaram entre 4,4 e 11 anos. Treze crianças estavam no grupo das que não receberam CEI, 19 no grupo da BUD, 20 no grupo do DPB e 4 no grupo das que receberam CEI e prednisolona. Doses médias estavam acima de 700 mcg/m²/dia para as crianças do grupo da BUD e acima de 500 mcg/m²/dia para as do grupo do DPB. Crescimento lento foi observado nas crianças tratadas com CEI e corticoesteróide oral. Heuck et al.⁷⁸ relataram um estudo de curto prazo usando knemometria. Vinte e quatro crianças com asma, idades entre 5,6 e 12,5 anos, receberam BUD 400 mcg 2 vezes ao dia ou BUD 800 mcg em dose única diária pela manhã. A taxa média de crescimento da perna foi diminuída durante a administração de BUD 400 mcg 2 vezes ao dia, o que não aconteceu com o uso de BUD 800 mcg em dose única diária.

A maioria dos estudos nos quais nenhum prejuízo no crescimento foi encontrado envolveu um período de acompanhamento de um ano ou mais, enquanto que a maioria dos estudos que documentaram prejuízo no crescimento eram estudos de curto ou médio prazo, variando entre períodos tão curtos como 18 dias até 12 meses. Vários investigadores apontam para o fato de que seus estudos de curto prazo podem não ser bons preditores de taxas de crescimento a longo prazo^{67-69,72,74,76} ou que as mudanças observadas podem ser devidas ao atraso na puberdade⁶⁴, ou ainda que os perigos em potencial da asma severa não controlada são maiores do que quaisquer efeitos colaterais que possam ser produzidos pela terapia com CEI⁷¹.

A Tabela 2 é um resumo de nove estudos relatando prejuízo no crescimento dependente da dose de CEI empregada⁷⁹⁻⁸⁷. A dose limite capaz de produzir prejuízo no crescimento variou entre 400 e 800 mcg/dia, não importando o CEI estudado. O veículo de liberação do CEI variou entre os estudos, potencialmente afetando os resultados também. Alguns estudos encontraram uma “retomada” de crescimento após transição para PF^{81,83}.

Agertoft & Pedersen⁸⁰, num estudo prospectivo controlado de 216 crianças asmáticas que recebiam BUD ou nenhum CEI, concluíram que BUD em doses acima de 400 mcg/dia não prejudicou o crescimento, enquanto que doses maiores do que esta foram associadas com uma redução significativa da velocidade estatural. Um acompanhamento de 4 anos de uma coorte de 3.347 crianças asmáticas entre 1 e 15 anos de idade, dentre as quais 2.345 crianças foram avaliadas com respeito à estatura, foi relatado por McCowan et al.⁸⁵. As crianças foram classificadas de acordo com a severidade da asma, e somente o grupo que necessitou manejo hospitalar e recebeu doses de CEI acima de 400 mcg/dia mostrou prejuízo na estatura, não deixando claro se o prejuízo no crescimento poderia ser atribuído à terapia com CEI ou à asma mal controlada. Recentemente, um

estudo duplo-cego randomizado de 20 meses de duração foi relatado, comparando o uso de DPB e PF em asma infantil⁸⁶. Vinte e três crianças virgens de tratamento com corticoesteróides, com asma moderadamente severa, idade entre 5-10 anos, receberam DPB 400 mcg/dia ou PF 200 mcg/dia na forma de *spray* com espaçador. O grupo do PF cresceu em média 5,75 cm/ano, enquanto o grupo do DPB cresceu significativamente mais devagar, numa taxa média de 4,94 cm/ano. Os autores reconhecem que esses resultados não necessariamente se traduzem em crescimento diminuído a longo prazo.

A Tabela 3 retrata meta-análises e estudos retrospectivos sobre o efeito dos CEI no crescimento⁸⁸⁻⁹². Uma meta-análise de 21 estudos a respeito do efeito de corticoesteróides orais e CEI sobre o crescimento, envolvendo 810 pacientes, foi publicada por Allen et al.⁸⁸. Este trabalho incluiu estudos que relataram o número exato de pacientes com asma recebendo corticoesteróides que apresentavam estatura esperada para sua idade cronológica ou acima dela, e o número exato de pacientes com asma, submetidos a corticoesteróides, que estavam abaixo da sua estatura para sua idade cronológica, assim testando a associação entre o uso de corticoesteróides e crescimento. O corticoesteróide específico usado em cada estudo foi classificado em uma das três categorias de análise: 1) DPB (12 estudos), 2) prednisona (8 estudos) ou 3) “outros” corticoesteróides orais (11 estudos). Estudos envolvendo o DPB foram examinados com relação a idade do paciente (em anos), duração da terapia (em anos), dose (mcg/dia) e severidade da asma. A dose de DPB variou entre igual ou menor que 400 mcg/dia (8 estudos) e maior que 400 mcg/dia (4 estudos). De acordo com a análise estatística realizada por eles, o tratamento com DPB mostrou uma tendência moderada, mas significativa, de estar associada com estatura normal, quando usado em doses menores que 800 mcg/dia, e atribuíram um aparente atraso no crescimento ao atraso no surgimento da puberdade.

Lipworth⁹¹, numa recente revisão sistemática e meta-análise de estudos de CEI e seus efeitos colaterais, de 1966 a julho de 1988, não encontrou evidência para apoiar quaisquer efeitos significativos do DPB em doses diárias menores que 400 mcg. O trabalho dele envolve meta-análise de alguns efeitos colaterais dos CEI, mas com relação ao crescimento, ele realiza apenas uma revisão sistemática, incluindo estudos de PF, DPB, BUD e prednisona oral. Ele conclui que a supressão da atividade da asma em crianças geralmente supera qualquer bioatividade sistêmica dos CEI que tenha impacto sobre o crescimento a longo prazo.

Silverstein et al.⁸⁹, num estudo retrospectivo de coorte, concluíram que o uso de CEI no manejo da asma não estava associado a efeitos clinicamente importantes na estatura adulta obtida. Este trabalho, entretanto, recebeu críticas⁹³ baseadas no fato de que a idade média de início da asma era de 6,1 anos e a idade média da exposição inicial aos corticoesteróides foi de 12,5 anos, quando a média dos

Tabela 1 - CEI e efeitos sobre crescimento

Estudo	Perfil do estudo	Número de crianças/idade	Tratamento	Resultados	Conclusões dos autores/comentários
Estudos que não mostraram evidência de prejuízo no crescimento					
Brown <i>et al.</i> 1989 ⁴⁹	Cinco testes clínicos abertos; 14 crianças corticóide dependentes e corticóide não dependentes; asma moderada, severa e muito severa	82; idade média 11,0 +/- 0,24 a	ATA 400 mcg/d durante semanas 1-8; dose máxima diária ao final do estudo: 1200 mcg	Após 6m, pacientes cresceram em média 2,53cm comparados com o crescimento predito de 2,78cm. Após 12m de tto, os aumentos estaturais reais predito foram 5,19 e 5,67 respectivamente	As crianças cresceram em estatura normal taxa que não foi significativamente diferente daquela predita para uma população normal, saudável
Russel <i>et al.</i> 1989 ⁵⁰	Estudo aberto; 18m	50; idade 2-12a	BUD	Sem efeitos no crescimento	Asmaral controlada está relacionada com prejuízo no crescimento
Prifti <i>et al.</i> 1990 ⁵¹	Estudo tipo follow-up; 30d; estadiometria; exames laboratoriais realizados	48; grupo I: sem CEI, alguns usaram CGS; grupo II: DPB	DPB 200-900 mcg/d (média 400mcg/d), inalador (spray)	Não houve diferenças significativas nos valores de desvio-padrão estatural dos 2 grupos comparados entre si ou c/ a população normal	A causa do crescimento e puberdade retardados freqüentemente observados em crianças asmáticas pode ser atribuída à baixa produção de androgênicos adrenais
Varsano <i>et al.</i> 1990 ⁵²	Estudo aberto; 1a; asma severa	16; idade média 4a11m (3,5-7a)	BUD 200 mcg/d, inalador com espaçador	Padrões normais de crescimento	Tto de 12m com BUD inalatória em crianças pré-escolares é seguro e eficiente
Ninan & Russel 1992 ⁵³	Estudo longitudinal; asma severa; estadiometria	58; idade médio no início do tto: meninos 3,5a, meninas 4,4a; final do tto: meninos 9a, meninas 7,5a	BUD 800 mcg/d, inalador com espaçador; DPB 800 mcg/d inalador com espaçador	Indivíduos cuja asma estava bem controlada cresceram, enquanto que aqueles cuja asma estava mal controlada cresceram mal, estes vivem recebendo ou não CEI	Prejuízo de crescimento observado em crianças asmáticas reflete mais provavelmente mau controle da doença do que a administração de CEI
Merkus <i>et al.</i> 1993 ⁵⁴	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo; período médio de 22m; aderência ao tto monitorizada (74%)	40; idade média 12,8a (12-16a); 80 indivíduos controlados normais	BUD 600 mcg/d, inalador sem espaçador	Não houve redução na velocidade de crescimento	Crescimento retardado observado em adolescentes com asma pode ser devido a retardamento na puberdade mas não à prescrição de BUD 600 mcg/d
Volovitz <i>et al.</i> 1993 ⁵⁵	Teste aberto; 3-5anos; asma perene severa; estadiometria	15; idade média 4a10m (2-7a)	BUD 200 mcg/d, inalador com espaçador	Não houve efeitos sobre o crescimento	Tto com BUD inalatória em dose relativamente baixa de 200mcg/d em crianças com asma severa não somente é eficaz como seguro
Ruiz & Price 1994 ⁵⁶	Estudo aberto; 1a; estadiometria; aderência ao tto verificada	18; idade média 5,6a (4,5-7,4a)	BUD 200-800 mcg/d, inalador com espaçador	Sem efeitos no crescimento	As crianças estavam todas usando espaçadores de grande volume, os quais têm-se mostrado capazes de diminuir a influência sistêmica de altas doses de CEI
Reid <i>et al.</i> 1996 ⁵⁷	Estudo prospectivo aberto; asma severa; estadiometria e <i>minimeter</i> ; tto por 6m a 1,5a	40; idade média 1,4a (0,33-2,8a)	BUD nebulizada 194mg/d, misturada com terbutalina ou com salbutamol	Terapia com BUD foi associada com um incremento mínimo (estatisticamente, mas não clinicamente significativo) no crescimento linear	Limitações do estudo incluem o design aberto e o fato de que nenhuma verificação satisfatória de aderência ao tto foi realizada
Knigt <i>et al.</i> (resumo) 1996 ⁵⁸	Teste duplo-cego; 1ano; estadiometria	325; idade 4-11a	Grupo 1: PF 100mcg/d; Grupo 2: PF 200mcg/d; Grupo 3: Placebo; Diskhaler	Não houve diferença no crescimento estatisticamente significativa entre qualquer dose de PF comparada c/ placebo	Há consenso geral de que asmaral controlada é o maior fator determinante de crescimento prejudicado
Price <i>et al.</i> 1997 ⁵⁹	Estudo multicêntrico aberto, randomizado, c/grupo paralelo; 1ano; estadiometria; asma leve	122; idade média 6a (4-10a)	PF 100 mcg/d ou CGS 80 mg/d, pó seco, Diskhaler e Spinhaler respectivamente	Nenhuma das 2 drogas foi associada com retardamento no crescimento	
Martinet <i>et al.</i> 1998 ⁶⁰	Estudo prospectivo; 7m; estadiometria; asma perene	49; idade média 6,3 +/- 1,9a (5-11a)	DPB 150-700 mcg/d (média 276 +/- 124 mcg/d) ou CGS 30-40mg/d	Todas as crianças cresceram conforme expectativas p/ crescimento normal	
Visser <i>et al.</i> 1998 ⁶¹	Teste aberto não randomizado; período de admissão 6sem, seguido por um período de 2sem para intervalo; krometria cada 2 semanas	21; idade 6-10a	PF 200mcg/d, pó seco, inalador	Não houve efeito no crescimento da asma	Visto que a krometria não prediz crescimento estatural a longo prazo, estudos adicionais são necessários para avaliar o efeito do uso a longo prazo de PF nesta dose, sobre crescimento estatural em crianças asmáticas

Tabela 1 - CEI e efeitos sobre crescimento (continuação)

Estudo	Perfil do estudo	Número de crianças/ idade	Tratamento	Resultados	Conclusões dos autores/ comentários
Estudos que não mostraram evidência de prejuízo no crescimento					
Allen <i>et al.</i> 1998 ⁶²	Estudo duplo-cego, randomizado, grupo paralelo, placebo-controlado; 1 ano; estadiometria; aspirin-sulfato	325; meninos: 4-11a; meninas: 9 anos	PF 100 mcg/d; PF 200 mcg/d; pó seco, via Diskhaler	Não houve prejuízo significativo do crescimento	
Hedlin <i>et al.</i> 1999 ⁶³	Estudo duplo-cego, randomizado, grupo paralelo, placebo-controlado; 10 dias	40; 1-3a	BUD 1600 mcg/d por 3 de 800 mcg/d por 7 d, inalador com espaçador	Não foram achados sinais de retardo no crescimento	
Estudos mostrando evidência de prejuízo no crescimento					
Delacourt <i>et al.</i> 1991 ⁶⁴	Estudo aberto, 19 meses em média; asma severa	50; idade média +/- DP: 10,8 +/- 2,9a	DPB 750 a 1500 mcg/d	Somente 6 das 50 crianças (12%) apresentaram um decréscimo no percentil estatural, sem prenhez do que 10	O prejuízo do crescimento foi devido à desaceleração fisiológica da velocidade de crescimento do período pré-adolescência?
Mackenzie & Wales 1991 ⁶⁵	Estudo prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado; krometria; 1m	13; idade?	DPB 200 mcg/d; DPB 400 mcg/d	As taxas de crescimento médio da semana foram 0,38 mm/sem sem o CEI; 0,34 mm/sem com DPB 200 mcg; 0,2 mm/sem com DPB 400 mcg/d	Pelo menos supressão do crescimento a curto-prazo ocorre com doses de DPB > 400 mcg/d
Wolthers & Pedersen 1991 ⁶⁶	Teste duplo-cego, cruzado e randomizado; 18 de teste; 18 de intervalo; krometria; asma leve	15; idade média 9,5a (6-13a)	BUD 200 mcg/d e 800 mcg/d, inalador com espaçador	A redução média na velocidade de crescimento durante o teste foi 0,11 mm/sem com 200 mcg e 0,36 mm/sem com 800 mcg de BUD	Tratamento com BUD está associado com supressão do crescimento a curto-prazo, dose-dependente, em crianças com asma leve
Wolthers & Pedersen 1992 ⁶⁷	Estudo duplo-cego, placebo-controlado; 12 sem; krometria semanal; asma leve	43; idade média 10,2a (7-14a)	BUD 200 mcg/d, 400 mcg/d e 800 mcg/d, inalador com espaçador	Tratamento com BUD 800 mcg/d foi associado com uma redução da velocidade de crescimento da semana (mas não nas doses de 100 e 400 mcg/d)	Altas doses de BUD deveriam ser reservadas para crianças com asma severa que não possam ser controladas por doses menores de CEI em combinação com outra terapia/asma. Estudos do crescimento a curto-prazo podem não ser bons preditores de taxas de crescimento a longo-prazo
Wolthers & Pedersen 1993 ⁶⁸	Estudo duplo-cego, randomizado e cruzado; seqüência de 3 testes ativos alternados com placebo; krometria; asma leve; aderência monitorizada	19; idade média 10,7a (7-14a)	PF 200 mcg/d; DPB 400 e 800 mcg/d - todos inalador de pó seco	Velocidades médias de crescimento da semana durante o teste: PF 0,34 mm/sem, DPB 400 mcg 0,09 mm/sem, DPB 800 mcg 0,06 mm/sem	As taxas de crescimento mais altas com PF indicam efeitos sistêmicos significativamente menor da droga. Taxas de crescimento a curto-prazo não são bons preditores do crescimento a longo-prazo em crianças normais e em crianças com desordens de crescimento
Tinkelman <i>et al.</i> 1993 ⁶⁹	Teste multicêntrico, duplo-cego, duplo-placebo, controlado e randomizado; 1a; asma leve a moderada; estadiometria	195; idade média 11,9a (6-16a)	DPB 340 mcg/d vs. teofilina	Discreta redução na velocidade de crescimento com DPB, mas evidente em meninos	Se o teste com DPB afeta a estatura final de um paciente não pode ser deduzido dos nossos resultados
Hirt <i>et al.</i> (abstract) 1994 ⁷⁰	Poucos detalhes apresentados; estadiometria; 9-12m de teste	162 crianças em idade pré-puberal	DPB (dose?) pó seco e inalador; CGS (dose?)	Velocidade média de crescimento reduzida com DPB; efeito dependente da dose, mais acentuado com pó seco	
Crowley <i>et al.</i> 1995 ⁷¹	Estudo longitudinal; 12m; estadiometria; ensaios hormonais	56; idade média 8,3a (4,4-11,7a)	Grupo 1: corticóide não-dependente (13); grupo 2: BUD 760 mcg/m ² (19); grupo 3: DPB 560 mcg/d (20); grupo 4: CEI+prednisona (4)	Leve prejuízo no crescimento linear nos grupos CEI; significativamente maior no grupo DPB+prednisona. Nenhuma alteração nos níveis hormonais testados	Os perigos potenciais da asma severa não controlada são maiores do que quaisquer efeitos colaterais que possam ser produzidos pelo tratamento
Duillet <i>et al.</i> 1995 ⁷²	Estudo duplo-cego, placebo-controlado, baseado numa comunidade; 7m de teste, 4m intervalo; medidas com Raven Minimeter	50 DPB, 44 placebo; idade média 8a (7-9a)	DPB 400 mcg/d, pó seco, Diskhaler	Prejuízo no crescimento (grupo do DPB 1,0 cm menos do que o grupo placebo) durante período de intervalo, não houve retarda de crescimento	Nossos achados em 7m de teste não podem ser extrapolados a longo-prazo, seriam contrários aos estudos com adultos que mostram que crianças asmáticas atingem a estatura predita ou até mesmo superiores à do que o normal

Tabela 1 - CEI e efeitos sobre crescimento (continuação)

Estudo	Perfil do estudo	Número de crianças/ idade	Tratamento	Resultados	Conclusões dos autores/ comentários
Estudos mostrando evidência de prejuízo no crescimento					
Saha <i>et al.</i> 1997 ⁷³	Estudo retrospectivo; 5a de tto com CEI; antropômetro; dados sobre crescimento antes do tto foram analisados	201; idade média 4,4a (1-11a)	DPB e BUD dose média 500 mcg/m ² (entre 100-2500 mcg/d) pó seco ou spray	Retardo do crescimento logo após o início do tto, especialmente durante o primeiro ano	Retardo do crescimento não foi dose-dependente
Verber <i>et al.</i> 1997 ⁷⁴	Estudo duplo-cego, randomizado, paralelo; asma leve a moderada; período de adm. são 6 sem; 54 sem de tto; 2 sem follow-up após tto; estadiometria	67; idade média 10,5a (6-16a)	Salmeterol 100mcg/d ou DPB 400mcg/d, ambos Rotadisks com Diskhaler	Prejuízo no crescimento (1,4cm) no grupo DPB, mais acentuado em crianças na fase pré-puberal	É improvável que um efeito negativo dos CEI sobre a estatura perdurasse por anos durante o tto
Simons 1997 ⁷⁵	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, grupo paralelo; 1a; estadiometria; asma leve a moderada	241; média de idade +/- DP: 9,3 +/- 2,4a (6-14anos)	DPB 400 mcg/d ou Salmeterol 100mcg/d ou placebo; pó seco com Diskhaler seguido por enxágue, gargarejo com água e expectoração	Grupo DPB: estatura aumentou em 3,96cm; grupo placebo: estatura aumentou em 5,04 cm; grupo Salmeterol: estatura aumentou em 5,4 cm	
Duillet <i>et al.</i> 1998 ⁷⁶	Estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado; 2-6 sem de período de adm. são; 7m tto; 4 meses intervalo	50; idade?	DPB 400mcg/d, pó seco, via Diskhaler	Crescimento em crianças recebendo DPB foi significativamente diminuído durante as semanas 0-6, e similar ao crescimento quando não recebendo CEI durante semanas 17-24 e 25-30	A atividade supressora do crescimento dos CEI é relativamente de curta duração; há uma habilidade de gerar o efeito supressor do crescimento. Uma atividade supressora do crescimento não é observada após 18 semanas de tto
Crowley <i>et al.</i> 1998 ⁷⁷	Estudo de 1a comparando BUD, DPB, CEI+prednisona e tto sem corticóides; marcadores de colágeno e metabolismo ósseo foram avaliados	56; 35meninos, 21meninas; idade média 8,32a, DP +/- 2,06a 24; idade 5,6-12,5a	BUD dose média ao ano 762 mcg/m ² /dia, DPB 560mcg/m ² /dia, alguns usaram espaçador; 2administrações diárias; prednisona (dose variaram)	Velocidade de crescimento prejudicada	A velocidade de crescimento reduzida em nossos pacientes não foi devido ao agrupamento de idades por volta do período pré-puberal, quando um declínio fisiológico na taxa de crescimento ou pobre controle dos sintomas pode ocorrer. Nós atribuímos a velocidade de crescimento prejudicada a efeitos colaterais do tto
Hauk <i>et al.</i> 1998 ⁷⁸	Experimento duplo-cego, cruzado, randomizado, com 2 períodos de 4 sem de tto; knemometria		BUD 800mcg/d administrado 1X/dia pela manhã, e BUD 400mcg 2X/dia	Taxa de crescimento médio da perna foi diminuída durante a administração 2X/dia	Quando comparado com BUD 400 mcg 2X/dia, BUD 800mcg administrado em dose única diária pela manhã tem um efeito poupador do prejuízo do crescimento a curto prazo

Abreviações: CEI: corticoesteróides inalatórios; ATA- acetonido de triamcinolona; DPB - dipropionato de beclometasona; BUD - budesonida; PF - propionato de fluticasona; CGS - cromoglicato de sódio; tto - tratamento

pacientes deste estudo tinha completado a maioria dos seus anos de crescimento. Questões sobre a dose cumulativa de corticoesteróides recebida ser pequena comparada com as doses atualmente em uso e o pequeno número de pacientes foram também suscitadas.

Um estudo recentemente publicado⁹² analisou retrospectivamente o efeito a longo prazo do tratamento com DPB (doses médias diárias entre 300-800 mcg) sobre a estatura durante a puberdade e a estatura final em crianças asmáticas. Não foram encontradas evidências de prejuízo

do crescimento com o uso de CEI. Um outro estudo retrospectivo recente⁹⁰ encontrou retardo no crescimento em pacientes que receberam CEI durante a infância quando comparados com o grupo controle com asma que não recebeu CEI. Os autores, entretanto, atribuem seus achados a diferenças em severidade da asma entre os dois grupos estudados, e não somente ao uso de CEI. Estes trabalhos são tranquilizadores com respeito ao uso de CEI a longo prazo^{88,89,91,92}, sugerindo que a estatura adulta final obtida não é afetada pelo uso de CEI.

Tabela 2 - Estudos relatando resultados dependentes da dose

Estudo	Perfil do estudo	Número de crianças/idade	Tratamento	Resultados	Conclusões dos autores/comentários
Bisgaard 1993 ⁷⁹	Teste único-cego, randomizado, cruzado e equilibrado; 3 períodos consecutivos de 4 semanas de tto, sem intervalos; knerometria manual	18; idade média 27m (13-36m)	BUD 200 mcg/d e 800 mcg/d, inalador com espaçador e máscara facial	BUD 800 mcg/d afetou o crescimento a curto prazo, o que não ocorreu com 200 mcg/d	As medidas podem refletir a atividade sistêmica do tratamento com CE, mas provavelmente não indicam mudanças a longo prazo na estatura
Agertoft & Pedersen 1994 ⁸⁰	Estudo prospectivo controlado; período de admissão 1-2a; tto: 3-6a; estadiometria; asma leve a moderada	216; 62 controles; idade média 6,2a (3-11a) p/ambos os grupos	BUD média de 700 mcg/d (inicialmente) a 400 mcg/d (no final do tto); Nebuhaler com espaçador ou Turbuhaler (t)	Altas doses de BUD (cerca de 800 mcg/d) estiveram associadas com uma significativa redução do DP estatural; doses diárias < ou = 400 mcg não afetaram adversamente a velocidade de crescimento	Acbose requerida para controlar a asma tendia a decrescer através do período de estudo/s/ qualquer perda do controle da asma
Whitaker et al. (carta) 1996 ⁸¹	De um grupo de 66 crianças, as 20 com a menor taxa de crescimento foram mudadas para PF, por 1 a. Não são fornecidos muitos detalhes	20; crianças na fase pré-puberal	PF 100-200 mcg/d	retomada do crescimento	
Agertoft & Pedersen 1997 ⁸²	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, cruzado; período de tto 15-18 d; knerometria 2 vezes/semana; asma leve; 3 períodos de tto e 2 períodos de intervalo	48; idade média 9a (6-12a)	PF 200 mcg/d, PF 400 mcg/d - pó seco, via Diskhaler; BUD 200 mcg/d, BUD 400 mcg/d - pó seco, via Turbuhaler	Taxas de crescimento da perna foram similares durante tto/placebo, PF 200 mcg/d e BUD 200 mcg/d, e menores com PF 400 mcg/d e BUD 400 mcg/d, mas a diferença foi significativa somente p/BDVs. placebo	Uma redução significativa na taxa de crescimento da perna num estudo por knerometria não pode ser usada para prever um efeito adverso no crescimento estatural a longo prazo
Barnes et al. (resumo) 1997 ⁸³	Estudo aberto; 2 grupos	32; idades entre 3-8 anos	DPB ou BUD 200-400 mcg/d - pó seco. Após 1 ano, 16 crianças foram mudadas p/ PF 100-200 mcg/d	Supressão do crescimento no primeiro ano; o grupo que foi mudado p/ PF retomou o crescimento	
de Benedictis et al. (resumo) 1998 ⁸⁴	Estudo duplo-cego, randomizado; 1a; estadiometria	343; idades 4-11a	PF 400 mcg/d ou DPB 400 mcg/d, pó seco com Diskhaler	A velocidade de crescimento foi maior p/ o grupo PF do que p/ o grupo DPB (4,99 cm/ano vs. 4,09 cm/a)	PF inalada, 400 mcg/d, é um tto efetivo seguro para crianças asmáticas requerendo uma dose relativamente alta de CEI
McCowan et al. 1998 ⁸⁵	Acompanhamento de 4 a de uma coorte de crianças na Escócia; estudo multicêntrico; análise de status socioeconômico	2355; idade média por ocasião da última medida da estatura foi de 9,7 anos	Dose elevada de CEI para etapa 4 do tratamento	Somente crianças na etapa 4 (alta dose de CEI) mostraram uma taxa de crescimento menor do que a população-referência e do que a dos outros grupos	A redução na estatura devido à asma não é simplesmente um resultado do tto, mas surge de uma complexa interação de fatores, possivelmente incluindo o grau de controle e a severidade da doença
Rao et al. 1999 ⁸⁶	Estudo duplo-cego, randomizado, prospectivo, em crianças virgens de tto com CE; asma moderadamente severa; 20m; estadiometria	23; 5-10a	DPB 400 mcg/d, PF 200 mcg/d, ambos com espaçador	O grupo do PF cresceu em média 5,75 cm/a (nenhuma diferença entre os grupos PF e placebo); o grupo DPB cresceu significativamente com mais lentidão, numa média de 4,94 cm/a	O grupo DPB quase que universalmente mostrou um decréscimo nos desvios-padrões estaturais durante o último período do estudo, uma tendência notavelmente ausente no grupo PF
Ferguson et al. 1999 ⁸⁷	Estudo duplo-cego, randomizado, duplo-placebo, grupo-paralelo; asma moderada a severa; estadiometria; período de admissão de 2 sem, período de tto 20 sem, e períodos de acompanhamento de 2 sem	166 no grupo PF, idade 8,2+/-2a; 167 no grupo BUD, idade 7,9+/-2a	PF 400 mcg/d, pó seco via Diskhaler; BUD 800 mcg/d pó seco, via Turbuhaler	O crescimento linear foi menor naqueles que receberam BUD (diferença média de 6,2 mm)	O estudo não foi projetado para avaliar criticamente o crescimento como fator resultante do tto; a avaliação da estatura não foi padronizada, a não ser por estadiometria em menos da metade das crianças

Abreviações: tto - tratamento; CE - corticoesteróides; CEI - corticoesteróides inalatórios; BUD - budesonida; PF - propionato de fluticasona; DPB - dipropionato de beclometasona

Tabela 3 - Estudos retrospectivos e meta-análises / CEI e crescimento

Estudo	Perfil do estudo	Número de crianças/idade	Tratamento	Resultados do estudo	Conclusões dos autores/comentários
Allen <i>et al.</i> 1994 ⁸⁸	Meta-análise de 21 estudos	810	CEI orais e DPB (doses não citadas)	Não há evidência estatística de que tto/DPB este seja associada a prejuízo do crescimento com doses maiores e/ou duração mais longa do tto e/ou entre pacientes com asma mais severa	Desenvolvimento sexual retardado observado em muitas crianças com asma resulta em retardado crescimento quando comparadas com crianças controle
Silverstein <i>et al.</i> 1997 ⁸⁹	Estudo retrospectivo de corte p/ comparar o resultado da estatura adulta em pacientes asmáticos	153; idade média no início da asma 5,2a; idade média da primeira exposição ao glíco corticóide 12,5+/-3,9a; idade por ocasião da medida da estatura adulta 25,7+/-5,2a	CEI, corticoesteróides orais e parenterais (doses não especificadas)	A altura dos pacientes com asma não foi significativamente diferente da altura de indivíduos não-asmáticos; aqueles que receberam glíco corticóides atingiram uma estatura adulta não significativamente diferente dos que não receberam glíco corticóides	A estatura adulta dos pacientes com asma que receberam somente CEI foi 0,9 cm menor do que a estatura dos pacientes com asma que não foram tratados com glíco corticóides
Van Bever <i>et al.</i> 1999 ⁹⁰	Estudo retrospectivo; estatura adulta foi verificada em jovens adultos asmáticos que foram tratados com CEI durante a infância, comparados com asmáticos que nunca foram tratados com CEI; estadiometria	85	Amaloria, DPB; poucos receberam BUD; espaçador; doses não especificadas	Indivíduos que receberam CEI durante infância mostraram um valor menor estatisticamente significativo da estatura adulta menos estatura esperada do que aqueles que nunca receberam CEI	As diferenças detectadas entre os 2 grupos na estatura adulta menos estatura esperada podem ser consequência de uma diferença na severidade da asma e não somente do uso dos CEI
Lipworth 1999 ⁹¹	Revisão sistemática e meta-análise da literatura	não mencionados	CEI (não especificados)	Não há evidência para apoiar quaisquer efeitos significativos sobre a estatura adulta final	Efeitos a curto prazo na memória não predizem efeitos no crescimento a longo prazo; resultados de estudos do crescimento a médio prazo podem não predizer os efeitos na estatura adulta final obtida
Inoue <i>et al.</i> 1999 ⁹²	Estudo retrospectivo de tto a longo prazo com DPB sobre estatura durante a puberdade e estatura final; asma moderada a severa; estatura medida anualmente/estadiômetro	97; 49 meninos, 48 meninas, idade no início do tto 6-17a	DPB de média diária 300-800mcg, com inalador	Tto a longo prazo com DPB inalado em doses convencionais não prejudica significativamente o crescimento linear e estatura final em crianças asmáticas	

Abreviações: CEI - Corticoesteróides inalatórios; DPB - Dipropionato de Beclometasona; BUD - Budesonida; tto - tratamento; c/ - com; p/ - para; a - ano (s)

Conclusões

O uso de CEI na asma infantil não parece prejudicar o crescimento. Naturalmente, variações individuais na absorção e metabolismo das drogas tornam mandatória a monitorização do crescimento de qualquer criança ou adolescente que receba CEI, bem como o uso da menor dose possível necessária para se conseguir um bom controle clínico da

asma. Ao mesmo tempo, evitar a “fobia dos corticoesteróides”⁹³ é importante, visto que a asma não controlada prejudica não somente o crescimento como a qualidade de vida, podendo mesmo ser fatal. Citando Brook, “ninguém morreu por ser baixinho”!⁴⁰

Referências bibliográficas

1. Wolthers OD. Long-, intermediate- and short-term growth studies in asthmatic children treated with inhaled glucocorticosteroids. *Eur Resp J* 1996; 9: 821-7.
2. Green M. Understature. In: Green M (ed.). *Pediatric Diagnosis: interpretation of symptoms and signs in children and adolescents*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1998. p. 276-84.
3. Barnes NC. Safety of high-dose inhaled corticosteroids. *Resp Medicine* 1993; 87 (Suppl A): 27-31.
4. Butler GE, McKie M, Ratcliff SG. The cyclical nature of prepubertal growth. *Ann Hum Biol* 1990; 17: 177-99.
5. Price JF. Asthma, growth and inhaled corticosteroids. *Resp Med* 1993; 87 (Suppl A): 23-26.
6. Bisgaard H, Pedersen S. Safety of treatment. *Eur Resp J* 1996; 9 (Suppl 21): 28s-34s.
7. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S1-S53.
8. Karlberg LG, Albertsson-Wikland K. Distinctions between short- and long-term human growth studies. *Acta Paediatr* 1993; 82: 631-4.

9. Price JF. Inhaled corticosteroids: clinical relevance of safety measures. *Pediatr Pulmonol* 1997; (Suppl 15): 40-5.
10. Lopes dos Santos JM. Inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; (Suppl 16): 98-100.
11. Lemanske Jr. RF, Allen DB. Choosing a long-term controller medication in childhood asthma. [editorial] *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 685-7.
12. Holgate ST, Frew AJ. Choosing therapy for childhood asthma. [editorial] *N Engl J Med* 1997; 337: 1690-2.
13. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995; 98: 196-208.
14. Bisgaard H. Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; (Suppl 15): 27-33.
15. Balfour-Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1049-55.
16. Russel G. Asthma and growth. *Arch Dis Child* 1993; 69: 695-8.
17. Allen DB. Influence of inhaled corticosteroids on growth: a pediatric endocrinologist's perspective. *Acta Paediatr* 1998; 87: 123-9.
18. Boner AL, Piacentini GL. Inhaled corticosteroids in children – is there a 'safe' dosage? *Drug Saf* 1993; 9: 9-20.
19. Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 699-717.
20. Russel G. Childhood asthma and growth – a review for the literature. *Respir Med* 1994; 88 (Suppl A): 31-7.
21. MacKenzie C. Knemometry. *Respir Med* 1994; 88 (Suppl A): 39-43.
22. Wales JKH, Milner RDG. Knemometry in assessment of linear growth. *Arch Dis Child* 1987; 62: 166-71.
23. Boepple PA. Normal Growth. In: Dershewitz RA, editor. *Ambulatory Pediatric Care*, 3^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p.61-5.
24. Kamada AK, Zefler SJ, Martin RJ, Boushey HA, Chincilli VM, Drazen JM, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1739-48.
25. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 1998; 11: 1167-77.
26. Hermanussen M, Burmeister J. Standards for the predictive accuracy of short term body height and lower leg length measurements on half annual growth rates. *Arch Dis Child* 1989; 64: 259-63.
27. Voss LD, Wilkin TJ, Bailey JR, Betts PR. The reliability of height and height velocity in the assessment of growth (the Wessex Growth Study). *Arch Dis Child* 1991; 66: 833-7.
28. MacKenzie C. Effects of inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S451-455.
29. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and Aberrant Growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen P, editors. *Wilson: Williams Textbook of Endocrinology*, 9^a ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 1427-1507.
30. Rosenfeld RG. Disorders of growth hormone and insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology* 1^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 117-169.
31. Duck SC. Identification and assessment of the slowly growing child. *Am Fam Physician* 1996; 53: 2305-12.
32. Ghigo E, Valetto MR, Gaggero L, Visca A, Valente F, Bellone J et al. Therapeutical doses of salbutamol inhibit the somatotrophic responsiveness to growth hormone-releasing hormone in asthmatic children. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 271-5.
33. Toogood JH. Side effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 705-13.
34. Nikolaizik WH. Effect of asthma treatment on urinary growth hormone excretion in children. [letter] *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 126-8.
35. Simons FER. Benefits and risks of inhaled glucocorticoids in children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: S77-84.
36. Geddes DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Thorax* 1992; 47: 404-7.
37. Robinson DS, Geddes DM. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *J Asthma* 1996; 33: 5-16.
38. Szeffler SJ. Glucocorticoid therapy for asthma: clinical pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 147-65.
39. Busse WW. What role for inhaled steroids in chronic asthma? *Chest* 1993; 104: 1565-71.
40. Brook CG. Short stature never killed anybody. [editorial] *J Pediatr* 1998; 133: 591-2.
41. Isles AF. Inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Aust Fam Physician* 1993; 22: 2163-7.
42. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; 332: 868-75.
43. Bielory L, Wolff AH. Inhaled steroids in the treatment of asthma. *N J Med* 1996; 93: 180-2.
44. O'Byrne PM, Pedersen S. Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 879-86.
45. Wales JKH, Barnes ND, Swift PGF. Growth retardation in children on steroids for asthma. [letter] *Lancet* 1991; 338: 1535.
46. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996; 348: 27-29.
47. Male I, Seddon P. Growth delay due to adrenal suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Eur Resp J* 1996; 9 (Suppl 23): 294s-295s.
48. Priftis K, Everard ML, Milner AD. Unexpected side-effects of inhaled steroids: a case report. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 448-9.
49. Brown DCP, Savacool AM, Letizia CM. A retrospective review of the effects of one year of triamcinolone acetonide aerosol treatment on the growth patterns of asthmatic children. *Ann Allergy* 1989; 63: 47-51.
50. Russel G, Ninan T, Carter P et al. Effects of inhaled corticosteroids on HPA function and growth in children. *Res Clin Forums* 1989; 3: 77-86.
51. Priftis K, Milner AD, Conway E, Honour JW. Adrenal function in asthma. *Arch Dis Child* 1990; 65: 838-40.
52. Varsano I, Volovitz B, Malik H, Amir Y. Safety of 1 year of treatment with budesonide in young children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 914-20.
53. Ninan TK, Russel G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment and growth. *Arch Dis Child* 1992; 67: 703-5.
54. Merkus PJFM, van Essen-Zandvliet EEM, Duiverman EJ, van Houwelingen HC, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993; 91: 1121-26.
55. Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I. Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N Engl J Med* 1993; 329: 1703-8.

56. Ruiz RGG, Price JF. Growth and adrenal responsiveness with budesonide in young asthmatics. *Respir Med* 1994; 88: 17-20.
57. 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.
58. König P, Ford L, Galant S, Lawrence M, Lemanske R, Mendelson L et al. A 1-year comparison of the effects of inhaled fluticasone propionate (FP) and placebo on growth in prepubescent children with asthma. [abstract] *Eur Resp J* 1996; 9 (Suppl 23): 294s.
59. Price JF, Russel 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.
60. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, Fortunati P, Lo Cascio V, Boner AL. Longitudinal evaluation of bone mass in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate or cromolyn sodium. *Allergy* 1998; 53: 705-8.
61. Vissen MJ, van Aalderen WMC, Elliott BM, Odink RJ, Brand PLP. Short-term growth in asthmatic children using fluticasone propionate. *Chest* 1998; 113: 584-6.
62. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. *J Pediatr* 1998; 132: 472-7.
63. Hedlin G, Svedmyr J, Ryden A-C. Systemic effects of a short course of betamethasone compared with high-dose inhaled budesonide in early childhood asthma. *Acta Paediatr* 1999; 88:48-51.
64. Delacourt C, Chomienne F, de Blic J, Paupe J, Scheinmann P. Preservation of growth velocity in asthmatic children treated with high doses of inhaled beclomethasone dipropionate. *Eur Resp J* 1991; 4 (Suppl 14): 593s, 1427.
65. MacKenzie CA, Wales JKH. Growth of asthmatic children. *BMJ* 1991; 303: 416.
66. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ* 1991; 303: 163-5.
67. Wolthers OD, Pedersen S. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticosteroids. *Pediatrics* 1992; 89: 839-42.
68. Wolthers OD, Pedersen S. Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1993; 68: 673-6.
69. 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.
70. Hunt GJJ, Edmunds ATE, Kelnar CJH. Height velocity standard deviation scores in 162 prepubertal children receiving beclomethasone dipropionate, budesonide, or sodium cromoglycate. [abstract] *Thorax* 1994; 49: 399.
71. Crowley S, Hindmarsh PC, Matthews DR, Brook CGD. Growth and the growth hormone axis in prepubertal children with asthma. *J Pediatr* 1995; 126: 297-303.
72. Doull IJM, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1715-19.
73. Saha M-T, Laippala P, Lenko HL. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatr* 1997; 86: 138-42.
74. Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, van der Laag H, Kerregijn KF et al. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 688-95.
75. Simons FER. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1659-65.
76. Doull IJM, Campbell MJ, Holgate ST. Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 1998; 78: 172-3.
77. Crowley S, Trivedi P, Risteli L, Risteli J, Hindmarsh PC, Brook CG. Collagen metabolism and growth in prepubertal children with asthma treated with inhaled steroids. *J Pediatr* 1998; 132: 409-13.
78. Heuck C, Wolthers OD, Kollerup G, Hansen M, Teisner B. Adverse effects of inhaled budesonide (800 micrograms) on growth and collagen turnover in children with asthma: a double-blind comparison of once-daily versus twice-daily administration. *J Pediatr* 1998; 133: 608-12.
79. Bisgaard H. Systemic activity of inhaled topical steroid in toddlers studied by knemometry. *Acta Paediatr* 1993; 82: 1066-71.
80. 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.
81. Whitaker K, Webb J, Barnes J, Barnes ND. Effect of fluticasone on growth in children with asthma. [letter] *Lancet* 1996; 348: 63-4.
82. Agertoft L, Pedersen S. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1507-1512.
83. Barnes ND, Whitaker K, Gelson W, Barnes JLC. The effect of inhaled dry powder corticosteroids on growth in children with asthma. [abstract] *Horm Res* 1997; 48 (Suppl 2): 76.
84. De Benedictis FM, Medley HV, Williams S. Long-term study to compare safety and efficacy of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in asthmatic children. [abstract] *Europ Resp J* 1998; 12 (Suppl 28): 142s, 1024.
85. McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts AY. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of a cohort of children from general practices in Tayside, Scotland. *BMJ* 1998; 316: 668-72.
86. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J* 1999; 13: 87-94.
87. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FGA, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999; 134: 422-7.
88. 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.
89. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmerman D, Li JTC et al. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 466-74.
90. Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju MVL. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 369-75.
91. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy – a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-55.

92. Inoue T, Doi S, Takamatsu I, Murayama N, Kameda M, Toyoshima K. Effect of long-term treatment with inhaled beclomethasone dipropionate on growth of asthmatic children. *J Asthma* 1999; 36: 159-64.
93. Welch MJ. Inhaled corticosteroids and growth in children. *Pediatr Ann* 1998; 27: 752-8.

Endereço para correspondência:

Dr. Edvaldo Fortkamp

Av. Marcos Konder, 1313 – Ed. Liberty, sala 506 - Centro
88301-120 - Itajaí – Santa Catarina

E-mail: fortkamp@melim.com.br