

# **Impacto do uso de corticoides inalatórios no crescimento de crianças e adolescentes: revisão das principais evidências.**

Inhaled corticosteroids impact on child and adolescent growth: a review of the principal evidences

**Autores: Daniel Messias Martins Alves Neiva<sup>1</sup>, Amanda Póvoa de Paiva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Docente da Faculdade Estácio - IDOMED de Ribeirão Preto, SP, Brasil. Especialista em Pneumologia Pediátrica. Pós Graduando do departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP. <https://orcid.org/0009-0005-4386-759X>

<sup>2</sup>Universidade de São Paulo, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Departamento de Pediatria, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Pós Graduanda do departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP. Especialista em Terapia Intensiva Pediátrica pela SBP e em Neurologia Infantil pela ABN. <https://orcid.org/0009-0007-6486-1837>

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Trabalho apresentado para conclusão  
da disciplina RPP5701 –  
Desenvolvimento na Infância, oferecida  
pelo Programa de Pós-Graduação em  
Saúde da Criança e do Adolescente, no  
Departamento de Pediatria da  
Faculdade de Medicina de Ribeirão  
Preto – US

*Nosso agradecimento a todos os professores que disponibilizaram seu tempo para nos transmitir mais do que conteúdo e sim, ricos conhecimentos adquiridos ao longo de sua trajetória acadêmica e profissional. Em especial à professora Viviane Cunha, por organizar, orientar e se colocar sempre à nossa disposição.*

## ÍNDICE

1. Resumo .....	5
2. Abstract .....	6
3. Introdução .....	7
4. Métodos .....	8
5. Discussão .....	9
6. Conclusão .....	16
7. Bibliografia .....	18

## RESUMO

Asma é uma doença respiratória crônica muito prevalente na população geral e a doença crônica mais comum na infância, ainda hoje responsável por alta morbimortalidade. Por envolver inflamação crônica das vias aéreas inferiores, o corticoide é o tratamento de escolha nas exacerbações e como manutenção. A relação entre doenças alérgicas, uso de corticoide sistêmico e comprometimento do crescimento infanto-puberal já é bem conhecida e a introdução dos corticoides inalatórios idealmente suprimiriam estes efeitos. Porém, ainda hoje há dúvidas tanto de profissionais quanto de cuidadores em relação ao uso crônico destes. Foram realizadas buscas nos principais bancos de dados médicos, utilizando as palavras de busca: asma, crescimento, crescimento linear, altura, efeitos colaterais, densidade mineral óssea, corticosteroide, corticoide inalatório. Artigos originais, revisões simples e revisões sistemáticas que abordavam o tema foram selecionados e resumidos. A disponibilidade sistêmica dos corticoides inalatórios sofre interferência de uma série de fatores, sendo a molécula administrada, sua dose e o dispositivo utilizado fatores primordiais. A redução na velocidade de crescimento é mais intensa no primeiro ano de uso da medicação, atingindo período de linearidade a seguir. Havendo suspensão da medicação, a altura final alvo é alcançada. Parece haver comprometimento da altura final naqueles indivíduos que fazem uso desde a fase pré-pubere e em doses mais elevadas, mas ainda mais estudos são necessários para podermos afirmar. Apesar disso, no que pese o risco de alta morbimortalidade e uso frequente de corticoide sistêmico durante exacerbações, especialmente nos casos mais graves, o tratamento com corticoide inalatório permanece como recomendado para asma.

Palavras-chave: asma; crescimento; efeitos colaterais metabólicos de drogas e substâncias; corticosteroides; inaladores dosimetrados; inaladores de pó seco.

## **ABSTRACT**

Asthma is a chronic respiratory disease that is highly prevalent in the general population and the most common chronic disease in childhood, still responsible for high morbidity and mortality. Due to the chronic inflammation of the lower airways, corticosteroids are the treatment of choice for exacerbations and maintenance. The relationship between allergic diseases, systemic corticosteroid use, and impaired childhood growth and puberty is well known, and the introduction of inhaled corticosteroids ideally would suppress these effects. However, there are still doubts among professionals and caregivers regarding the chronic use of these medications. Searches were conducted in major medical databases using the following keywords: asthma, growth, linear growth, height, side effects, bone mineral density, corticosteroid, inhaled corticosteroid. Original articles, simple reviews, and systematic reviews addressing the topic were selected and summarized. The systemic availability of inhaled corticosteroids is influenced by a series of factors, including the administered molecule, dosage, and device used, which are essential factors. The reduction in growth velocity is more pronounced in the first year of medication use, followed by a period of linearity. If the medication is discontinued, the target final height is achieved. There appears to be an impairment of final height in individuals who have been using the medication since the prepubertal phase and at higher doses, but further studies are still needed to make definitive conclusions. Nevertheless, despite the risk of high morbidity and frequent use of systemic corticosteroids during exacerbations, especially in severe cases, treatment with inhaled corticosteroids remains recommend for asthma.

Keywords: asthma; growth; metabolic side effects of drugs and substances;

## **INTRODUÇÃO:**

Asma é uma doença respiratória crônica muito prevalente na população geral, e atinge, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 262 milhões de pessoas, sendo responsável por 455.000 mortes no ano de 2019<sup>1</sup>. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a estimativa é que a média da prevalência da doença é de 23,2%, variando de 19,8% a 24,9% entre as regiões do País<sup>2</sup>. Só em 2021, foram realizados 1,3 milhões de atendimentos na Atenção Primária à Saúde por conta da asma.

Ela se caracteriza<sup>3</sup> por sibilância, falta de ar e aperto no peito em intensidade e frequência variáveis e por também variável limitação ao fluxo de ar expirado. Sua fisiopatologia envolve inflamação crônica das vias aéreas inferiores e, por isso, o corticoide é indicado como tratamento tanto nos ataques de asma quanto na prevenção da descompensação e controle dos sintomas.

Desde a década de 1940 sabe-se que há relação entre doenças alérgicas, como a asma, e o comprometimento do crescimento e do amadurecimento sexual<sup>4</sup>. Desde então, inúmeros estudos estabeleceram correlação entre o uso de corticoide sistêmico de manutenção e a baixa estatura. A introdução dos corticoides inalatórios (CI) trouxe a ideia de segurança por apresentarem efeito anti-inflamatório direto na mucosa respiratória com menos efeitos sistêmicos. Entretanto, preocupações ainda permeiam a prática médica, principalmente quando necessário o uso crônico dessas medicações, impactando na adesão ao tratamento pelas famílias e por profissionais de saúde<sup>5</sup>.

A adesão inadequada gera falta de controle dos sintomas com importante comprometimento das atividades de vida diária, podendo culminar em ataques graves da doença e óbito, algo inaceitável para uma doença cujo tratamento é bem estabelecido e que possui caráter evitável.<sup>6</sup> Além da adesão, o conhecimento e entendimento dos pais e/ou responsáveis sobre a doença, o controle ambiental, o uso adequado de medicações e a técnica inalatória correta são os pilares do controle sintomático da asma.

Visando esclarecer se e como o uso crônico de corticoides inalatórios pode implicar no crescimento de crianças e adolescentes com asma, realizamos uma revisão ampla da literatura atual sobre o tema e sumarizamos as principais informações.

**MÉTODOS:**

Foram realizadas buscas nos bancos de dados: LILACS, PubMed e ACCESS, utilizando as palavras de busca: asma, crescimento, crescimento linear, altura, efeitos colaterais, densidade mineral óssea, corticosteroide, corticoide inalatório.

Foram selecionados artigos originais, revisões simples e revisões sistemáticas que abordavam o tema e realizou-se uma revisão descritiva das principais evidências encontradas.

## **DISCUSSÃO:**

Por sua alta prevalência, sendo também a doença crônica mais comum na infância, a asma é muito estudada em todo o mundo. Ela apresenta protocolos de tratamento muito bem definidos e o corticoide inalatório, atualmente, é a droga de maior importância desde o seu lançamento no mercado nos anos 1970<sup>7</sup>. O objetivo principal do tratamento é alcançar o controle dos sintomas, além de reduzir o risco futuro de exacerbações clínicas.

A despeito de todo o conhecimento, a asma ainda é responsável por uma morbimortalidade inaceitável na população pediátrica<sup>6</sup>. Em alguns casos de maior gravidade, atingir o controle clínico pode ser um desafio, quadro conhecido como “asma grave”<sup>8</sup>. Essa condição tem prevalência variável nos diversos estudos já realizados, tanto na população em geral, quanto entre os sabidamente asmáticos, frequentemente sendo necessárias doses altas de corticoide inalatório para controle da doença<sup>9</sup>.

Os efeitos benéficos do tratamento com corticoide inalatório já estão bem estabelecidos: diminuição da inflamação das vias aéreas, diminuindo sua hiperreatividade, melhorando a função pulmonar e reduzindo as taxas de ataque de asma. No entanto, os efeitos colaterais de seu uso crônico ainda permanecem em suspeição, preocupando não apenas médicos, mas também pacientes e seus responsáveis<sup>4</sup>.

Desde a implementação dos primeiros corticoides inalatórios, viu-se que sua utilização ajudaria a mitigar os efeitos colaterais do uso crônico e/ou recorrente de corticoides sistêmicos, pois reduziria seu uso. Já em 1972, um dos primeiros estudos acerca do assunto<sup>10</sup>, mostrou que, ao substituir-se o uso contínuo de corticosteroides sistêmicos para a beclometasona inalatória em crianças asmáticas já com baixa estatura, houve retorno do ritmo de crescimento no primeiro ano da mudança. No entanto não houve acompanhamento dessas crianças para avaliar se a velocidade de crescimento se manteve estável e se a altura final atingida seria a esperada para aquele paciente.

Inicialmente acreditou-se que a absorção sistêmica dessas medicações inalatórias era insignificante<sup>10</sup>; no entanto, com o avanço da pesquisa clínica, foi notado que há grande variação entre as suas taxas de disponibilidade sistêmica. A quantidade de corticoide que atinge a circulação sistêmica após uma dose do corticoide inalatório se dá pela sobra de medicação após a absorção pelos pulmões e/ou mucosa nasal somada à fração deglutida e absorvida na mucosa gastrointestinal que não tenha sido inativada na primeira passagem pelo fígado<sup>7</sup>. A atividade sistêmica dos corticoides inalatórios depende de vários fatores: (1) formulação; (2) propriedades farmacocinéticas; (3) constância da dose, dependente do mecanismo de administração; (4) dose efetiva entregue, que também depende do dispositivo utilizado; e, (5) potência da molécula. Por tudo isso, a comparação entre estudos acaba sendo mais difícil. Embora as várias preparações de CI tenham efeitos clínicos similares se usadas em

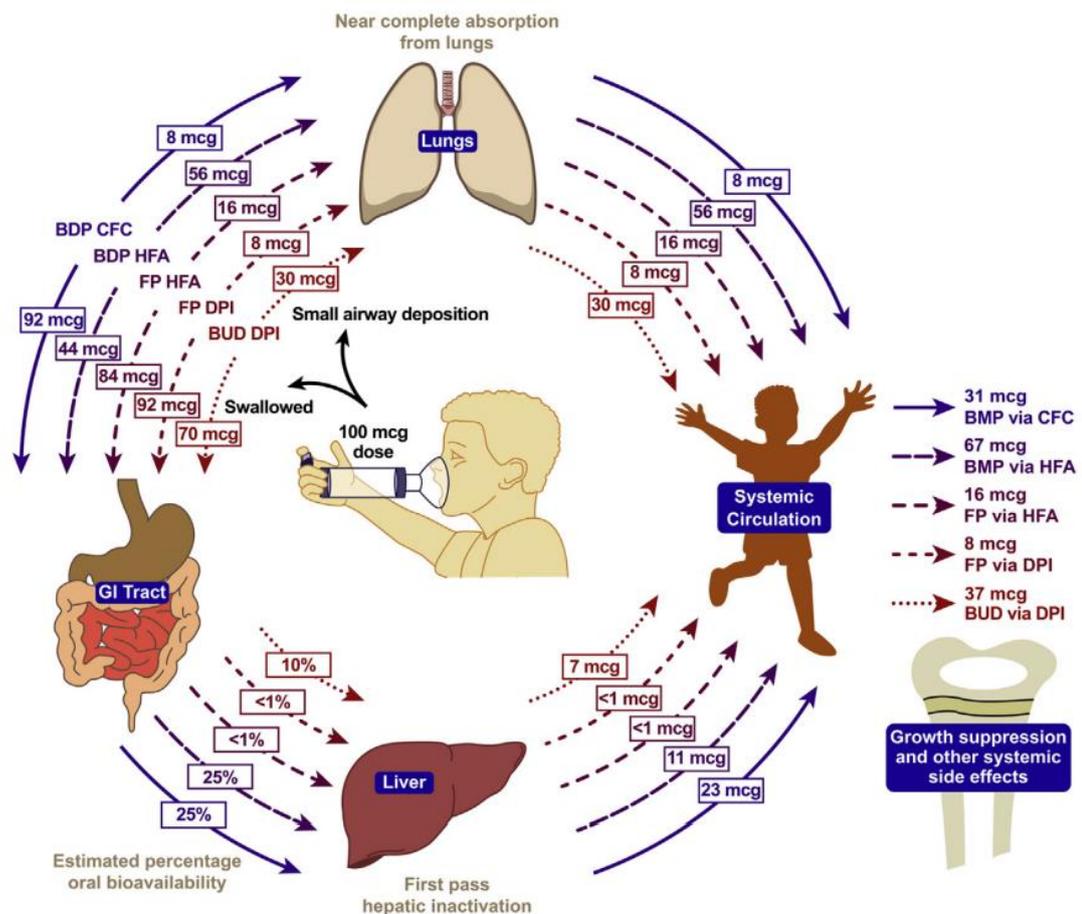


Figura 1: Efeitos da droga e características do dispositivo na biodisponibilidade sistêmica de uma dose conceitual de 100 mcg de várias preparações de CI's. (BDP, dipropionato de beclometasona; BMP, monopropionato de beclometasona; BUD, budesonida; FP, propionato de fluticasona; CFC, cloro flúor carbono; HFA, hidrofluoralcano; DPI, inalador de pó seco. *Retirada de Allen, 2015*<sup>11</sup>

dose equivalente, sua farmacocinética altera o perfil de segurança de cada uma (Figura.1).

Inaladores de pó seco e nebulizadores geralmente entregam 10 a 30% da dose aos pulmões, enquanto os inaladores de dose medida propelidos por hidrofluorocarbono (HFA-MDI) entregam até 56%. Adicionando-se espaçador ao MDI, esta entrega pode aumentar em até 20%.

Estudos utilizando inaladores de pó seco de dipropionato de beclometasona, budesonida e drogas novas como propionato de fluticasona e furoato de mometasona, mostraram biodisponibilidade de 20-40%, 11% e <1%, respectivamente. Conseqüentemente, foram capazes de demonstrar um melhor índice terapêutico (razão entre atividade sistêmica e terapêutica) dos 2 últimos em comparação aos primeiros<sup>17</sup>. Sabe-se, por exemplo, que a fluticasona é um corticoide inalatório com molécula mais atual, ou seja, quando utilizamos doses iguais dela e da beclometasona, por exemplo, notamos que a potência da fluticasona (efeitos benéficos esperados da droga com dose equivalente) é maior. No entanto, no Brasil, de forma geral, a fluticasona isolada não é disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde, ao contrário da beclometasona. Isso justifica a prescrição preferencial da beclometasona para a população pediátrica, visto que melhora na adesão ao tratamento e, portanto, nos desfechos clínicos esperados para o controle da asma.

O efeito negativo do uso de corticoide sistêmico na velocidade de crescimento e na densidade mineral óssea já é bem estabelecido. O crescimento infantil ocorre basicamente em 3 fases: na primeira fase ou dois primeiros anos de vida, o crescimento é diretamente dependente de nutrição, sendo o período mais acelerado de crescimento; na segunda fase, durante a infância até o início da puberdade, há o crescimento linear, relacionado aos hormônios dessa fase da vida; a terceira fase, já na fase puberal, termina com o fechamento epifisário. A maneira em que ocorre o efeito do corticoide sobre o crescimento vai depender do momento em que ele é administrado. Seu efeito supressor ocorre em diversos pontos do eixo de crescimento: (1) inibição da liberação de hormônio do crescimento (GH); (2) regulação para baixo do receptor de GH; (3) inibição da atividade do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1); (4) inibição da atividade osteoblástica; (5) supressão da síntese de colágeno; e, (6) supressão da produção de androgênios pela adrenal (Figura 2)<sup>11</sup>.

### Mechanisms of Growth Suppression by Glucocorticoids

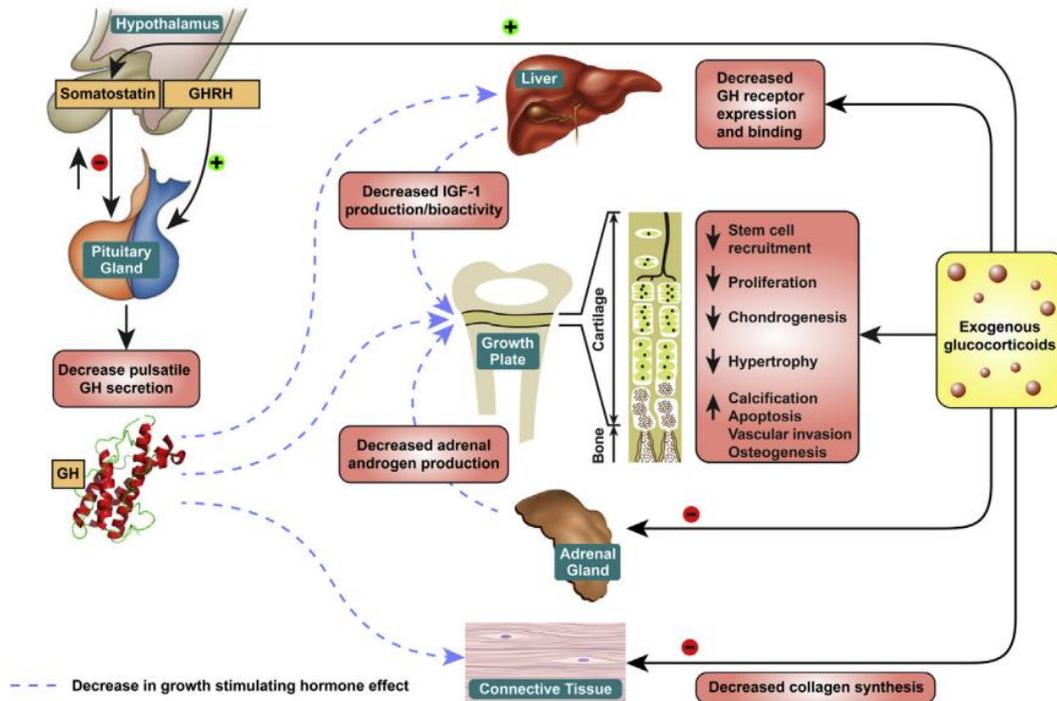


Figura 2: Mecanismos de supressão do crescimento pelos glicocorticoides *Retirada de Allen, 2015<sup>11</sup>*

Com o objetivo de reduzir os efeitos colaterais relacionados ao crescimento, alguns estudos buscaram entender se o uso intermitente dos CI's poderia ser tão eficiente quando o uso contínuo, apresentando menos efeitos colaterais. Uma revisão sistemática<sup>12</sup> de 2018 buscou avaliar se o uso de corticoides por curtos períodos poderiam gerar efeitos colaterais relevantes em crianças com doenças respiratórias agudas. Há evidências que o uso dessas medicações, por curtos períodos, não apresenta risco relevante de efeitos colaterais. No entanto, as incertezas permanecem devido à baixa qualidade dos estudos, falta de precisão de dados e relatórios deficientes.

Um outro estudo realizado na Suécia<sup>13</sup> avaliou 176 crianças de 5 a 10 anos, recém diagnosticadas com asma leve, randomizando-as em 3 grupos com regimes diferentes de tratamento com corticosteroides inalatórios. Foi observado que o principal efeito colateral do uso contínuo do corticoide inalatório foi uma redução da velocidade de crescimento inicialmente, com eventual recuperação futura desse ritmo. Ressalta-se que, como esperado, a velocidade de crescimento foi afetada diretamente pela dose da medicação utilizada. Mesmo com este efeito colateral, sabe-se que o uso da medicação

em caráter contínuo gera um melhor controle das exacerbações, apesar de algumas crianças não parecerem precisar do uso contínuo dessa medicação.

De forma corroborativa, alguns outros estudos<sup>4</sup> mostram que pode haver redução na velocidade de crescimento após o início do uso de CI, variando entre 0,4-2,0 centímetros durante os primeiros 2 anos de tratamento, sendo maior nos primeiros 6 meses do uso. Após isso, a velocidade usualmente retorna ao ritmo esperado em comparação com crianças utilizando placebo. Se essa redução temporária compromete a altura final enquanto adulto ou não ainda não está bem estabelecida<sup>17</sup>.

O primeiro estudo clínico de seguimento a longo prazo que permitiu tal avaliação foi o estudo CAMP<sup>18</sup>, que comparou o uso da budesonida inalatória 400mcg/dia com nedocromil e placebo por 4-6 anos em crianças de 5-12 anos. Ao final do estudo havia uma redução da altura no grupo que fez uso de budesonida em 1,2 centímetro e esta se manteve ao fim de um período adicional observacional de 8 anos (todos os participantes já adultos). Outros estudos mostram que os efeitos deletérios no crescimento tendem a ser mais prevalentes em indivíduos prepúberes e que utilizam a medicação por longos períodos (mais de 12 meses), com redução pequena na velocidade de crescimento e na altura final, porém significativa.

Buscando elucidar ainda mais a relação entre o uso dos CI's e os efeitos colaterais relacionados ao seu uso, a Cochrane construiu uma série de revisões sistemáticas sobre o tema, aglutinando as melhores evidências sobre o tema até aquele momento. Em 2014, a primeira dessas revisões buscou identificar como e quanto o uso de corticoide inalatório poderia impactar no crescimento das crianças e adolescentes com asma<sup>14</sup>. Ao analisar os 25 estudos com 8471 crianças e adolescentes, viu-se que a redução média do crescimento linear nessa população foi de 0,48 cm/ano, estando mais relacionada à molécula utilizada e sendo mais intensa no primeiro ano de uso. No entanto, sugeriu-se a realização de novos estudos para identificar quais variáveis poderiam implicar ainda mais no crescimento.

Visando esclarecer essa questão, também em 2014, nova revisão sistemática foi realizada pela Cochrane para avaliar como a dose poderia implicar no crescimento infantil<sup>15</sup>. Nesse estudo, avaliou-se os dados de 3394 crianças com asma leve e moderada, comparando-se o uso de doses baixas de CI com doses moderadas e seu impacto no crescimento. Foi observado que o ritmo de crescimento nas crianças apresentou uma redução pequena, mas significativa no grupo que utilizou maiores

doses do corticoide em relação às doses menores (5,74 cm/ano vs 5,94 cm/ano), sem evidências que uma molécula específica de CI, dentre as estudadas (ciclesonida, fluticasona e mometasona) possa intervir mais no crescimento do que outras, se usadas em doses equivalentes, no período de um ano. No entanto, esta revisão deixa claro que muitos dos estudos não fizeram uma avaliação completa da velocidade de crescimento, principalmente nos estudos onde foram feitos uso da beclometasona e da budesonida. Portanto, a revisão cristaliza o conhecimento da importância do uso da menor dose possível do CI para o controle da asma.

Já em 2019, com o objetivo de aprofundar ainda mais o estudo sobre os impactos do uso crônico de corticoides inalatórios no crescimento linear, uma nova revisão sistemática foi publicada pela Cochrane buscando entender a relação entre os diferentes dispositivos e as diversas medicações disponíveis e a altura de crianças e adolescentes<sup>16</sup>. Foram avaliados 6 estudos, que contavam com 1199 crianças de 4 a 12 anos, com asma leve a moderada, que foram avaliadas durante 6 a 20 meses. Inferiu-se que tanto os dispositivos quanto o tipo de medicação utilizada podem interferir no crescimento linear, sugerindo-se que a fluticasona interfira menos no crescimento se comparada com a budesonida e a beclometasona e que o *Easyhaler* (figura 3) leve a menos efeitos colaterais que o *Turbohaler* (figura 4). No entanto, com as evidências da revisão desses estudos *head-to-head*, não foi possível chegar a uma conclusão assertiva sobre o tema, demandando, portanto, novos estudos para este aprofundamento.



Figura 3: Dispositivo para inalação de pó seco Easyhaler



Figura 4: Dispositivo para inalação de pó seco Turbohaler

Outro estudo muito relevante<sup>4</sup> buscou identificar o impacto da própria asma e das medicações inalatórias implicadas no seu tratamento sobre o crescimento. Essa

revisão sistemática encontrou 25 estudos com dados sobre os impactos diretos da doença e de seu tratamento sobre o crescimento. Chegou-se à conclusão que a asma, por si só, impacta no crescimento de crianças e adolescentes, com o retardo do crescimento principalmente relacionado ao atraso da puberdade. No entanto, a maioria das crianças desses estudos chegaram a uma altura final normal, apresentando *catch-up* adequado. A revisão também corrobora os achados das revisões da Cochrane, onde há evidências de uma redução significativa, porém diminuta, da velocidade de crescimento no primeiro ano de uso da medicação, reduzindo nos anos seguintes, com medicações de primeira geração (beclometasona e budesonida) apresentando efeitos supressores mais pronunciados que medicações mais modernas. No entanto, essa revisão faz uma colocação importante: por conta da seleção da população estudada nesses casos (prepúberes, com doenças menos grave e maior exposição aos CI's), é esperado que se encontre um "pior cenário" nos estudos em relação aos efeitos deletérios dos corticoides inalatórios. Ainda faz uma colocação relevante: a prescrição excessiva de corticosteroides sistêmicos também pode gerar impacto relevante no crescimento, assim como aumentar o risco de fratura óssea e outras doenças, como imunossupressão, hipertensão, supressão adrenal e osteopenia.

## CONCLUSÃO

Apesar de toda a discussão sobre a segurança do uso de corticosteroides inalatórios para o tratamento da asma, sabe-se que, até momento, eles seguem sendo os medicamentos de escolha para controlar os sintomas e reduzir riscos futuros de ataques de asma. São consideradas medicações seguras, com baixo risco, amplamente utilizadas e estudadas, muito importantes para a redução dos efeitos colaterais relacionados ao uso crônico e/ou recorrente de corticosteroides sistêmicos. No entanto, é mandatório que o médico prescritor conheça os potenciais riscos do uso crônico dessas medicações e que seja capaz de transmitir as informações para pais e/ou responsáveis, buscando potencializar a adesão às medicações de controle para asma. Como a estatura é um indicador sensível de saúde e bem-estar e parece ser uma característica também importante para pais e crianças, qualquer medicação que interfira nesse marco pode sofrer com a não-aderência ao seu uso crônico.

Após análise de diversos estudos, conclui-se que o uso de corticoide inalatório por longos períodos, com doses elevadas, com dispositivos que favorecem a absorção sistêmica e com moléculas mais antigas podem interferir no crescimento de crianças e adolescentes, principalmente no primeiro ano de uso da medicação, mas com retorno da velocidade de crescimento após este período e com alcance da altura final esperada para essa população. Mais estudos são necessários para confirmar estas suposições, principalmente estudos prospectivos prolongados, onde seria possível observar a velocidade de crescimento e a altura final da população estudada.

Os riscos de efeitos adversos são minimizados pelo uso da menor dose possível, escolha de dispositivo mais adequado e técnica inalatória correta<sup>19</sup>, reduzindo a disponibilidade sistêmica dos corticoides. É preciso, também, acompanhar o crescimento linear das crianças e adolescentes e, quando forem necessárias doses muito elevadas da medicação, assim como uso prolongado, avaliações periódicas da função adrenal e da densidade óssea podem ser vantajosas.

Atualmente, a asma é entendida como uma doença multifatorial, heterogênea, com diversos mecanismos moleculares e imunológicos envolvidos em sua gênese. Associado a este entendimento, nos encontramos na era da “Medicina Personalizada”, onde o objetivo é buscar a individualização do tratamento para cada pessoa, por meio da endotipagem e fenotipagem da asma de cada paciente. Esse tratamento específico pode ser a principal arma em busca da redução dos efeitos colaterais potenciais do uso

crônico de corticoide inalatório, sobretudo nos pacientes que necessitam de altas doses da medicação, como os diagnosticados com “asma grave”.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22
- 2) Ministério da Saúde (2022). Recuperado de <https://shorturl.at/agrU0>
- 3) Global Initiative for Asthma. (2023). Global Strategy for Asthma Management and Prevention: GINA 2023 Report. Retrieved from <https://ginasthma.org>
- 4) 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.
- 5) R. W. H. Hui, Inhaled corticosteroid-phobia and childhood asthma: Current understanding and management implications, *Paediatric. Respiratory Reviews*, <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.03.009>
- 6) Pitchon RR, Alvim CG, Andrade CR, Lasmar LM, Cruz ÁA, Reis AP. Asthma mortality in children and adolescents of Brazil over a 20-year period. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96:432--8.
- 7) Heffler E, Madeira LNG, Ferrando M, Puggioni F, Racca F, Malvezzi L, et al. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. (2018) 6(3):776–81. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.025
- 8) Carvalho-Pinto RM, Cançado JED, Pizzichini MMM, Fiterman J, Rubin AS, Cerci Neto A, et al. 2021 Brazilian Thoracic Association recommendations for the management of severe asthma. *J Bras Pneumol*. 2021;47(6):e20210273
- 9) Dharmage SC, Perret JL and Custovic A (2019) Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front. Pediatr*. 7:246. doi: 10.3389/fped.2019.00246
- 10) Brown, HM, Storey, G, George WHS. Beclomethasone Dipropionate: A New Steroid Aerosol for the Treatment of Allergic Asthma. *British Medical Journal*, 1972, 1, 585-590.
- 11) Allen, D. B. (2015). Inhaled Corticosteroids and Growth: Still an Issue after All These Years. *The Journal of Pediatrics*, 166(2), 463–469. doi:10.1016/j.jpeds.2014.09.055
- 12) Fernandes RM, et al. Safety of corticosteroids in Young children with acute respiratory conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e028511. doi:10.1136/bmjopen-2018-028511
- 13) Turpeinen, M., Nikander, K., Pelkonen, A. S., Syvänen, P., Sorva, R., Raitio, H., Malmberg, P., Juntunen-Backman, K., & Haahtela, T. (2008). Daily versus as-

- needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 93: 654-659. doi:10.1136/adc.2007.116632
- 14) Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD009471. DOI: 10.1002/14651858.CD009471.pub2.
- 15) Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD009878. DOI: 10.1002/14651858.CD009878.pub2.
- 16) Axelsson\_I, Naumburg\_E, Prietsch\_SOM, Zhang\_L. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 6. Art. No.: CD010126. DOI: 10.1002/14651858.CD010126.pub2.
- 17) Fuhlbrigge, A. L., & Kelly, H. W. (2014). *Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. The Lancet Respiratory Medicine*, 2(6), 487–496. doi:10.1016/s2213-2600(14)70024-4
- 18) Pruteanu, A. I., Chauhan, B. F., Zhang, L., Prietsch, S. O., & Ducharme, F. M. (2014). *Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 9(4), 931–1046. doi:10.1002/ebch.1989
- 19) Wolfgram, P. M., & Allen, D. B. (2017). *Effects of Inhaled Corticosteroids on Growth, Bone Metabolism, and Adrenal Function. Advances in Pediatrics*, 64(1), 331–345. doi:10.1016/j.yapd.2017.03.006