

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DISCIPLINA DESENVOLVIMENTO NA INFÂNCIA

**SERIAM OS CORTICÓIDES INALATÓRIOS OS VILÕES DO CRESCIMENTO EM
CRIANÇAS PORTADORAS DE ASMA?**

Cláudia dos Santos Martins

Sarah Sella Langer

Ribeirão Preto - SP

2017

Resumo

Objetivo

Asma é uma doença respiratória crônica que apresenta sintomas diversos como sibilância, tosse, dispnéia e limitação de fluxo aéreo. No Brasil, afeta cerca de 23,3% das crianças, segundo o estudo ISAAC. Para o controle dos sintomas, as principais ferramentas terapêuticas são os corticóides inalados, visto que estes atuam reduzindo gravidade e recorrências das exacerbações. Entretanto, por ser a prevalência de asma elevada na faixa etária pediátrica, o uso por longos períodos de corticóides geram inquietação pelo risco de efeitos sistêmicos, sendo um dos mais relevantes, a redução da velocidade de crescimento. Em busca de maior conhecimento quanto à ação de cada corticóide inalatório e sua influência no crescimento realizou-se esta revisão de literatura sobre o tema.

Fonte dos dados

Realizou-se busca nas bases de dados PubMed, MedLine e Lilacs, com os seguintes verbetes: *Inhaled Corticosteroids, Asthma and Growth*. O período selecionado de busca incluiu artigos publicados entre janeiro/2000 e maio/2017.

Síntese dos dados

O primeiro ano de tratamento é a fase em que ocorre a redução de velocidade de crescimento, padrão este observado com mais de um corticóide inalatório. Todavia, observou-se que dependendo da dose utilizada existe um “catch up” que compensa essa diferença ao longo de 2-3 anos de tratamento subsequente, mantendo a altura final dentro dos parâmetros de normalidade.

Conclusão

A avaliação de crescimento em pacientes com Asma e em uso de corticóides inalatórios é repleta de fatores de confusão, o que torna a realização de estudos com resultados significativos bastante complexa. O que se aprende da literatura já publicada é a relação das doses mais altas de corticóides com redução de velocidade de crescimento, entretanto, o cuidado para evitar o uso dessas medicações em detrimento do controle da asma pode levar a comprometimento ainda mais significativo da altura final dos pacientes. Por este motivo é necessário que conheçamos o perfil de cada um dos corticóides para realizar escolhas adequadas e que causem menor risco aos indivíduos em tratamento.

Introdução

Asma é uma doença respiratória crônica frequente e que apresenta sintomas diversos como sibilância, tosse, sensação de “aperto” no peito, dispnéia e limitação variável do fluxo aéreo. Afeta no mundo cerca de 1 a 18% da população, no Brasil, após realização do estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), encontrou-se que a prevalência de asma ativa em crianças foi de 23,3% e em adolescentes de 22,7%. A asma também responde por número significativo de internações em leitos do Sistema Único de Saúde (SUS), pelos dados do DATASUS, no período de maio 2016 a março 2017, a asma foi responsável por 86748. (1-3) Atualmente um dos principais guias que norteiam a terapêutica para os pacientes com asma é a *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (GINA) que orienta o tratamento baseado em controle de sintomas e é dividido em passos. A abordagem é orientada por faixa etária sendo dividida em menores de 5 anos, 6-11 anos e acima de 12 anos, em todas elas, uma das estratégias farmacológicas relevantes é o uso de corticóide inalatório. Após ser iniciado o tratamento, idealmente o paciente deverá ser reavaliado a cada 3 meses para redução ou avanço dos passos deste tratamento. (1)

A terapia com corticóides inalatórios constitui a pedra angular do tratamento da asma na faixa etária pediátrica (1). O tratamento de manutenção com corticosteróides inalatórios (CIs) reduz a frequência e gravidade das exacerbações, o número de hospitalizações e atendimentos em serviços de emergência, melhora da qualidade de vida, função pulmonar e a hiper-responsividade brônquica e diminui sintomas induzidos pelo exercício. (4) Os CIs atualmente aprovados para crianças com asma incluem dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, mometasona

e ciclesonida.

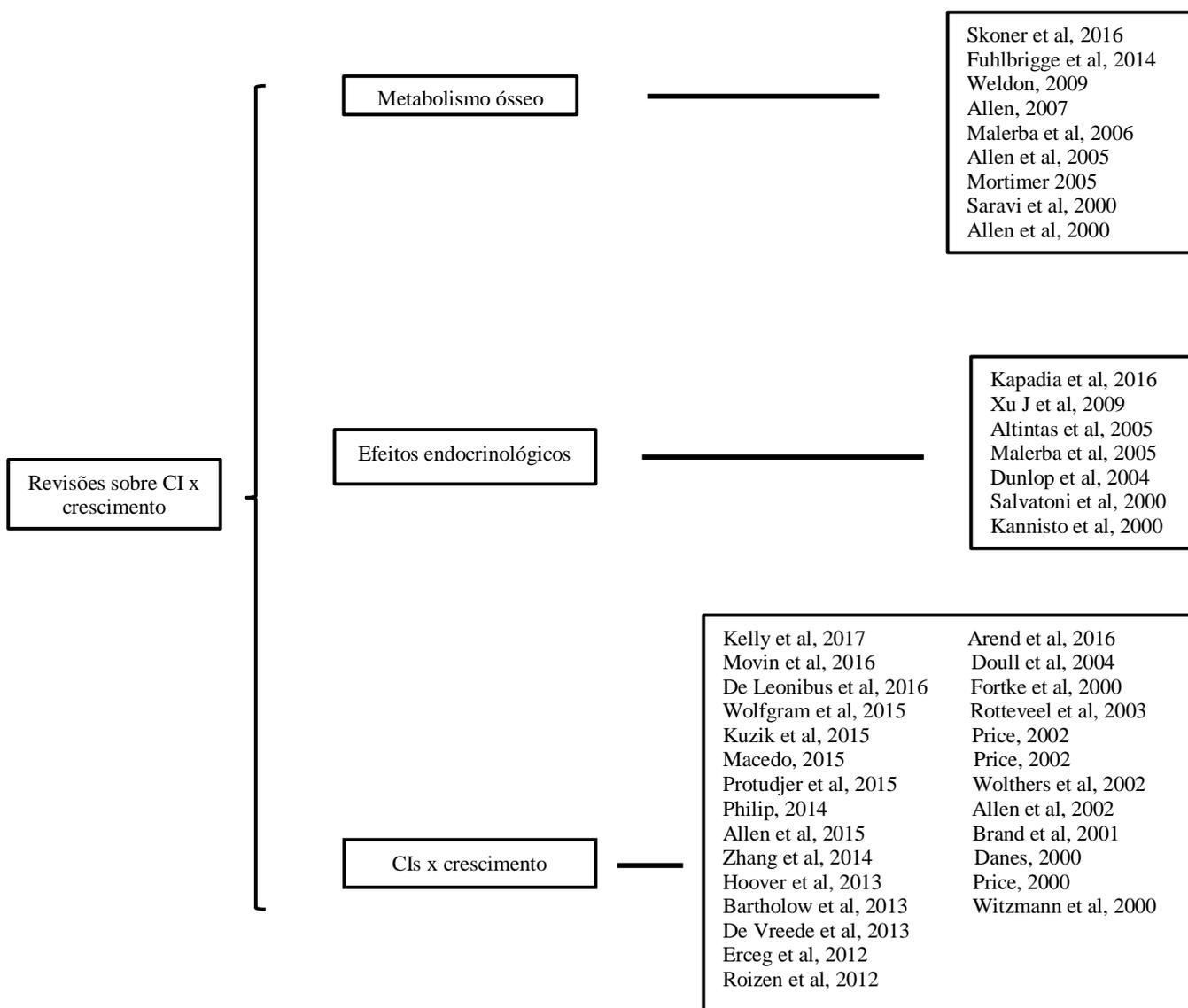
Assim que os corticóides inalatórios foram liberados como terapêutica para crianças com asma, estudos foram realizados para avaliar os possíveis efeitos deletérios do uso crônico destas substâncias, principalmente no crescimento e no comprometimento da altura final destes pacientes. Entretanto, o assunto passou a ter relevância maior quando a edição atualizada GINA 2017 incluiu uma orientação da avaliação regular da velocidade de crescimento já que existe possibilidade de comprometimento desta em crianças pré-púberes nos primeiros dois anos de tratamento. (1) Por esse motivo, realizou-se esta revisão de literatura sobre a influência dos corticóides inalados no crescimento de crianças com asma.

Metodologia

Foi realizada revisão de literatura através de busca de artigos nas bases de dados PubMed, MedLine e Lilacs, utilizando os termos *asthma*, *inhaled corticosteroids* e *growth*. O período selecionado de busca incluiu artigos publicados entre janeiro/2000 e maio/2017. Foram excluídas publicações em modelo de cartas, editoriais, notícias, relatos de casos, série de casos e comentários sobre o tema.

Selecionou-se ensaios clínicos, metanálises e revisões de tema, publicados em português, inglês ou espanhol, disponíveis online, no período escolhido. Foram encontradas 4 metanálises (5-8), 23 ensaios clínicos (9-32) e 80 revisões sobre o tema (separadas por tema como descrito na fig 1). (19, 30, 31, 33-68)

Fig1. Divisão das revisões sobre corticóides e crescimento



Propriedades dos corticóides inalatórios

Farmacocinética

A farmacocinética dos vários corticosteróides disponíveis para o tratamento da asma difere significativamente e, juntamente com os diversos dispositivos de inalação utilizados, podem levar a importantes diferenças nos efeitos clínicos e sistêmicos (69) Os CIs são glicocorticóides extraordinariamente potentes, considerados como sendo 8-23 vezes a potência da dexametasona, de acordo com a afinidade de ligação aos receptores de glicocorticóides, conforme demonstrado na tabela 1. (53) As potências tópicas relativas são mometasona > propionato de fluticasona > ciclesonida > monopropionato de beclometasona (forma ativa de dipropionato de beclometasona) > budesonida. Como resultado, pequenas quantidades de CIs absorvidas sistemicamente podem produzir um efeito glicocorticóide significativo capaz de suprimir o crescimento na infância. (70)

Os efeitos tópicos de um corticosteróide inalado dependem da molécula de glicocorticóide e, provavelmente, da farmacocinética local nas células-alvo. Os efeitos sistêmicos estão relacionados à atividade da molécula dos glicocorticóides, à quantidade total de medicamento absorvida (biodisponibilidade sistêmica) e à sua taxa de depuração. A biodisponibilidade sistêmica consiste no somatório da quantidade de fármaco que se torna sistematicamente disponível após a absorção do pulmão e após a absorção gastrointestinal e ao efeito do metabolismo de primeira passagem da fração deglutida da medicação. (69)

É importante ressaltar que para todos os CIs disponíveis, o trajeto mais eficiente para a circulação sistêmica é através dos pulmões, de modo que mudança na formulação ou no dispositivo que melhore a deposição do fármaco nos pulmões também aumenta a biodisponibilidade sistêmica e, dessa forma, acentua a possibilidade de desenvolvimento de efeitos sistêmicos adversos. (53)

A biodisponibilidade oral da maioria dos CIs mais recentemente desenvolvidos (por exemplo, furoato de mometasona, propionato de fluticasona e budesonida) é baixa e, portanto, a maior disponibilidade sistêmica destas medicações decorre da fração inalada que entra na circulação sistêmica após absorção pulmonar. (69) No entanto, tal fato não está associado ao dipropionato de beclometasona (BDP) e a flunisolida (não disponível no Brasil), que apresentam um metabolismo de primeira passagem baixo (50 a 70%) da dose administrada e, portanto, a fração deglutida desses corticosteróides pode contribuir marcadamente para a quantidade de medicamento disponível sistematicamente após a inalação. (69)

Em resposta à proibição de propulsores de CFC de 2010 pelo US Food and Drug Administration (FDA) devido a preocupações ambientais, a indústria farmacêutica voltou-se para propulsores de hidrofluoroalcano (HFA), que, devido a maior solubilidade, permitem formulação de compostos como uma solução (não uma suspensão, como CFCs) com tamanhos de partículas menores e mais consistentes, atributos-chave que permitem que alguns dispositivos propulsados por HFA depositem os medicamentos de forma mais eficiente e uniforme para grandes, intermediárias e pequenas vias aéreas com a mesma dosagem nominal. (71) Para o propionato de fluticasona, a transição do dispositivo com propelente CFC para um HFA não modificou o tamanho da sua partícula e, portanto, não alterou significativamente a sua distribuição na circulação pulmonar ou na sistêmica. Em contraste, um inalador de beclometasona HFA disponibiliza mais de 50% da dose ao pulmão usando uma solução com partículas menores, em comparação com a deposição de apenas 4% a 8% com inalador com CFC. (53)

Os dispositivos atualmente disponíveis de medicamentos inalatórios incluem nebulizadores ultrassônicos, inaladores dosimetrados (MDIs) com e sem espaçador e inaladores de pó seco (DPIs). Até o momento, não existe um dispositivo ideal para a administração de medicamentos inalatórios. A característica para o dispositivo eficaz inclui a capacidade de disponibilizar a dose do fármaco para os pulmões através de fluxo inspiratórios. Além disso, o tamanho da partícula do corticóide inalado é um determinante importante da proporção do medicamento que é depositado nas vias aéreas inferiores. As vias aéreas de fino calibre têm um perímetro interno menor que 2 mm. Uma partícula menor que 5 µm é mais provável de ser depositada em brônquios e bronquíolos, enquanto que partículas maiores que 5 µm são, muitas vezes, depositadas na boca e na orofaringe. (52) Outras características desejáveis incluem facilidade de uso, portabilidade e disponibilidade de contador de doses.

Tabela 1. Principais propriedades farmacocinéticas dos corticóides inalatórios (70)

Corticoíde	Afinidade relativa de ligação ao receptor de glicocorticoíde*	Biodisponibilidade oral (%)	Deposição pulmonar (%)	Meia-vida (horas)	Fração livre no plasma (%)	Eliminação (L/h)
Dipropionato de Beclometasona/monopropionato ^a	0,4/ 13,5	20/ 40	50-60	NA/2,7	13	150/120
Budesonida	9,4	11	15-30 C	2,0	12	84
Ciclesonida/desciclesonida ^a	0,12/ 12,0	<1/ <1	50	0,5/4,8	<1	152/228
Flunisolida ^{**}	1,8	20	68	1,6	20	58
Fluticasona	18	<1	20 ^b	14,4	10	66
Mometasona	23 ^c	<1	11	NA	1-2	53
Triancinolona	3,6	23	22	3,6	29	45-69

* As afinidades de ligação do receptor são relativas à dexametasona igual a 1.

**Flunisolida: não comercializada no Brasil

^a O dipropionato de beclometasona e ciclesonida são pró-fármacos que são ativados no pulmão para os seus metabolitos ativos, 17-monopropionato de beclometasona e desciclesonida, respectivamente.

^b Esses valores são para os respectivos DPIs. Todos os outros dispositivos utilizaram as respectivas preparações de MDI HFA em condições ideais em crianças e adultos mais velhos. As deposições reais são altamente dependentes do paciente. O propionato de fluticasona DPI deposita 15%; e a suspensão de inalação de budesonida deposita 5-8%, dependendo do nebulizador.

^c Mometasona foi estudada em um sistema de receptor diferente. Valor estimado a partir de valores relativos de dipropionato de beclometasona, de triancinolona e propionato de fluticasona nesse sistema.

Farmacodinâmica

Os CIs são os medicamentos mais eficazes utilizados na asma para suprimir a inflamação das vias aéreas devido, principalmente, a regulação negativa das proteínas pró- inflamatórias e a reversão das alterações estruturais induzidas pela asma (remodelamento das vias aéreas), incluindo o aumento da vascularização da parede brônquica. A nível celular, o CIs reduz o número de células inflamatórias nas vias aéreas, incluindo eosinófilos, linfócitos T, mastócitos e células dendríticas. Esses efeitos notáveis dos corticosteróides são produzidos pela supressão da produção de mediadores quimiotáticos e de moléculas de adesão e pela inibição da sobrevivência dessas células inflamatórias nas vias aéreas. (72)

As ações anti-inflamatórias dos CIs são divididas em ações tardias (levando horas ou dias), através de mecanismos genômicos necessários para mudar a expressão da proteína, e em ações rápidas (em segundos ou minutos) provavelmente mediadas através do receptor de glicocorticoíde de membrana e interação direta com a vasculatura das vias aéreas por mecanismos não-genômicos. (72)

Os mecanismos de ação genômica dos CIs são mediados por receptores intracelulares; os receptores de glicocorticoídes (RG), que finalmente alteram a transcrição através da ligação direta ao DNA ou indiretamente através da inativação do fator de transcrição. As moléculas de corticosteróides lipofílicos atravessam facilmente a bicamada lipídica da membrana celular para entrar na célula e se ligam a receptores específicos. Após a ligação entre o RG e o glicocorticoíde, ocorre a dissociação das hsp90, expondo dois sinais de localização nuclear, e permitindo ao complexo ativado mover-se rapidamente ao núcleo e ligar-se ao DNA. Dentro do núcleo os receptores de glicocorticoídes formam um dímero que se liga a sítios de ligação do DNA chamados de “elementos de resposta de glicocorticoídes” (GRE). (73)

A ligação do esteróide ao GRE costuma levar, mais frequentemente, a uma indução na transcrição de vários genes, dentre eles, os que codificam lipocortina, vasocortina, endonuclease, ribonucleases, endopeptidases, somatostatina, fator inibidor de migração, receptores para hormônios e citocinas (IL-1, IL-11). No entanto, pode ocorrer também uma inibição da transcrição

gênica. A principal ação dos corticosteróides é desligar vários genes inflamatórios ativados que codificam citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, enzimas inflamatórias e receptores. (73)

Os corticosteróides podem ainda reprimir a inflamação aumentando a síntese de proteínas anti-inflamatórias, como a anexina-1, inibidor secretor de leucoprotease, interleucina 10 e um inibidor do fator nuclear kB ($\text{IkB-}\alpha$) (transativação). No entanto, esse mecanismo parece ter um papel menor na supressão da inflamação. (72)

Os corticosteróides demonstraram ter efeito regulatório pós-transcricional na expressão gênica através do aumento da degradação do RNA mensageiro (mRNA) e, assim, bloqueiam a produção de várias citocinas pró-inflamatórias e de outras proteínas. Este efeito inibitório é mediado através da indução de um potente inibidor endógeno da p38 MAP quinase chamada MAP quinase fosfatase-1. Os RGs provavelmente se ligam apenas a coativadores que são ativados por fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o fator nuclear kB (NF-kB) e a proteína ativadora 1 (AP-1). (72)

As ações não genômicas são iniciadas por interações específicas com RGs ligados à membrana ou citoplasmáticos ou por interações não específicas com a membrana celular. A ativação do receptor de membrana mostrou induzir efeitos rápidos em uma variedade de sistemas de segundo mensageiro (cálcio, trifostato de inositol, proteína kinase C) capazes de alterar as propriedades físico-químicas da membrana celular. Assim, os corticosteróides inibem agudamente a absorção extraneuronal da norepinefrina nas células do músculo liso isoladas das artérias brônquicas humanas, o que, provavelmente, aumenta a duração do sinal de norepinefrina/ vasoconstritora e, conseqüentemente, diminui o fluxo sanguíneo das vias aéreas como observado em indivíduos saudáveis e asmáticos após inalação de corticosteróides. Dessa forma, os CIs reduzem de forma aguda a hiperperfusão e o vazamento de plasma no lúmen das vias aéreas, o que aumenta a obstrução destas na asma. (72)

Efeitos adversos

Os efeitos adversos resultantes do uso de CIs (locais ou sistêmicos) são muitas vezes subestimados na prática clínica diária. Estes efeitos parecem ser dependentes da dose sendo mais comum em indivíduos que recebem CIs de alta dose com ou sem corticosteróides orais (COs). (72)

Efeitos adversos locais

Aproximadamente 5-10% dos indivíduos tratados com CIs relatam efeitos adversos na cavidade oral. A deposição local de glicocorticóides é um importante fator de risco para a candidíase orofaríngea. O mecanismo da candidíase oral induzida pelo CIs permanece obscuro. Outro efeito adverso local consiste na disfonia, sendo que, provavelmente, parece resultar da deposição de CIs ativo na orofaringe durante a inalação, resultando em inflamação química. Usar a menor dosagem efetiva de CIs e administrá-la com um espaçador pode diminuir a deposição orofaríngea de aerossóis inalados. (72)

Xerostomia pode associar a terapia por inalação e é clinicamente apresentada como fissura oral, ulceração e atrofia epitelial. Como conseqüência da diminuição do fluxo salivar, da retenção de alimentos e de um ambiente ácido, há um crescimento de bactérias acidúricas e cáries dentárias. Halitose e gengivite também podem ocorrer devido a infecções orais e a xerostomia.

Efeitos adversos sistêmicos

Em muitas ocasiões nenhuma distinção é feita entre um efeito sistêmico e um efeito adverso clinicamente relevante de um corticosteróide inalado. Se o medicamento absorvido leva a um efeito sistêmico mensurável depende da quantidade de medicamento absorvido, da potência e farmacocinética do fármaco e da sensibilidade do método utilizado para medir o efeito sistêmico. (69) Os riscos de efeitos deletérios podem estar associados a dose empregada, a duração do tratamento e a suspensão (abrupta ou gradativa).

Os derivados dos corticóides mimetizam o hormônio corticosteróide natural, o cortisol, principalmente por meio da interação com o receptor de glicocorticóide, e, dessa forma, podem interferir na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A presença de qualquer glicocorticóide exógeno na corrente sanguínea poderá reduzir a necessidade de produção de cortisol endógeno. Na interrupção do tratamento crônico, pode haver recrudescimento da asma e quadro de insuficiência adrenal decorrente dessa supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, caracterizado por sinais e sintomas como náuseas, vômitos, dor abdominal, fraqueza, desidratação, hiponatremia,

hipercalcemia, hipotensão postural, choque, podendo ser fatal.

Os corticóides agem no metabolismo das proteínas e dos lipídios, estimulando a lipólise e a gliconeogênese, podendo resultar, assim, em hiperglicemia. Em relação aos efeitos gastrointestinais, podem aumentar o risco de desenvolver úlcera péptica.

Na Síndrome de Cushing, decorrente do aumento de níveis de corticóides plasmáticos por período prolongado, há hiperglicemia, hipertensão arterial, alteração na distribuição da gordura corporal (formação de giba e face em lua cheia), surgimento de estrias violáceas, equimoses espontâneas, acne, hirsutismo, predisposição a infecções e desequilíbrio hidroeletrólítico com hipernatremia, hipocalcemia e alcalose metabólica.

Além disso, dentre os efeitos colaterais sistêmicos dos glicocorticóides podem incluir alterações no sistema nervoso central, tais como insônia, ansiedade, depressão, euforia e até mesmo surtos psicóticos. Quanto aos efeitos oculares, podem ocorrer aumento da pressão intra-ocular, glaucoma e catarata.

Crescimento

Saudável

O crescimento normal é uma das características fundamentais da infância e da adolescência. Apesar da natureza multifatorial e complexa do processo de crescimento, crianças normalmente crescem de maneira notavelmente previsível. (74)

O crescimento humano pode ser didaticamente dividido em diversas fases, mas mantém padrão semelhante na maioria dos indivíduos. A velocidade de crescimento, elevada no primeiro ano de vida pós-natal, desacelera gradualmente e atinge valores estáveis por volta dos 4 anos. Um novo período de elevada velocidade de ganho estatural ocorre durante a puberdade, seguido de nova desaceleração, à medida que a maturação óssea se completa e o indivíduo atinge sua estatura final. (75, 76)

Os hormônios, particularmente os componentes do eixo GH-sistema IGF (hormônio de crescimento – fatores de crescimento insulina-símile ou insulin-like growth factors), juntamente com a herança genética constituem o grupo de fatores que diretamente influencia o crescimento. O eixo GH-sistema IGF consiste na via final mediante a qual a maioria dos fatores que atuam no processo de crescimento exerce sua ação. (75)

A secreção hipofisária de GH tem controle hipotalâmico, exercido pelo GHRH (hormônio liberador do GH), somatostatina e, em menor intensidade, pela ghrelina. O GHRH e a ghrelina estimulam a secreção de GH atuando mediante receptores específicos distintos acoplados à proteína G, enquanto a somatostatina exerce ação inibitória. Diversos fatores podem interferir na secreção de GH, mediante regulação do GHRH e da somatostatina. A tiroxina, o glucagon, os esteróides sexuais, a dopamina, a hipoglicemia e alguns hexapeptídeos sintéticos (GH releasing peptides [GHRPs]) estimulam, dessa forma, a secreção de GH, atuando no hipotálamo e/ou na hipófise. A correlação positiva entre a secreção fisiológica do cortisol e a do GH durante 24 horas foi descrita em crianças normais e, enquanto a reposição de glicocorticóide parece ser necessária para que ocorra secreção normal de GH em pacientes com déficit específico do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), a secreção espontânea de GH é baixa em crianças com hipercortisolismo endógeno ou exógeno. (75, 76)

Por outro lado, o sistema de retroalimentação negativo exercido pelo GH e pelos IGFs, regulando as concentrações de GHRH e de somatostatina ou atuando diretamente sobre as células hipofisárias, é determinante na regulação da síntese e na secreção do GH.

Os IGFs (IGF-1 e IGF-2) são fatores de crescimento peptídicos que apresentam elevado grau de homologia estrutural com a pró-insulina e têm atividade sobre o metabolismo intermediário, a proliferação, o crescimento e a diferenciação celular. Os IGFs são produzidos na maioria dos órgãos e dos tecidos do organismo, visto que sua secreção ocorre à medida que são produzidos, não existindo um órgão de armazenamento. Sabe-se, atualmente, que para que o crescimento seja adequado tanto o IGF circulante, de origem principalmente hepática, quanto os IGF produzidos nos tecidos são fundamentais. Este conceito reforça a importância das ações endócrinas, parácrinas e autócrinas dos IGFs. (75)

Comprometimento do Crescimento pela Asma

A asma pode influenciar o crescimento de uma criança de duas maneiras: por efeitos diretos

da gravidade da doença e por efeitos na disponibilidade sistêmica das drogas inaladas. A asma e seu nível de controle podem afetar diretamente o crescimento da mesma maneira que a maioria das doenças crônicas da infância. O efeito mais comumente observado da asma no crescimento é a redução na velocidade de crescimento, geralmente no final da primeira década de vida e durante a adolescência, e está associada a um atraso no início da puberdade. A desaceleração pré puberal da velocidade de crescimento assemelha-se ao retardo do crescimento. O atraso no crescimento puberal é, no entanto, também associado a um atraso na maturação esquelética, de modo que a idade óssea da criança corresponde à altura. Em última análise, não há diminuição na altura final, embora apresente uma postergação da idade em que esta é atingida. Esta diferença no padrão de crescimento é mais pronunciada nas crianças com asma mais grave. (69)

Quanto aos efeitos da gravidade da doença na disponibilidade sistêmica da medicação inalada, o nível de função pulmonar na asma pode afetar a disponibilidade sistêmica de corticosteróides inalados. Vários estudos sugeriram que a biodisponibilidade sistêmica e os efeitos de uma droga inalada são mais pronunciados em pacientes com asma leve do que em pacientes com doença mais grave. Isto é provavelmente devido a diferenças no padrão de deposição causadas por um menor diâmetro das vias aéreas em pacientes com doença mais grave. Assim, crianças com doença leve são mais propensas a experimentar efeitos de crescimento adversos de uma determinada dose de corticosteróide inalado do que crianças com doença mais graves. (69)

Efeitos do CIs no crescimento

Hormônio de crescimento

Sabe-se que o tratamento prolongado com corticosteróides orais afeta negativamente o crescimento. A patogênese dessa supressão do crescimento é complexa e não bem compreendida. Os corticosteróides são potente inibidores do crescimento linear, podendo exercer efeitos supressivos em qualquer nível do eixo do crescimento de uma criança. (36) O bloqueio da liberação de hormônio de crescimento pulsátil, a inibição da bioatividade do fator de crescimento do tipo insulina-like, a atividade dos osteoblastos e a supressão da síntese de colágeno e a produção de andrógenos adrenais são mecanismos conhecidos pelos quais os corticosteróides podem inibir o crescimento. (52, 69)

Os glicocorticóides também inibem a absorção intestinal de cálcio, aumentam a excreção urinária de cálcio e promovem a reabsorção óssea, o que pode impactar negativamente na formação e no crescimento ósseo.

Em crianças pré-púberes, o uso de glicocorticóides inalados diminuiu a velocidade de crescimento, resultando em redução linear de 0,5 a 3,0 cm (aproximadamente 1 cm em média) durante os primeiros anos de terapia. Esta redução foi relatada para doses baixa e média, mas o grau de redução depende do tipo de glicocorticóide inalado e do dispositivo utilizado. (15)

Para a avaliação do efeito dos CIs sobre o crescimento pode ser realizada por estudos de curto, médio ou longo prazo. Um grande número de estudos sobre o efeito dos CIs no crescimento são de curto ou médio prazo e avaliam o crescimento usando knemometria. O knemômetro pode, segundo relatórios, detectar mudanças reais no crescimento da perna em curtos períodos de tempo, até mesmo variações dentro do mesmo dia. (77) A knemometria refere-se a um instrumento técnico utilizado para a quantificação da distância entre o joelho e o calcanhar de uma criança sentada ou adolescente. O knemômetro mede o comprimento da perna com uma precisão de aproximadamente 0,1 mm. É um método altamente preciso e reprodutível para avaliação da atividade sistêmica de glicocorticóides inalados. A knemometria demonstrou definir a menor dose em que a atividade sistêmica pode ser detectada, detectar efeitos relacionados à dose, comparar efeitos de fármacos específicos e dispositivos de inalação e avaliar regimes de administração de dose. Infelizmente, a velocidade de crescimento individual medida por knemometria não pode ser extrapolada e usada para quantificar resultados de crescimento intermediário ou de longo prazo. (58)

Dessa forma, para a avaliação do crescimento em estudos a longo prazo é obtida tipicamente pelo uso do estadiômetro, que provê medida exata da estatura e fornece informação útil sobre a velocidade de crescimento.

Osso

O osso é um dos tecidos mais dinâmicos do corpo, pois mantém a capacidade de adaptação e remodelação contínua. As células ósseas consistem em osteoclastos (derivados da célula tronco hematopoiética) e osteoblastos (derivados do mesênquima) que dão origem à formação da matriz

dos osteócitos. Esses componentes do osso levam a um equilíbrio muito bem controlado entre a reabsorção óssea e a formação (o ciclo de remodelação óssea). Ao mesmo tempo, os condrócitos, inicialmente derivados do mesênquima durante o desenvolvimento embrionário, são responsáveis pelo crescimento prolongado dos ossos na placa de crescimento sob a influência de fatores múltiplos endócrinos, autócrinos e parácrinos. (78)

Os glicocorticóides são importantes em níveis fisiológicos para a preservação da saúde óssea. Eles atuam através do receptor de glicocorticóides (RGs) e desempenham um papel essencial na diferenciação, proliferação e apoptose das células. Na presença de glicocorticóides em excesso, as consequências sobre o osso podem ser prejudiciais, como sabemos pela patologia da osteoporose induzida por glicocorticóides (GIO). Essas mudanças críticas levam ao aumento temporário precoce da reabsorção óssea e à supressão prolongada da formação óssea através de alterações na função dos osteoblastos e dos osteócitos. Os níveis farmacológicos de glicocorticóides induzem inicialmente um rápido aumento da reabsorção óssea pela ativação de osteoclastos, aumentando o tempo de vida dos osteoclastos já formados ou pela osteoclastogênese melhorada. (78)

Outros mecanismos envolvem a diminuição do nível de osteoprotegerina (OPG) e o aumento da expressão do RANK-L (um dos fatores primários para a diferenciação dos osteoclastos) pelos osteoblastos, resultando na ativação da via RANK e aumento da osteoclastogênese. (78)

Além dos seus efeitos sobre a reabsorção óssea, a exposição aos glicocorticóides em longo prazo conduz a uma diminuição da formação óssea através do seu efeito direto sobre osteoblastos. Os glicocorticóides reduzem o osteoblastogênese, inibem o ciclo celular osteoblástico e aumentam a apoptose dos osteoblastos e dos osteócitos. A diminuição do número de osteoblastos é mediada por um efeito direto dos glicocorticóides sobre a diferenciação das células-tronco mesenquimais (MSCs). Especificamente, eles desempenham um papel significativo na via de Wnt / β -catenina, um dos principais fatores de diferenciação de osteoblastos e de osteócitos. Wnt e β -catenina são segregados por osteoblastos maduros para induzir a diferenciação das células-tronco mesenquimais em osteoblastos. Os glicocorticóides em excesso aumentam os antagonistas da via, como a esclerostina, DKK1 e GSK3b, levando à sua baixa regulação e supressão da osteoblastogênese. Além disso, eles também induzem a diferenciação de células-tronco mesenquimais em adipócitos por ativação de PPAR γ , o que leva a uma diminuição do grupo de potenciais células osteoblásticas. (78)

Os corticosteróides inalados em alta dose e corticosteróides orais têm sido associados com diminuição da densidade mineral óssea, osteoporose e um risco aumentado dependente da dose de fratura em pacientes adultos. Além disso, os achados de um grande estudo caso-controle de crianças com idades entre 4-17 anos sugeriram um risco aumentado de fratura associado a 4 ou mais cursos de corticosteróides orais durante um ano. No entanto, os resultados de estudos transversais anteriores em crianças com asma não apresentaram efeito negativo de corticosteróides inalados na densidade mineral óssea. Porém, o efeito de altas doses sobre a saúde óssea em crianças não foi adequadamente estudado. (34)

O efeito cumulativo de doses inalantes e orais de corticosteróides para exacerbações agudas no acréscimo da densidade mineral óssea média foi estudado na coorte CAMP. Determinou-se a densidade mineral óssea por meio de exames de densitometria óssea da coluna lombar com pelo menos um acompanhamento durante o seguimento médio de 7 anos de 877 crianças (93% dos participantes). Um efeito significativo dependente da dose foi relatado para os corticosteróides orais na densidade mineral óssea com risco aumentado de osteopenia em meninos, mas não em meninas. Embora tenha sido relatada uma pequena redução da densidade mineral óssea do uso de corticosteróides inalados em meninos, não houve risco aumentado de osteopenia.

Em contrapartida, em um estudo de asma da infância precoce de Helsinki sugeriu que o tratamento diário de budesonida em crianças pré-púberes poderia afetar a densidade mineral óssea. Os pesquisadores da coorte de Helsinki iniciaram o tratamento com uma dose maior de budesonida do que os da coorte CAMP, mas apenas no primeiro mês de terapia. (34)

Corticóides inalatórios x crescimento

A terapêutica com corticoide inalado sempre fez parte do arsenal medicamentoso para controle da asma, entretanto seu uso cria receios entre prescritores pelo medo de comprometimento da altura final dos pacientes. Para auxiliar os profissionais a prescreverem conhecendo os riscos reais do uso dos corticóides, diversos estudos foram realizados para avaliação de velocidade de crescimento e altura final, comparando os corticóides disponíveis com placebo, as doses diferentes de um mesmo corticoide e os corticóides frequentemente utilizados.

O dispositivo no qual está o corticoide também pode influenciar na avaliação do

crescimento, os dispositivos dosimetrados de pó seco depositam grande quantidade de partículas na orofaringe, as quais são intensamente absorvidas para circulação sistêmica por meio do trato gastrointestinal, o que resulta em aumento dos efeitos sistêmicos. O uso de espaçadores poderia reduzir esse efeito(69). Além dos dispositivos, as doses prescritas também podem relacionar-se aos efeitos colaterais dos CIs, a maior parte dos estudos utilizaram doses baixas e moderadas para avaliação. Na tabela 2 estão divididos os corticóides conforme faixa etária e a divisão em baixas, médias e altas doses.

Tabela 2. Classificação das dosagens de corticoides por faixa etária (adaptado GINA)(1)

Faixa etária	Corticóide	Baixa (mcg)	Média (mcg)	Alta (mcg)
Maiores 12 anos	Dipropionato Beclometasona HFA	100-200	>200-400	>400
	Budesonida DPI	200-400	>400-800	>800
	Ciclesonida HFA	80-160	>160-320	>320
	Furoato fluticasona DPI	100	-	200
	Propionato fluticasona DPI	100-250	>250-500	>500
	Propionato fluticasona HFA	100-250	>250-500	>500
	Furoato mometasona	110-220	>220-440	>440
	6-11 anos	Dipropionato Beclometasona HFA	50-100	>100-200
Budesonida DPI		100-200	>200-400	>400
Ciclesonida HFA		80	>80-160	>160
Furoato fluticasona DPI		-	-	-
Propionato fluticasona DPI		100-200	>200-400	>400
Propionato fluticasona HFA		100-200	>200-500	>500
Furoato mometasona		110	>220 <400	>440
Menores 5 anos		Beclometasona HFA	100	-
	Budesonida pMDI	200	-	-
	Budesonida nebulizada	500	-	-
	Propionato fluticasona HFA	100	-	-
	Ciclesonida	160	-	-

Abaixo estão descritos os corticóides inalados disponíveis no Brasil (beclometasona, budesonida, fluticasona, mometasona e ciclesonida), e os estudos já realizados com estes, resumidos na tabela 3.

Beclometasona

Estudo prospectivo realizado por Benedictis comparou fluticasona na dosagem 200mcg a cada 12 horas com beclometasona 200mcg a cada 12 horas durante 52 semanas de tratamento em pacientes com asma utilizando doses médias dos referidos corticóides inalados, as avaliações de altura e velocidade de crescimento foram baseadas em aferições realizadas por estadiômetro. Observou-se que a velocidade de crescimento foi maior nos pacientes que usavam fluticasona do que naqueles que utilizavam beclometasona. (9)

Becker e colaboradores encontraram menor velocidade de crescimento entre pacientes que utilizaram beclometasona em estudo comparativo entre beclometasona spray com gás propelente clorofluorocarboneto (400mcg/dia), montelucaste (5mg/dia) e placebo no período de 52 semanas. (10)

Outra maneira de avaliação de crescimento e por meio da knemometria, Wolther e colaboradores avaliaram as taxas de crescimento a curto prazo por meio dessa técnica comparando fluticasona + formoterol spray com espaçador (100/10mcg), fluticasona spray com espaçador (100mcg) e beclometasona (100mcg). Não houve supressão do crescimento “Lower Leg” nos dois primeiros, mas a beclometasona apresentou discreta supressão do crescimento. (14). Para descartar que a supressão de crescimento pudesse estar associada ao propelente da beclometasona, ensaio clínico comparou beclometasona CFC 200mcg com beclometasona HFA 100mcg, o qual não apresentou diferença significativa entre as aferições da taxa “lower leg” de crescimento. (11)

Budesonida

Um dos estudos mais relevantes quanto ao tema corticóide inalatório foi o de Kelly e colaboradores, foram avaliados os participantes do *Childhood Asthma Management Program* (CAMP) por 4-6 anos. Estes pacientes foram randomizados em grupos que utilizaram budesonida 400mcg por dispositivo de pó seco, nedocromil 16mg e placebo, observaram que havia déficit de velocidade de crescimento nos primeiros 2 anos de tratamento no grupo que utilizou budesonida, mas apenas entre os pré púberes. O déficit observado persistiu na idade adulta, mas não de maneira progressiva ou cumulativa. Outro dado importante do estudo e que mesmo com dosagens menores como 200mcg manteve a redução de cerca de 1cm na altura nos dois primeiros anos de tratamento. (15)

Anthracopoulos e colaboradores evidenciaram uma queda de velocidade de crescimento nos primeiros 6 meses de tratamento em cerca de um desvio padrão da média, porém ao atingir 12 meses de tratamento essa queda já não era perceptível. O chamado “catch up” é completado no 2º ao 3º ano de tratamento. (16) Em um seguimento de 12 meses, coordenado por Ferguson, de grupos que utilizaram fluticasona (200mcg) e budesonida (400mcg) foi observada velocidade de crescimento maior nos pacientes que utilizaram fluticasona. (20)

A avaliação de knenometria por 52 semanas indicam relação com a redução de altura no primeiro ano de vida, segundo estudo de Wolthers, em que comparou-se budesonida (200mcg) e montelucaste 5mg. (12)

Em avaliação de altura na idade adulta, Agertroft e colaboradores, acompanharam crianças que utilizaram budesonida (400mcg) por cerca de 9 anos, e estas atingiram a altura normal quando adultos. (17)

Fluticasona

Alguns estudos que avaliaram a influência da fluticasona inalada já foram relatados acima. Na maioria deles a fluticasona apresentou menor influência na diminuição da velocidade de crescimento do que os demais corticóides ao qual foi comparada.

Estudo de Pedersen em que se comparou ciclesonida e fluticasona identificou que não houve alteração no comprimento “lower leg” no grupo tratado com ciclesonida. Ao dosar cortisol urinário, os níveis foram inferiores no grupo que utilizou fluticasona (375mcg). (18)

Em alguns estudos questionou-se a possibilidade da diminuição de aderência ao tratamento ao longo do tempo fosse o motivo para a queda não acentuada da velocidade de crescimento; no entanto, Wardenier avaliou pacientes em uso de fluticasona por um ano, com controle rígido da aderência ao tratamento e não observou alteração na velocidade de crescimento. (24)

Ao realizar avaliação da possibilidade do controle de asma estar relacionado à diminuição da velocidade de crescimento, não se encontrou variação significativa em pacientes que utilizaram doses de fluticasona variando de 100-200mcg/dia. (79)

Além disso, nos pacientes que utilizaram fluticasona em doses diárias de 176mcg não houve comprometimento da altura após dois anos da suspensão do medicamento. Apenas observou-se que em crianças que pesavam menos de 15 kg quando o tratamento foi instituído houve menor crescimento linear. (29)

Mometasona

Em estudo comparando mometasona 100mcg/dia, mometasona 100mcg 2 vezes ao dia, mometasona 200mcg/dia e placebo, observou-se que não há comprometimento nos limites normais de altura, entretanto a mometasona em dose 200mcg/dia estava relacionada a menor velocidade de crescimento. (23)

Ciclesonida

A ciclesonida já foi descrita em estudo comparativa com a fluticasona, em que não houve alteração no crescimento “lower leg” dos pacientes tratados com dose 320mcg. (18) Ao avaliar a ciclesonida em doses 40 mcg e 160mcg em relação ao placebo, não houve diferença relevante na velocidade de crescimento. (22)

Motivados pela preocupação com os efeitos sistêmicos dos CIs foram publicadas algumas metanálises sobre o tema, a avaliação dos diversos estudos já publicados comprovou que há

comprometimento da velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento (6, 8). O uso regular de ICs em doses baixas e médias provocam redução de 0,48cm/ano a velocidade de crescimento e 0,61cm na altura basal no primeiro ano de tratamento.(5) Além disso, as doses baixas aparentam ter menor comprometimento comparadas as doses medias quando avaliou-se a beclometasona em pacientes pré-puberes com asma leve-moderada.(7)

Tabela 3. Principais ensaios clínicos comparando CI com crescimento

Autores/ano	Método de avaliação	Tempo de avaliação	Corticoides avaliados	Resultados
Benedictis et al 2001	Estadiometro	56 semanas	Fluticasona 400mcg Beclometasona 400mcg	Fluticasona apresenta maior velocidade de crescimento em relação a beclometasona
Becker et al 2006	Estadiometro	56 semanas	Beclometasona (CFC) 400mcg	Beclometasona apresentou menor velocidade de crescimento em relação ao montelucaste e placebo
Wolthers et al 2017	Knemometria	2 semanas	Fluticasona 100mcg Beclometasona 100mcg	Beclometasona apresentou supressão na taxa “lower leg” de crescimento em relação a fluticasona
Wolthers et al 2011	Knemometria	2 semanas	Beclometasona CFC 200mcg Beclometasona HFA 100mcg	Não houve diferença entre os pacientes
Kelly et al 2012	Estadiometro	4-6 anos	Budesonida 400mcg pó seco	Houve redução da velocidade de crescimento entre pré-puberes nos primeiros 2 anos de tratamento, mas este não foi progressivo e cumulativo.
Anthracopoulos et al, 2007	Estadiometro	36 meses	Budesonida 200mcg <i>turbohaler</i> Fluticasona 100mcg ou 250mcg <i>diskus</i>	Houve queda de velocidade de crescimento nos primeiros 6 meses compensado nos primeiros 12 meses de tratamento. Apresentavam <i>catch up</i> no 2 a 3 ano de tratamento
Ferguson et al 2006	Estadiometro	12 meses	Fluticasona 200mcg Budesonida 400mcg	Velocidade de crescimento foi maior no grupo que utilizou fluticasona
Wolthers et al 2010	Knemometria	52 semanas	Budesonida 200mcg	Sugere que redução de altura observada no primeiro ano de vida esteja relacionado a redução do comprimento “lower leg”
Agertroft et al 2000	Estadiometro	9 anos	Budesonida em média 400mcg	As crianças avaliadas atingiram a altura normal quando adultos
Pedersen et al 2010	Knemometria	2 semanas	Ciclesonida 320mcg Fluticasona 375mcg	Ciclesonida não apresentou interferência no comprimento “lower leg” Níveis de cortisol urinário foram menores no grupo que utilizou fluticasona em relação aos demais
Skoner et al, 2011	Estadiometro	52 semanas	Mometasona 100mcg Mometasona 100mcg 2x/dia Mometasona 200mcg	Os limites de altura foram normais para todos os indivíduos, todavia a mometasona quando administrada em dose 200mcg 1 vez ao dia apresentou redução da velocidade de crescimento
Skoner et al, 2008	Estadiometro	1 ano	Ciclesonida 40 mcg Ciclesonida 160mcg	Não houve diferença estatística entre placebo e medicação quanto a velocidade de crescimento

Conclusão

Após avaliação da literatura disponível relacionando o uso de CIs e crescimento é possível concluir a importância da avaliação de custo x benefício do uso desses medicamentos para atingir o controle da asma. Em algumas situações, será preciso abrir mão de alguns centímetros na altura final para prover adequado controle de sintomas, mas tudo isso deve ser discutido com os responsáveis e com os pacientes. Os estudos sugerem, que se o paciente atinge controle da doença com baixas doses de CIs, há menor risco de comprometimento na velocidade de crescimento. A lição mais relevante desses estudos consiste na necessidade de sempre monitorar o crescimento e o controle dos pacientes a fim de identificar alterações de maneira precoce, podendo, dessa forma, optar por redução da dose ou pela troca dos medicamentos para corticóides com menor influência no crescimento.

Referências Bibliográficas

1. Asthma GIF. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017. Available from: www.ginasthma.org.
2. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Revista Paulista de Pediatria*. 2014;32:114-25.
3. DATASUS MdS. Morbidade hospitalar SUS - Asma 2016-2017 [Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>].
4. Tigrinho F, Malucelli M, Rosário Filho NA, Riedi CA, Kovalhuk L. Crescimento em asmáticos pré-púberes em uso de corticosteróide inalatório. *Rev Bras Alergia Imunopatol*. 2008;31(3):119-22.
5. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):Cd009471.
6. 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(7):e0133428.
7. 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.
8. Skoner DP. The tall and the short: Repainting the landscape about the growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(3):180-91.
9. de Benedictis FM, Teper A, Green RJ, Boner AL, Williams L, Medley H. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(11):1248-54.
10. 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(6):800-7.
11. Wolthers OD, Walters EG. Short-term lower leg growth in 5- to 11-year-old asthmatic children using beclomethasone dipropionate inhalers with chlorofluorocarbon or hydrofluoroalkane propellants: a 9-week, open-label, randomized, crossover, noninferiority study. *Clin Ther*. 2011;33(8):1069-76.
12. 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(1 Pt 2):e206-12.
13. Wolthers OD, Shah T. A Comparison of Short-Term Growth During Treatment with Two Dry Powder Combinations of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta(2)-Agonists. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(3):182-8.
14. Wolthers OD, Moore A, Mersmann S, Dissanayake S. Short-Term Growth During Treatment with Inhaled Fluticasone Propionate/Formoterol, Fluticasone and Beclomethasone Treatment. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017.
15. 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(10):904-12.
16. Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, Syridou G, Giannakopoulou E, Fretzayas A, et al. Growth deceleration of children on inhaled corticosteroids is compensated for after the first 12 months of treatment. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(5):465-70.
17. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(15):1064-9.
18. Agertoft L, Pedersen S. Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(1 Pt 2):e199-205.
19. 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(2):652-7.
20. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med*. 2007;101(1):118-29.
21. Skoner DP, Szeffler SJ, Welch M, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(2 Pt 1):259-68.

22. Skoner DP, Maspero J, Banerji D. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics*. 2008;121(1):e1-14.
23. Skoner DP, Meltzer EO, Milgrom H, Stryszak P, Teper A, Staudinger H. Effects of inhaled mometasone furoate on growth velocity and adrenal function: a placebo-controlled trial in children 4-9 years old with mild persistent asthma. *J Asthma*. 2011;48(8):848-59.
24. Wardenier NR, Klok T, de Groot EP, Brand PL. Height growth in children with asthma treated with guideline-recommended dosages of fluticasone and electronically assessed adherence. *Arch Dis Child*. 2016;101(7):637-9.
25. 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(9):838-43.
26. Schou AJ, Plomgaard AM, Thomsen K, Wolthers OD. Lower leg growth suppression caused by inhaled glucocorticoids is not accompanied by reduced thickness of the cutis or subcutis. *Acta Paediatr*. 2004;93(5):623-7.
27. Wolthers OD, Stone S, Bareille P, Tomkins S, Khindri S. Knemometry Assessment of Short-Term Growth in Children With Asthma Receiving Fluticasone Furoate for 2 Weeks: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Clin Ther*. 2017.
28. Wolthers OD, Heuck C. Assessment of the relation between short and intermediate term growth in children with asthma treated with inhaled glucocorticoids. *Allergy*. 2004;59(11):1193-7.
29. Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, Zeiger RS, Lemanske RF, Jr., Szeffler SJ, et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):956-63.e1-7.
30. Altintas DU, Karakoc GB, Can S, Yilmaz M, Kendirli SG. The effects of long term use of inhaled corticosteroids on linear growth, adrenal function and bone mineral density in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(4):204-9.
31. Rotteveel J, Potkamp J, Holl H, Delemarre-Van de Waal HA. Growth during early childhood in asthmatic children: relation to inhalation steroid dose and clinical severity score. *Horm Res*. 2003;59(5):234-8.
32. Visser MJ, Postma DS, Arends LR, de Vries TW, Duiverman EJ, Brand PL. One-year treatment with different dosing schedules of fluticasone propionate in childhood asthma. Effects on hyperresponsiveness, lung function, and height. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2073-7.
33. Skoner DP. Inhaled corticosteroids: Effects on growth and bone health. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(6):595-600.
34. Fuhlbrigge AL, Kelly HW. Inhaled corticosteroids in children: effects on bone mineral density and growth. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):487-96.
35. Weldon D. The effects of corticosteroids on bone growth and bone density. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(1):3-11; quiz -3, 50.
36. Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism and adrenal function. *Expert Rev Respir Med*. 2007;1(1):65-74.
37. Malerba M, Bossoni S, Radaeli A, Mori E, Romanelli G, Tantucci C, et al. Bone ultrasonometric features and growth hormone secretion in asthmatic patients during chronic inhaled corticosteroid therapy. *Bone*. 2006;38(1):119-24.
38. Allen DB. Inhaled steroids for children: effects on growth, bone, and adrenal function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34(3):555-64, viii.
39. Mortimer KJ, Harrison TW, Tattersfield AE. Effects of inhaled corticosteroids on bone. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(1):15-21; quiz 2-3, 79.
40. Saravi FD, Guirao MA, Elias PC, Guarnieri PJ. [Influence of inhaled glucocorticoids on bone mineral density and bone metabolism]. *Rev Panam Salud Publica*. 2000;7(4):211-8.
41. Allen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P, Holmes S, Nery L, Wilson KB. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29(3):188-93.
42. Kapadia CR, Nebesio TD, Myers SE, Willi S, Miller BS, Allen DB, et al. Endocrine Effects of Inhaled Corticosteroids in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):163-70.
43. Xu J, Sabarinath SN, Derendorf H. Cortisol suppression as a surrogate marker for inhaled corticosteroid-induced growth retardation in children. *Eur J Pharm Sci*. 2009;36(1):110-21.
44. Malerba M, Bossoni S, Radaeli A, Mori E, Bonadonna S, Giustina A, et al. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone is reduced in adult asthmatic patients receiving long-term inhaled corticosteroid treatment. *Chest*. 2005;127(2):515-21.

45. Dunlop KA, Carson DJ, Steen HJ, McGovern V, McNaboe J, Shields MD. Monitoring growth in asthmatic children treated with high dose inhaled glucocorticoids does not predict adrenal suppression. *Arch Dis Child*. 2004;89(8):713-6.
46. Salvatoni A, Nosetti L, Nespoli L, Brogгинi M. Body composition and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2000;85(3):221-6.
47. Kelly HW. Assessing the therapeutic index of inhaled corticosteroids in children: Is knemometry the answer? *J Allergy Clin Immunol*. 2017.
48. De Leonibus C, Attanasi M, Roze Z, Martin B, Marcovecchio ML, Di Pillo S, et al. Influence of inhaled corticosteroids on pubertal growth and final height in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(5):499-506.
49. Wolfram PM, Allen DB. Factors influencing growth effects of inhaled corticosteroids in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1711-2.e1-2.
50. Kuzik BA. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: Effects on growth. *Paediatr Child Health*. 2015;20(5):248-50.
51. Macedo MS. The effects on growth of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Am J Nurs*. 2015;115(6):21.
52. Philip J. The effects of inhaled corticosteroids on growth in children. *Open Respir Med J*. 2014;8:66-73.
53. Allen DB. Inhaled corticosteroids and growth: still an issue after all these years. *J Pediatr*. 2015;166(2):463-9.
54. Allen DB. Inhaled corticosteroid therapy for asthma in preschool children: growth issues. *Pediatrics*. 2002;109(Supplement E1):373-80.
55. Zhang L, Pruteanu AI, Prietsch SO, Chauhan BF, Ducharme FM. Cochrane in context: Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth and dose-response effects on growth. *Evid Based Child Health*. 2014;9(4):1047-51.
56. Hoover RM, Erramouspe J, Bell EA, Cleveland KW. Effect of inhaled corticosteroids on long-term growth in pediatric patients with asthma and allergic rhinitis. *Ann Pharmacother*. 2013;47(9):1175-81.
57. Bartholow AK, Deshaies DM, Skoner JM, Skoner DP. A critical review of the effects of inhaled corticosteroids on growth. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(5):391-407.
58. de Vreede I, Haarman EG, Sprikkelman AB, van Aalderen WM. From knemometry to final adult height: inhaled corticosteroids and their effect on growth in childhood. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(2):107-11; quiz 11, 37-8.
59. Erceg D, Nenadic N, Plavec D, Nogalo B, Turkalj M. Inhaled corticosteroids used for the control of asthma in a "real-life" setting do not affect linear growth velocity in prepubertal children. *Med Sci Monit*. 2012;18(9):Cr564-8.
60. Roizen J, Alter C, Bamba V. Recent research on inhaled corticosteroids and growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(1):53-6.
61. Arend EE, Fischer GB, Debiassi M, Schmid H. Inhaled corticosteroid treatment and growth of asthmatic children seen at outpatient clinics. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3):197-203.
62. Doull IJ. The effect of asthma and its treatment on growth. *Arch Dis Child*. 2004;89(1):60-3.
63. Moudiou T, Theophilatou D, Priftis K, Papadimitriou A. Growth of asthmatic children before long-term treatment with inhaled corticosteroids. *J Asthma*. 2003;40(6):667-71.
64. Price J. The role of inhaled corticosteroids in children with asthma. *Arch Dis Child*. 2000;82 Suppl 2:i10-4.
65. Price J, Hindmarsh P, Hughes S, Efthimiou J. Evaluating the effects of asthma therapy on childhood growth: what can be learnt from the published literature? *Eur Respir J*. 2002;19(6):1179-93.
66. Brand PL. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? *Eur Respir J*. 2001;17(2):287-94.
67. Danes I, Agusti A. [Inhaled glucocorticoids and their effects on growth in children]. *Med Clin (Barc)*. 2000;114(13):517-8.
68. Witzmann KB, Fink RJ. Inhaled corticosteroids in childhood asthma: growing concerns. *Drugs*. 2000;59 Suppl 1:9-14; discussion 43-5.
69. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):521-35.
70. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. *Annals of Pharmacotherapy*. 2009;43(3):519-27.

71. Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6 Suppl):S88-93.
72. Hossny E, Rosario N, Lee BW, Singh M, El-Ghoneimy D, Soh JY, et al. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. *World Allergy Organ J*. 2016;9:26.
73. Damiani D, Kuperman H, Dichtchekian V, Manna T, Setian N. Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício. *Pediatria (São Paulo)*. 2001;23:71-82.
74. Sperling MA. Distúrbios da secreção e ação do hormônio de crescimento/fator de crescimento insulina simile. *Endocrinologia Pediátrica*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
75. Martinelli Jr CE, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2008;52:717-25.
76. Martinelli C, Aguiar-Oliveira M. Crescimento normal: avaliação e regulação endócrina. In: Antunes-Rodrigues J, Moreira A, Castro M, editors. *Neuroendocrinologia básica e aplicada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 366-89.
77. Fortkamp E, Brown MA. Corticoesteróides inalatórios e crescimento-uma revisão. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76(4):263-74.
78. Tack LJ, Tatsi C, Stratakis CA, Lodish MB. Effects of Glucocorticoids on Bone: What we can Learn from Pediatric Endogenous Cushing's Syndrome. *Horm Metab Res*. 2016;48(11):764-70.
79. Stefanovic IM, Verona E, Cicak B, Vrsalovic R. No effect of fluticasone propionate on linear growth in preschool children with asthma. *Pediatr Int*. 2011;53(5):672-6.