

## O crescimento de crianças com asma\*

MARIA ÂNGELA REIS DE GÓES MONTEIRO ANTONIO<sup>1</sup>, JOSÉ DIRCEU RIBEIRO<sup>1</sup>, ADYLÉIA APARECIDA DALBO CONTRERA TORO<sup>2</sup>, AQUILES EUGENICO PIEDRABUENA<sup>3</sup>, ANDRÉ MORENO MORCILLO<sup>1</sup>

A asma é a doença inflamatória crônica mais freqüente na infância, cuja prevalência vem aumentando sensivelmente nas últimas décadas, motivos que têm despertado interesse da comunidade científica para estudar o crescimento dessas crianças. A relação entre asma e crescimento sofre a influência do quadro clínico, da terapêutica e os diferentes métodos de estudo dificultam discernir entre os fatores responsáveis pela desaceleração do crescimento detectada por alguns autores. Esta revisão tem por objetivo fornecer uma visão global do assunto. (*J Pneumol* 2003;29(1):36-42)

### *Linear growth in asthmatic children*

*The growth of children with asthma has attracted great interest because it is a chronic respiratory illness whose prevalence in childhood has increased during the last decades. The relationship between asthma and growth has been studied for a long time, but the great variability of diagnosis, therapy, and different methods of investigation make it difficult to disentangle the factors that are responsible for the growth retardation detected by some authors. As a result of different observations, there remain many doubts about the impact of asthma on child and adolescent growth. The aim of this paper is to provide a general view on the issue.*

**Descritores** – Asma. Crescimento. Crianças. Adolescentes.

**Key words** – Asthma. Growth. Child.

### INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica, cuja prevalência vem aumentando sensivelmente na infância.

Em 1940, Cohen *et al.*<sup>(1)</sup> observaram a associação entre a asma e a inibição do crescimento, e que a persistência dos sintomas alérgicos provocava retardo na estatura e na maturação óssea.

\* Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

1. Professor Assistente Doutor do Departamento de Pediatria.
2. Mestre em Pediatria. Médica do Departamento de Pediatria.
3. Professor Livre-Docente do Departamento de Genética e Evolução do Instituto de Biologia.

**Endereço para correspondência** – Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Ângela Reis de Góes Monteiro Antonio, Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Pediatria – FCM – Caixa Postal 6111 – 13083-970 – Campinas, SP, Brasil. Fax (19) 788-8260; e-mail: anze@fcm.unicamp.br. Av. Modesto Fernandes, 354, casa 3 – 13085-472 – Campinas, SP. Fax (19) 3289-6805.

**Recebido para publicação em 4/9/02. Aprovado, após revisão, em 12/12/02.**

Desde então, muito se estudou sobre a relação entre a asma e o crescimento, sendo conhecido que a asma moderada e a grave, independentemente do tratamento, repercutem atrasando o estirão pubertário, ocorrendo, posteriormente, recuperação em relação à altura final<sup>(2-4)</sup>.

O crescimento é um mecanismo complexo que envolve a multiplicação de células em vários tecidos e sistemas especializados, com ritmos diferenciados. É um atributo dos seres vivos e jovens, com características individuais, sendo a altura uma característica humana que desde os primórdios é observada e vinculada à força física. No século XX, o crescimento passou a ser estudado sistematicamente<sup>(5,6)</sup>. Completa-se ao redor dos 20 anos e sua finalização assinala o início da idade adulta<sup>(8,9)</sup>. Sofre a influência de fatores genéticos, biológicos e ambientais, cuja harmonia determina finalização mais ou menos satisfatória<sup>(6-8)</sup>.

O papel do ambiente sobre a situação nutricional e o processo de crescimento de grupos populacionais têm sido objeto de estudos que consideram principalmente a alimentação, as doenças infecciosas, as condições de saneamento básico, os estratos sociais e seus determinantes<sup>(9-13)</sup>.

Os processos mórbidos também interferem sobre o crescimento. As doenças agudas podem provocar sua parada temporária e sua recuperação posterior vai depender de que as condições ambientais, nutricionais e socioeconô-

micas sejam favoráveis<sup>(6,9)</sup>. Já nas doenças crônicas, dependendo dos órgãos e sistemas comprometidos, da gravidade e da duração da doença, a sua recuperação poderá não ocorrer<sup>(14,15)</sup>.

## INFLUÊNCIA DA ASMA SOBRE O CRESCIMENTO

Há cerca de 60 anos, Cohen *et al.*<sup>(1)</sup> observaram que algumas crianças alérgicas apresentavam parada do crescimento, que se manifestava inicialmente por perda de peso, e que, com a persistência dos sintomas, podiam ter sua estatura e maturidade óssea comprometidas. Oito anos mais tarde, esses mesmos autores confirmaram seus achados em um grupo de crianças em que a maioria era asmática, concluindo que a alergia ativa era a causa do retardo do crescimento e que este poderia ser normalizado com o controle da mesma<sup>(16)</sup>.

O início precoce, o tempo e a gravidade da doença, a deformidade torácica, a hipoxemia, a anorexia crônica, o uso de corticosteróides e o nível socioeconômico são fatores que vêm sendo estudados como potencialmente responsáveis pelo retardo do crescimento, mas os resultados têm sido conflitantes<sup>(16-26)</sup>.

Dawson *et al.*<sup>(26)</sup>, ao estudarem uma população relativamente estável de 2.743 escolares, identificaram 121 (4,8%) com asma, com idade entre 10 e 15 anos, observando que o peso e a altura tendiam a estar abaixo da média para o sexo e idade naqueles que tinham tido a primeira crise antes dos cinco anos de vida.

McNicol e Williams<sup>(21)</sup>, em estudo longitudinal com 315 crianças e adolescentes e 82 controles, com idade de sete, 10 e 14 anos, observaram comprometimento da estatura nos pacientes cuja doença era mais grave e tinham 10 anos ou mais de idade, sendo mais marcante a diferença no grupo com 14 anos. Uma das características consideradas para a definição de asma grave foi o início precoce, sendo que, nesses casos, foi anterior aos três anos de idade.

Murray *et al.*<sup>(22)</sup> realizaram um estudo transversal com 183 jovens canadenses, de idade entre sete e 20 anos, e também verificaram a associação entre o início precoce da doença (menor que três anos) e o retardo do crescimento.

Com o objetivo de estudar a influência da idade de início da asma sobre o peso e a altura, Wittig *et al.*<sup>(27)</sup> estudaram 380 pacientes do sexo masculino e 219 do feminino com asma crônica, de um hospital de treinamento na Flórida, com idade entre quatro e 20 anos e que não tinham usado corticosteróides por tempo prolongado. Concluíram que o início precoce da asma influenciou o déficit de crescimento, sendo mais significativo no sexo masculino. No entanto, o mesmo não foi observado por Falliers *et al.*<sup>(28)</sup>, que estudaram 302 pacientes com asma

intratável, de um serviço de referência, e 103 crianças de serviços particulares.

No Brasil, os estudos com crianças atópicas são escassos. Grumach *et al.*<sup>(29)</sup> analisaram em estudo transversal o crescimento de 323 crianças e adolescentes da cidade de São Paulo, com asma grave e moderada, com idade entre dois anos e quatro meses e 17 anos, de diversos níveis socioeconômicos, não encontrando evidências de que a idade de início da asma estivesse relacionada com o pior crescimento e sim à situação socioeconômica.

Com relação à gravidade da doença, a maioria dos estudos mostra associação ou tendência à diminuição do crescimento em crianças com asma grave. Falliers *et al.*<sup>(28)</sup> e Dawson *et al.*<sup>(26)</sup> observaram que as crianças com asma grave tinham peso e altura abaixo das normais. McNicol *et al.*<sup>(20)</sup> acompanharam 276 pacientes e 94 controles em um estudo longitudinal com crianças asmáticas da Austrália e notaram tendência à diminuição do peso no grupo com asma mais grave. Logo após essa observação, os mesmos autores estudaram 56 pacientes com idade entre 10 e 11 anos com as seguintes características: início das crises de asma com três anos ou menos, crises persistentes ou freqüentes, deformidade torácica ou alteração em prova de função pulmonar, e 36 controles com mesmo sexo, idade e nível socioeconômico. Observaram retardo do crescimento particularmente relacionado com o peso, sendo que a altura estava comprometida somente nos casos mais extremos de gravidade da doença<sup>(19)</sup>. Rona e Florey<sup>(30)</sup>, em estudo nacional iniciado em 1972 na Inglaterra e na Escócia, monitorizaram o crescimento de 7.411 crianças matriculadas na escola primária, com idade entre cinco e 11 anos, e observaram a associação entre a gravidade da asma e o crescimento. Martin *et al.*<sup>(31)</sup>, em estudo prospectivo, que incluiu 342 pacientes com idade entre sete e 21 anos, selecionados ao acaso, também observaram a supressão do crescimento nos doentes com idade entre 10 e 14 anos e com asma grave. Neville *et al.*<sup>(32)</sup>, em análise transversal das medidas de 699 crianças com idade de três anos e seis meses, cinco anos, sete anos, nove anos, 11 e 14 anos e agrupadas de acordo com a medicação usada, concluíram que as com asma grave e que recebiam altas doses de corticosteróides inalatórios tinham altura significativamente menor. A deformidade torácica, que pode ser um indicador de gravidade, mais especificamente o tórax em barril, associada à obstrução de vias aéreas com provas ventilatórias alteradas, é apontada como fator relevante na associação entre o crescimento e asma. McNicol *et al.*<sup>(20)</sup> observaram tendência ao baixo peso no grupo de pacientes com asma, deformidade torácica e obstrução de vias aéreas. Gillam *et al.*<sup>(19)</sup> notaram redução do peso nas crianças com deformidade torácica e que a altura também estava

comprometida nos casos com graves deformidades do tórax.

Em contrapartida, Ferguson *et al.*<sup>(17)</sup>, em estudo transversal com 598 crianças e adolescentes com diagnóstico de asma ou rinite alérgica, identificaram 66 pacientes entre 18 meses e 17 anos com baixa estatura. Concluíram, no entanto, que a baixa estatura é mais comum em crianças atópicas do que o esperado, mas não detectaram diferenças em relação à gravidade da asma. No Brasil, Solé *et al.*<sup>(18)</sup>, na cidade de São Paulo, compararam 397 pacientes com idade entre oito meses e 14 anos e sete meses, portadores de processos alérgicos (asma, dermatite atópica, rinite alérgica e urticária) com um grupo de 1.723 atópicos, da mesma faixa etária, mas de melhor nível socioeconômico. Não encontraram associação entre o déficit de crescimento e a gravidade da atopia. O mesmo ocorreu com Sant'Anna *et al.*<sup>(33)</sup> quando estudaram 617 crianças paulistanas.

#### CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS DE PACIENTES COM ASMA E CRESCIMENTO

As deficiências de crescimento, principalmente em países em desenvolvimento, estão, na maioria das vezes, relacionadas com deficiências nutricionais e têm ligação direta com o nível socioeconômico da população. Alguns estudos procuraram determinar o impacto do nível socioeconômico sobre o crescimento dos pacientes com asma.

No estudo citado anteriormente, Rona e Florey<sup>(30)</sup> observaram, em crianças das escolas primárias, incidência maior de baixa estatura entre os asmáticos de nível socioeconômico mais desfavorável; a associação entre outros sintomas respiratórios e a baixa estatura foi marginal.

No Brasil, alguns estudos analisaram a associação entre o nível socioeconômico e o crescimento de crianças com asma. Grumach *et al.*<sup>(29)</sup> observaram que a relação entre o nível socioeconômico e a gravidade da asma era altamente significativa. Solé *et al.*<sup>(18)</sup>, ao estudarem crianças alérgicas de dois serviços de saúde (público e privado), notaram que a doença causou baixa estatura somente quando estava associada a nível socioeconômico mais desfavorável. Sant'Anna *et al.*<sup>(33)</sup>, ao compararem 120 pacientes atópicos com seus irmãos (120) não atópicos, observaram uma frequência significativamente maior de baixa estatura entre os atópicos, concluindo que, para aquela população, a atopia por si só era capaz de promover um déficit de crescimento.

#### CORTICOSTERÓIDES INALATÓRIOS E CRESCIMENTO

A compreensão da asma como uma doença em que um dos principais mecanismos envolvidos é o inflamatório

foi decisiva para o seu manejo terapêutico. Entre as drogas utilizadas, os corticosteróides são as únicas que diminuem expressivamente a inflamação das vias aéreas.

De 1949, quando foi descrita pela primeira vez a utilização da cortisona no tratamento da artrite reumatóide, até a década de 70, os derivados da cortisona foram amplamente utilizados, muito embora já fossem conhecidos seus numerosos efeitos colaterais, inclusive sobre o crescimento de crianças com asma<sup>(28,34,35)</sup>. A partir de 1970, os corticosteróides inalatórios começaram a redefinir o curso da doença, pois eram drogas potentes, apresentando menos efeitos colaterais<sup>(36,37)</sup>.

Os corticosteróides inalatórios são substâncias lipofílicas, com um complexo mecanismo de ação, que entram no citoplasma da célula ligando-se às moléculas do receptor de esteróide e atingem o núcleo celular, onde interagem com o DNA, modificando a transcrição gênica. As novas moléculas de RNA voltam ao citoplasma, onde codificam novas proteínas (lipocortina-1, endonucleases, endopeptidase neutra e receptores  $\beta$ -adrenérgicos) e reduzem a produção de outros mediadores, inclusive as citocinas, diminuindo a resposta inflamatória. Agem, portanto, reduzindo as células da resposta inflamatória e seus mediadores; com isso, reduzem a inflamação e a hiperreatividade brônquica<sup>(38-41)</sup>.

As investigações sobre os efeitos colaterais sistêmicos concentram-se em quatro situações: o desenvolvimento de glaucoma e catarata, a supressão do eixo hipotálamo, hipófise e córtex adrenal, o metabolismo ósseo e o crescimento em crianças<sup>(39,42-45)</sup>.

Quanto à supressão do eixo hipotálamo, hipófise e córtex adrenal, não há evidências seguras desse efeito adverso em crianças<sup>(40,41,46)</sup>.

Com relação ao metabolismo ósseo, há estudos que mostram diminuição da densidade óssea, mas não se observou a associação entre o risco aumentado de fraturas e altas doses de corticosteróides inalatórios. Deve-se ressaltar que os pacientes estudados também eram usuários de corticosteróides orais, que, sabidamente, causam alterações no metabolismo ósseo<sup>(40,41,44,45)</sup>.

Sobre o retardo do crescimento, não há consenso e os diferentes métodos utilizados nos diversos trabalhos dificultam a comparação entre eles. A dose e o tipo de droga têm sido associados ao retardo do crescimento<sup>(40,43,47)</sup>.

Sabe-se que os glicocorticóides são potentes inibidores da secreção e da ação do hormônio de crescimento, da IGF-1, da síntese de colágeno e da produção de andrógenos pela supra-renal; todavia, o fator mais importante para a parada ou desaceleração do crescimento ainda é incerto<sup>(45-51)</sup>.

Os estudos que procuram estabelecer a influência dos corticosteróides inalatórios sobre o crescimento têm utilizado dois métodos: a medida de um segmento corporal

(*Knemometry*: medida da perna) e a medida da altura do paciente.

A *Knemometry* foi descrita por Valk *et al.*<sup>(52)</sup>, sendo utilizada em curtos períodos para avaliar o crescimento endocondral dos ossos da perna. As medidas em geral são semanais, tornando possível demonstrar e quantificar a influência de determinada droga sobre o crescimento. No entanto, não permite definir um prognóstico para a altura final<sup>(52-54)</sup>.

Os estudos com o objetivo de avaliar o impacto do uso de corticosteróides inalatórios sobre o crescimento de crianças e adolescentes utilizando a *Knemometry* são divergentes.

Wolthers e Pedersen<sup>(55)</sup>, em estudo duplo-cego, utilizando budesonida e placebo, com 15 pacientes portadores de asma leve e idade entre seis e 13 anos, observaram que a supressão do crescimento é dose-dependente. Em outro estudo<sup>(56)</sup> com 43 jovens com asma leve e idade entre sete e 14 anos, observaram que somente o uso de 800µg/dia de budesonida provocou diminuição no crescimento da perna. Num terceiro estudo<sup>(57)</sup>, compararam o uso de 200µg/dia de fluticasona com dipropionato de beclometasona na dose de 400 e 800µg/dia, em 19 crianças e adolescentes com idade entre sete e 14 anos. Concluíram que ocorria diminuição estatisticamente significativa no crescimento quando era utilizado o dipropionato de beclometasona nas doses referidas.

Agertoft e Pedersen<sup>(58)</sup>, em estudo prospectivo controlado, realizaram a medida da altura e a *Knemometry* por um ano em 47 pacientes com asma, usando budesonida na dose entre 300 e 600µg/dia e placebo. Concluíram que as variações detectadas pela medição da perna não eram preditivas da altura a longo prazo.

Apesar desses estudos, os métodos tradicionais de avaliação do crescimento são mais utilizados. No entanto, também não há um consenso nos resultados encontrados.

Alguns trabalhos sugerem que o uso de baixas dosagens de corticosteróides inalatórios, assim como de corticosteróides orais em dias alternados, minimizaria um possível efeito negativo sobre o crescimento<sup>(22,28,59)</sup>.

Diversos autores, que avaliaram pacientes com asma de grupos etários variados, usando corticosteróides inalatórios diferentes e formas de administração variada, não observaram impacto negativo dessas drogas sobre o crescimento<sup>(23,60-74)</sup>. No Brasil, Kovalhuk *et al.*<sup>(59)</sup> também não observaram retardo do crescimento, durante o período estudado, em pacientes tomando prednisona em dias alternados ou DPB.

No entanto, o retardo do crescimento associado ao uso de corticosteróides inalatórios foi documentado por outros autores<sup>(75-86)</sup>. Logo, existem evidências de que os corticosteróides inalatórios podem reduzir a velocidade de

crescimento, principalmente se administrados em altas doses.

Allen *et al.*<sup>(87)</sup> realizaram o primeiro estudo de metanálise encontrado na literatura. Analisaram 95 trabalhos, dos quais selecionaram 21, que abrangiam um total de 810 pacientes com asma, e concluíram que os corticosteróides inalatórios podem ser considerados seguros. Lipworth<sup>(88)</sup> também não encontrou evidência de efeitos dos corticosteróides inalatórios sobre o crescimento em sua revisão e metanálise.

São numerosos os estudos realizados com o objetivo de avaliar o impacto dos corticosteróides sobre o crescimento a médio e longo prazo, mas as diferentes faixas etárias neles envolvidas, a não definição do desenvolvimento puberal, a falta de grupo controle, as diferentes classificações da gravidade da doença, as diferentes drogas e formas de administração, não nos permitem conclusões consensuais<sup>(89)</sup>.

Estudos mais recentes têm demonstrado que pacientes com asma, tratados ou não com corticosteróides, têm a sua altura final dentro do esperado<sup>(74,83,90,91)</sup>, evidenciando a não associação entre a velocidade de crescimento observada em um determinado período e a altura final destes pacientes. Em contrapartida, Norjavaara *et al.*<sup>(92)</sup> analisaram a altura de conscritos suecos e observaram que os portadores de asma grave tinham média de altura menor que a dos demais. Em um segundo estudo<sup>(93)</sup>, observaram que as meninas com asma moderada ou grave, que não usaram corticosteróides inalatórios, tinham diminuição estatisticamente significativa na altura final, mas isso não era clinicamente relevante.

Os estudos de intervenção, como os ensaios clínicos randomizados, são os mais indicados para estabelecer a relação causa-efeito<sup>(93)</sup>. No entanto, sua limitação é a questão ética, pois no caso da asma o benefício dessas drogas é inquestionável<sup>(95)</sup>.

## CONCLUSÕES

Os pacientes com asma, independente da gravidade, podem ter desaceleração do crescimento com posterior recuperação; os asmáticos graves são os mais suscetíveis a apresentar essas alterações.

Para evitar que as crianças usuárias de corticosteroide inalatório tenham alterações no crescimento, bem como outros efeitos colaterais, deve-se escolher a fórmula química com a melhor relação risco/benefício. Esses medicamentos devem ser utilizados na menor dose e tempo possível (Tabela 1), com espaçadores, evitando-se os nebulizadores ultra-sônicos. Em crianças maiores que cinco anos, a utilização de bocal ao invés de máscara facial traz mais benefícios, mas o bom ajuste da máscara pode evitar a névoa do medicamento nos olhos e face. Os indivi-

**TABELA 1**  
**Doses de corticosteróides inalatórios, em mcg por 24 horas,**  
**recomendadas para indivíduos menores de 12 anos**

| Esteróide     | Dose baixa | Dose média | Dose alta |
|---------------|------------|------------|-----------|
| Beclometasona | 200-400    | 400-800    | > 800     |
| Budesonida    | 100-200    | 200-400    | > 400     |
| Triancinolona | 400-800    | 800-1.200  | > 1.200   |
| Fluticasona   | 100-200    | 200-400    | > 400     |
| Flunisolida   | 500-750    | 750-1.250  | > 1.250   |

duos devem sempre ser orientados a lavar o rosto e o aparelho após a utilização e ainda enxaguar a boca e cuspir<sup>(42,96-98)</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os corticosteróides inalatórios constituem a terapêutica de escolha em escolares, adolescentes e adultos com asma moderada e grave. Os estudos demonstram poucos efeitos colaterais, boa eficácia e segurança e relação custo/benefício favorável.

A monitorização sistemática e a identificação de grupos de risco para crescimento deficiente, principalmente aqueles com asma grave, propiciam reformulações adequadas no manejo da doença, favorecendo melhor qualidade de vida para os pacientes.

## REFERÊNCIAS

- Cohen MB, Weller RR, Cohen S. Antropometry in children. Progress in allergic children as shown by increments in height, weight and maturity. *Am J Dis Child* 1940;60:1058-66.
- Hauspie R, Susanne C, Alexander F. A mixed longitudinal study of the growth in height and weight in asthmatic children. *Hum Biol* 1976; 48:271-83.
- Hauspie R, Susanne C, Alexander F. Maturational delay and temporal growth retardation in asthmatic boys. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59:200-6.
- Preece MA, Law CM, Davies PSW. The growth of children with chronic paediatric disease. *Clin Endocrinol Metabol* 1986;15:453-77.
- Tanner JM, editor. A history of the study of human growth. Cambridge: University Press; 1981.
- Floud R, Wachter K, Gregory A, editors. Height, health and history: nutritional stature in the United Kingdom, 1750-1980. Cambridge: Cambridge University Press; 1990.
- Marcondes E, editor. Crescimento normal e deficiente. São Paulo: Sarvier, 1970;v.1.
- Tanner JM, editor. Growth at adolescence: with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. 2nd ed. London: Blackwell Scientific Publications; 1973.
- Mata L, Urrutia JJ, Lechitig A. Infection and nutrition of children of a low socioeconomic rural community. *Am J Clin Nutr* 1971;24:249-59.
- Marshall WA. Geographical and ethnic variations in human growth. *Br Med Bull* 1981;37:273-9.
- Rona RJ. Genetic and environmental factors in the control of growth in childhood. *Br Med Bull* 1981;37:265-72.
- Monteiro CA. Saúde e nutrição das crianças de São Paulo. São Paulo: Hucitec/EDUSP; 1988.
- Antonio MAGM, Morcillo AM, Piedrabuena AE, Carniel EF. Análise do perfil de crescimento de 566 crianças com idade entre 3 meses e 3 anos matriculadas nas 14 creches municipais de Paulínia (SP). *J Pediatr (RJ)* 1996;74:245-50.
- Mitchell IM, Logan RW, Pollack JCS, Jamieson MPG. Nutritional status of children with congenital heart disease. *Br Heart J* 1995;73: 277-83.
- Zambon MP. Caracterização e avaliação do estado nutricional de 43 crianças com insuficiência renal crônica pelos indicadores altura/idade, peso/idade do Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Unicamp [dissertação]. Campinas, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 1997.
- Cohen MB, Abram LE. Growth patterns of allergic children. *J Allergy* 1948;19:165-71.
- Ferguson AC, Murray AB, Wah-Jun Ize. Short stature and delayed skeletal maturation in children with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:461-6.
- Solé D, Scalabrin DMF, Sano F, Mallozi MC, Naspitz CK, Spínola-Castro AM, et al. Doença alérgica e sua repercussão sobre o crescimento. *J Pediatr (RJ)* 1991;67:92-100.
- Gillam GL, McNicol KN, Williams HE. Chest deformity, residual airways obstruction and hyperinflation, and growth in children with asthma II: significance of chronic chest deformity. *Arch Dis Child* 1970; 45:789-99.
- McNicol KN, Williams HE, Gillam GL. Chest deformity, residual airways obstruction and hyperinflation, and growth in children with asthma I: prevalence findings from an epidemiological study. *Arch Dis Child* 1970;45:783-8.
- McNicol KN, Williams HB. Spectrum of asthma in children I. Clinical and physiological components. *BMJ* 1973;4:7-11.
- Murray AB, Fraser BM, Hardwick DF, Pirie GE. Chronic asthma and growth failure in children. *Lancet* 1976;2:197-8.
- Balfour-Lynn. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61:1049-55.
- Solé D, Naspitz CK, Spínola-Castro AM, Denardin O. Atopia e retardo de crescimento – Revisão. *Rev Bras Alerg Immunol* 1990;13:19-23.
- McCowan C, Neville RG, Thomas GE, Crombie IK, Clark RA, Ricketts IW, et al. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow-up of cohort of children from general practices in Taysid, Scotland. *BMJ* 1998;316:668-72.
- Dawson B, Horobin G, Illsley R, Mitchell R. A survey of childhood asthma in Aberdeen. *Lancet* 1969;1:827-30.
- Wittig HJ, McLaughlin ET, Belloit JD. Growth retardation with chronic asthma in the absence of prolonged steroid therapy. *Allergol Immunopathol* 1978;6:203-8.
- Falliers CJ, Ian LS, Szentivanyi J, Jorgensen J, Bukantz SC. Childhood asthma and steroid therapy as influences on growth. *Am J Dis Child* 1963;105:127-37.
- Grumach AS, Carneiro-Sampaio MMS, Lima JL, Regis MJC, Marcondes E. Curva de crecimiento en niños asmáticos. *Allergol Immunopathol* 1985;13:221-8.
- Rona RJ, Florey CV. National study of health and growth: respiratory symptoms and height in primary school children. *Int J Epidemiol* 1980; 9:35-43.
- Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. The effect on growth of childhood asthma. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:683-8.

32. Neville RG, McCowan C, Thomas G, Crombie IK. Asthma and growth – cause for concern? Asthma & Growth in Tayside Children. *Ann Hum Biol* 1996;23:323-31.
33. Sant'Anna CA, Solé D, Nasipitz CK. Short stature in children with respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:187-92.
34. Kerrebijn KF, Dekroon JPM. Effect on height of corticosteroid therapy in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1968;43:556-61.
35. Norman AP, Sanders S. Effect of corticotrophin on skeletal maturation and linear growth in six patients with severe asthma. *Lancet* 1969;1:287-9.
36. Dichtchehenian V. Córtex adrenal. In: Setian N, editor. *Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente*. São Paulo: Sarvier; 1989.
37. Dichtchehenian V. Fisiologia adrenal. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, editors. *Endocrinologia para o pediatra*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1998.
38. O'Byrne PM, Pedersen S. Measuring efficacy and safety of different inhaled corticosteroid preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(6 part 1):879-86.
39. Pedersen S, O'Byrne PM. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52(Suppl 39):1-34.
40. Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995;332:867-75.
41. Kelly W. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: part I. Pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Suppl part 2):S36-S51.
42. Toogood JH. Inhaled steroids. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, editors. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997;1597-617.
43. Toogood JK. Side effects of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:705-13.
44. Covar RA, Leung DYM, McCormick D, Steelman J, Zeitler P, Spahn JD. Risk factors associated with glucocorticoid-induced adverse effects in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:651-9.
45. Sorkness CA. Establishing a therapeutic index for the inhaled corticosteroids: part II. Comparisons of systemic activity and safety among different inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 part 2):S52-S64.
46. Shaw NJ, Fraser NC, Weller PH. Asthma treatment and growth. *Arch Dis Child* 1997;77:284-6.
47. Baxter JD. Mechanisms of glucocorticoid inhibition of growth. *Kidney Int* 1978;14:330-3.
48. Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:699-717.
49. O'Leary PC, McIntyre E, Feddema P, Lesouëf PN. Effect of asthma treatment on urinary growth hormone excretion in children. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:361-6.
50. Allen DB. Influence of inhaled corticosteroids on growth: a pediatric endocrinologist's perspective. *Acta Paediatr* 1998;87:123-9.
51. Allen DB. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide on growth in children with asthma. *Respir Med* 1998;92(Suppl B):37-45.
52. Valk IM, Langhout Chabloz AME, Smals AGH, Kloppenborg PWC, Cassorla FG, Schutte AST. Accurate measurements of the lower leg length and the ulnar length and its application in short-term growth measurement. *Growth* 1983;47:53-66.
53. Wolthers OD. Long – intermediate – and short-term growth studies in asthmatic children treated with inhaled glucocorticosteroids. *Eur Respir J* 1996;9:821-7.
54. Mackenzie C. Effects of inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4 part 2):S451-S455.
55. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ* 1991;303:163-5.
56. Wolthers OD, Pedersen S. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticosteroids. *Pediatrics* 1992;89:839-42.
57. Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1993;68:673-6.
58. Agertoft L, Pedersen S. Relationship between short-term lower leg growth and long-term statural growth in asthmatic children treated with budesonide. *Eur Respir J* 1996;6(Suppl 23):294S [abstract 1858].
59. Kovalhuk LCS, Rosário NA, Lacerda L, Gabardo, J. Avaliação do crescimento linear de crianças asmáticas em tratamento com glicocorticóides. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 1999;22:46-56.
60. Godfrey S, König P. Treatment of childhood asthma for 13 months and longer with beclomethasone dipropionate aerosol. *Arch Dis Child* 1974;49:591-6.
61. Kerrebijn KF. Beclomethasone dipropionate in long-term treatment of asthma in children. *J Pediatr* 1976;89:821-6.
62. Bhan GL, Gwynn CM, Smith JM. Growth and adrenal function of children on prolonged beclomethasone dipropionate treatment. *Lancet* 1980;1:96-7.
63. Nassif E, Weinberger M, Sherman B, Brown K. Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroids therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:518-29.
64. Brown DCP, Savacool AM, Letizia CM. A retrospective review of the effects of one year of triamcinolone acetone aerosol treatment on the growth patterns of asthmatic children. *Ann Allergy* 1989;63:47-51.
65. Ruiz RGG, Price JF. Growth and adrenal responsiveness in young asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:A625 [abstract].
66. 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.
67. Delacourt C, Chomienne F, Blic J, Paupe J, Scheinmann P. Preservation of growth velocity in asthmatic children treated with high doses of beclomethasone dipropionate (BDP). *Eur Respir J* 1991;4:593S [abstract 1427].
68. Ninan TK, Russel G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Arch Dis Child* 1992;67:703-5.
69. Merkus PJFM, van Essen-Zandvliet EEM, Duiverman EJ, van Howelingen HC, Kerrebijn KF, Quanjer PH. Long-term effect of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993;91:121-6.
70. Volovitz B, Amir Y, 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.
71. 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.
72. Inoue I, Doi S, Takamatsu I, Murayama N, Kameda M, Toyoshima K. Effects of long-term treatment with inhaled beclomethasone dipropionate on growth of asthmatic children. *Eur Respir J* 1996;6(Suppl 23):295S [abstract 1863].
73. 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.

74. 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.
75. Chang KC, Miklich DR, Barwise G, Chai H, Miles-Lawrence R. Linear growth of chronic asthmatic children: the effects of the disease and various forms of steroid therapy. *Clin Allergy* 1982;12:369-78.
76. Littlewood JM, Johnson AW, Edwards PA, Littlewood AE. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1988;1:115-6.
77. Wales JKH, Barnes ND, Swift PGF. Growth retardation in children on steroids for asthma [letter]. *Lancet* 1991;338:1535.
78. 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.
79. Thomas BC, Stanhope R, Grant. Impaired growth in children with asthma during treatment with conventional doses of inhaled corticosteroids. *Acta Paediatr* 1994;83:196-9.
80. Doull IJ, 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.
81. 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.
82. Doull IJ, Campbell MJ, Holgate ST. Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 1998;78:172-3.
83. 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.
84. Antonio MAGM. Avaliação do crescimento linear de crianças e adolescentes com asma atópica [doutorado]. Campinas, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2000.
85. 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.
86. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000;106:E8.
87. Allen DB, Mullen ML, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:967-76.
88. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy – A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
89. Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001282.
90. Inoue I, Doi S, Takamatsu I, Murayama N, Kameda M, Toyoshima K. Effects of long-term treatment with inhaled beclomethasone dipropionate on growth of asthmatic children. *J Asthma* 1999;36:59-164.
91. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.
92. Norjavaara E, Verdier MG, Lindmark B. Reduced height in Swedish men with asthma at the age of conscription for military service. *J Pediatr* 2000;137:25-9.
93. Norjavaara E, Verdier MG, Lindmark B. Adult height in women with childhood asthma – A population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:121-5.
94. Menezes AMB, Santos IS. Curso de epidemiologia básica para pneumologistas. 3ª parte – Estudos de intervenção. *J Pneumol* 1999;25:285-6.
95. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:452-7.
96. Fortkamp E, Brown MA. Corticosteróides inalatórios e crescimento – Uma revisão. *J Pediatr (RJ)* 2000;76:263-74.
97. Ribeiro JD. Análise crítica do uso de corticoterapia por nebulização em crianças pequenas asmáticas [respostas ao leitor]. *J Pediatr (RJ)* 2000;76(4).
98. 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;155:1248-54.