

Artigo de Revisão

Corticóide inalatório: efeitos no crescimento e na supressão adrenal* Inhaled corticosteroids: effects on growth and adrenal suppression

ELISETE E. AREND¹, GILBERTO BUENO FISCHER², HELENA MOCELIN², LÍDIA MEDEIROS³

RESUMO

Este artigo é uma revisão da literatura médica sobre os corticosteróides inalatórios e seus efeitos no crescimento e na supressão adrenal em crianças e adolescentes. Utilizaram-se o *Medline* e artigos publicados em jornais científicos nacionais e internacionais, principalmente nos últimos cinco anos, para a revisão da literatura. Há controvérsias acerca dos efeitos colaterais dos corticóides inalatórios. Nos 21 estudos sobre crescimento e uso de corticóides inalatórios, notou-se que houve diferença significativa no primeiro ano (retardo de 1 a 1,5 cm) quando se utilizou principalmente beclometasona e budesonida inalatórias, mas não se verificou diferença na altura final adulta quando estudos de mais longa duração foram conduzidos, fazendo-se relação com a altura dos pais. Entretanto, em dez artigos sobre uso de corticóide inalatório e supressão adrenal, foram relatadas hipoglicemia, parada de ganho de peso e altura, e alterações nos exames de cortisol sérico matinal e urinário de 24 h, principalmente com uso de doses altas de corticóide inalatório. Corticóides inalatórios podem diminuir o crescimento no primeiro ano de uso, mas não a altura final adulta. São necessárias mais pesquisas com longo tempo de acompanhamento de crianças em uso de corticóide inalatório para se avaliar o impacto sobre o crescimento final. Monitorar a altura é uma medida para se avaliar eficácia e segurança no uso de corticóide inalatório em crianças. Exames que avaliam o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal e a insuficiência adrenal devem ser correlacionados com sintomas clínicos ou efeitos colaterais.

Descritores: Corticosteróides/uso terapêutico; Administração; por inalação; Corticosteróides/efeitos adversos; Estatura/efeitos de drogas; Asma/quimioterapia; Asma/prevenção & controle; Corticotropina/uso diagnóstico; Beclometasona/uso terapêutico; Budesonida/uso terapêutico; Hidrocortisona/uso terapêutico; Testes de função adreno-hipofisária

ABSTRACT

This is a review of the medical literature regarding inhaled corticosteroids and their effects on growth and adrenal suppression in children and adolescents. A review of the literature, principally that published over the last five years, was conducted using Medline and searching indexes of articles published in national and international scientific journals. There is considerable controversy regarding the side effects of inhaled corticosteroids. In 21 studies evaluating the effect that inhaled corticosteroids have on growth, a statistically significant reduction (growth retarded by 1-1.5 cm) was observed within the first year of treatment with Beclomethasone or Budesonide inhalers. However, in studies of longer duration, no significant difference was found between final adult height and adult height of the parents. However, in ten studies of the use of inhaled corticosteroids and their effect on adrenal suppression, hypoglycemia and arrested development (no height or weight gains), as well as changes in morning serum levels and 24-h urinary levels of cortisol, were reported, especially when high doses of inhaled corticosteroids were used. Inhaled corticosteroids can reduce growth during the first year of use but do not affect adult height. However, further long-term studies are needed in order to determine the full impact of inhaled corticosteroids on final adult height. Height measures are a means of evaluating the safety and efficacy of the use of inhaled corticosteroids in children. Tests that evaluate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and adrenal insufficiency should be correlated with clinical symptoms and side effects.

Keywords: Adrenal cortex hormones/therapeutic use; Administration, inhalation; Adrenal cortex hormones/adverse effects; Body height/drug effects; Asthma/drug therapy; Asthma/prevention & control; Corticotropin/diagnostic use; Beclomethasone/therapeutic use; Budesonide/therapeutic use; Hydrocortisone/therapeutic use; Pituitary-adrenal function tests

* Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

1. Mestranda em Pneumologia Pediátrica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Doutoranda em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

3. Doutoranda em Epidemiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Elisete E. Arend. Av. Nações Unidas, 2.390 sala 303, Novo Hamburgo - RS. CEP: 93320-020.

Tel.: 55 51 5941424. E-mail: elisette@hotmail.com

Recebido para publicação em 17/11/03. Aprovado, após revisão, em 20/4/04.

INTRODUÇÃO

Desde a emergência do conceito de asma como doença inflamatória crônica, há duas décadas, o uso de corticóide inalatório tem sido cada vez mais empregado, com sucesso, no manejo e prevenção de asma moderada e persistente.

O corticóide age na célula induzindo ou suprimindo diversos genes envolvidos na produção de citocinas, moléculas de adesão e receptores relevantes na inflamação. É usado no alívio rápido das crises e para melhora significativa da inflamação e função pulmonar, que ocorre em dias ou semanas, modificando a hiper-responsividade brônquica ao longo de vários meses.

Em um estudo⁽¹⁾ com 1.041 crianças, foram usados budesonida, nedocromil e placebo. Com a budesonida inalatória houve melhora da hiper-responsividade brônquica e melhor controle da asma: 43% menor taxa de hospitalização ($p = 0,04$), 45% menos idas à emergência ($p = 0,02$), 43% menos uso de prednisona ($p < 0,001$), menos uso de albuterol para alívio dos sintomas ($p < 0,001$), e menos sintomas ($p = 0,005$) e episódios livres de doença ($p = 0,01$).

Paralelamente aos benefícios persiste a dúvida se os corticosteróides inalatórios por tempo prolongado podem apresentar os mesmos efeitos colaterais que o uso sistêmico, especialmente se usados por mais de sete dias em altas doses, ou 30 dias em doses convencionais. Também não está estabelecido se sua retirada súbita provoca supressão do eixo hipotálamo-hipófise adrenal, com cessação da produção endógena do hormônio corticóide e involução da glândula adrenal, levando à presença de fácies cushingóide, alterações do crescimento, osteoporose,⁽³⁾ glaucoma, catarata subcapsular e hipoglicemia.

Na presente revisão da literatura o enfoque é o uso de corticóide inalatório afetando o crescimento e provocando supressão adrenal.

CRESCIMENTO E CORTICÓIDE INALATÓRIO

Há estudos mostrando que, no primeiro ano de uso, o corticóide inalatório, principalmente a beclometasona, pode diminuir o crescimento em 1,1 cm,⁽¹⁾ mas as alturas finais são semelhantes no final do período de acompanhamento (quatro a seis anos). Um estudo com acompanhamento de

crianças por 9,2 anos mostrou que elas atingiram a altura final adequada.⁽²⁾ A estatura é um indicador de saúde das crianças, fácil de obter, não invasivo e que pode servir para se avaliar a eficiência e segurança do uso de corticóide inalatório.

Devido à complexidade de fatores que podem estar envolvidos no crescimento, a discussão sobre os métodos avaliativos e a segurança do uso prolongado de corticóide inalatório permanece. Glicocorticóides são potentes inibidores de cada componente do eixo do crescimento incluindo o hormônio do crescimento, secreção e ação, fator 1 insulina - crescimento bioativo, síntese do colágeno e produção endógena.

Quando avaliamos crescimento devemos estar atentos às três fases do crescimento que recebem influências diversas:⁽³⁾ crescimento rápido até os três anos, dependente de fatores nutricionais; crescimento dos três anos até a puberdade, que é regulado pelo hormônio do crescimento e depois desacelera; crescimento puberal com aceleração combinada exercida pelo hormônio do crescimento e pela estimulação de hormônios sexuais, que declina com o fechamento hipofisário. O crescimento não ocorre a uma taxa constante. Pode haver intervalos de dois ou mais anos sem crescimento.

Reduções na velocidade do crescimento em um ano podem não ser acompanhadas de decréscimo no ano subsequente. Foi observado que o registro da velocidade num período de três anos explica 34% da variação da estatura final, enquanto que a velocidade de crescimento da perna (knemometria) em um mês não explica virtualmente nada em relação à variação da estatura anual.⁽⁴⁾

Há redução da taxa de velocidade de crescimento antes da puberdade, a qual deve ser considerada para que não se atribua ao corticóide inalatório esse fenômeno fisiológico.

Foi visto também que a asma pode atrasar o crescimento em 0,9 cm por ano e pode estar relacionada a um atraso no surgimento da puberdade, como ocorre em outras doenças crônicas. A frequência dos sintomas e a perda do bom controle da asma têm efeitos na taxa de crescimento e podem ser fatores de confusão nos estudos do crescimento.

Quanto às medidas de avaliação do crescimento, utiliza-se a knemometria,⁽³⁾ técnica sensível para medir o crescimento da perna a curto prazo, a fim de se comparar os efeitos de diferentes corticóides

nas crianças.

Outros estudos mostraram que se pode exagerar o efeito do retardo do crescimento por esteróides exógenos.⁽⁴⁾ A estatura é reduzida em 1 cm no mesmo dia pela compressão de cartilagens articulares ao suportar o peso do corpo, e uma hora de descanso pode aumentar em 2 mm a taxa de crescimento que corresponde à média mensal de crescimento da perna. Isto gera erros na avaliação de crescimento em longo prazo.⁽³⁾

A altura final observada em relação à altura final esperada constitui o único resultado confiável na medida do crescimento humano, guardadas as diferenças de gênero e altura média dos pais. Logo, o acompanhamento da altura pelo método do estadiômetro por mais de um ano seria o melhor método para se detectar o efeito dos corticóides inalatórios no crescimento.⁽³⁾

SUPRESSÃO ADRENAL

Medidas de cortisol basal sérico e de cortisol urinário de 24 h e seus metabólitos são medidas que traduzem se poderá haver efeitos sistêmicos causados pelo corticóide inalatório. Observou-se que mesmo na presença de níveis alterados de cortisol e seus metabólitos pode não haver repercussão clínica.⁽⁵⁾

Para se detectar se há involução da glândula adrenal por supressão do eixo hipotálamo-hipófise adrenal, teriam que ser feitos testes com hormônio adrenocorticotrófico, utilizando-se microdoses de 0,5 mcg e analisando-se as respostas séricas do cortisol após o estímulo.

Se o cortisol plasmático matinal for menor que 10 mcg/dl, a avaliação endocrinológica deve ser feita, pois pode haver necessidade do uso de hidrocortisona em cirurgias ou doenças graves⁽³⁾.

FATORES QUE INFLUENCIAM A ABSORÇÃO SISTÊMICA

A concentração sistêmica do corticóide inalatório é a soma do que é absorvido topicamente pelo pulmão e pela boca e tubo digestivo, considerando-se a inativação hepática.

Quando é usado o *spray*, somente 10% distribui-se topicamente no pulmão, e 80% na orofaringe. Com o uso de espaçadores, 20% vão para as vias aéreas e 70% a 80% para a orofaringe.

Com o dispositivo *Turbohaler*, 40% vão para a orofaringe e maior porção é absorvida topicamente no pulmão, o que aumenta a eficácia do corticóide e pode diminuir a absorção sistêmica.

A fluticasona tem a menor percentagem ativa de droga disponível após a inativação hepática (< 1%), enquanto que a triancinolona tem 10%, a budesonida 21% e a beclometasona 41%. A beclometasona pode ter, portanto, mais efeito sistêmico e efeitos colaterais. A indústria farmacológica tem se preocupado em aumentar a potência tópica, a fim de diminuir a absorção sistêmica, de forma a haver menos efeitos colaterais. Apresentam-se em ordem decrescente quanto à potência: fluti-casona, budesonida, beclometasona, triancinolona e flunisolida.

O propelente hidrofluoroalcano deve ser usado no *spray*, ao invés do clorofluorocarbono, pois este último prejudica a camada de ozônio da atmosfera.

Quanto à gravidade da doença, considera-se que na asma moderada as vias aéreas estão mais permeáveis e a deposição e absorção da droga podem ser maiores, bem como seus efeitos adversos, em comparação com a asma grave.

Os corticóides lipofílicos, como a fluticasona, são mais facilmente distribuídos sistemicamente e, portanto, menores doses devem ser usadas.

No quadro 1 são apresentados 21 estudos acerca da relação entre corticóide inalatório e crescimento, e dez estudos com enfoque na supressão adrenal.

Foi feita uma análise crítica dos artigos conforme o Centro de Medicina em Evidências Oxford.⁽⁶⁾ (*) Nível de Evidência, (+) Grau de recomendação. A 1a, 1b, 1c - Excelentes níveis de Evidência. Recomenda a conduta de forma ampla. B (2a, 2b, 2c) ou nível I - Evidências que recomendam a ação. A conclusão é que há benefício e existem evidências razoáveis para a ação. C 4 ou 2 ou 3 - Mínimas evidências na análise dos desfechos, os benefícios e os danos não justificam a generalização da conduta. D 5 - Estudo inconclusivo ou opinião de *expert*. As metanálises foram classificadas segundo o Quorum.⁽⁷⁾

Em onze estudos não se observou diferença significativa com relação ao crescimento, enquanto que em dez estudos houve diferença, principalmente no primeiro ano de seguimento (1 a 1,5 cm). Esta diferença não foi verificada quando os pacientes foram seguidos por vários anos ou até a idade adequada adulta,

Quadro 1 - Características dos artigos consultados

Estudo e Análise crítica(*)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Childhood Asthma Management Program Research Group(2000) ⁽¹⁾	Estudo multicêntrico randomizado 3 grupos: budesonida, nedocromil e placebo Acompanhamento de 4 a 6 anos	1.041 crianças 5 a 12 anos	Budesonida 400 mcg em média	Grupo budesonida inalatório com 1,1cm menos que placebo dentro do 1º ano (p=0,005). Todos os grupos com crescimento semelhante no final do período.
Agetoft, Pedersen, 2000 ⁽²⁾	Estudo prospectivo randomizado controlado Acompanhamento de 9,2 anos	211 crianças 3 a 13 anos	Budesonida 412 mcg/dia em média (110 a 877)	Altura adulta dependeu significativamente p<0,001 da altura da criança antes do tratamento com budesonida. Mesmo que as taxas de crescimento eram diminuídas nos primeiros anos no grupo budesonida, estas alterações não foram significativas quando associadas com altura adulta.
Benedictis <i>et al.</i> 2001 ⁽⁸⁾	Estudo prospectivo multicêntrico randomizado duplo cego 52 semanas	343 crianças 4 a 11 anos	Beclometasona e fluticasona 200mcg/dia	Velocidade de crescimento do grupo fluticasona foi maior que o beclometasona (5,01 x 4,10cm/ano) diferença de 0,99cm (p<0,01), intervalo de confiança de 95%. Função pulmonar melhor no grupo fluticasona. Sem diferença no cortisol sérico basal, redução do cortisol urinário noturno no grupo beclometasona.
Visser <i>et al.</i> 1998 ⁽⁹⁾	Estudo não randomizado, aberto para knemometria	21 crianças asmáticas 6 a 10 anos	Fluticasona 200 mcg/dia	Não houve supressão significativa na velocidade de crescimento da perna em crianças asmáticas observadas por seis semanas.
Rao <i>et al.</i> 1999 ⁽¹⁰⁾	Estudo prospectivo randomizado duplo cego placebo controlado	23 crianças 5 a 10 anos	Beclometasona 400 mcg/dia e fluticasona 200mcg/ dia por 20 meses	Cortisol sérico diminuído no grupo beclometasona, não no fluticasona. Mais lento crescimento no grupo beclometasona.
Sharek <i>et al.</i> 2000 ⁽¹¹⁾ Quorum: Excelente nível	Metanálise 1966 a 1998 simples ou duplo cego	Crianças de 0 a 18 anos	Beclometasona fluticasona, x sem o uso de corticóide inalado por no mínimo 3 meses	Beclometasona (3 estudos, 450 crianças): diminui velocidade de crescimento 1,51 cm em 1 ano. Grupo fluticasona (1 estudo, 183 crianças), diminui a velocidade de crescimento 0,43 cm/ano. Efeitos dos esteróides inalatórios quando por mais de 54 semanas ou no final da altura adulta são desconhecidos.
Skoner <i>et al.</i> 2000 ⁽¹²⁾	3 estudos abertos, 52 semanas, comparativos, multicêntrico, 12 semanas duplo cego controlado	670 crianças, 6 meses a 8 anos	Budesonida nebulizado 0,5 mg, 1 ou 2 vezes por dia	No grupo budesonida houve decréscimo no crescimento comparado com pacientes não previamente tratados com corticóide e terapia sem uso de corticóide inalatório (diferença significativa). Em pacientes com asma severa e prévia exposição a glicocorticóide, não havia diferença entre o grupo budesonida e tratamento convencional com respeito a diferença de altura, velocidade de crescimento e idade óssea. São necessários tratamentos de longa duração (2 anos ou mais) e de altura adulta alcançada para esclarecer.
Allen <i>et al.</i> 1998 ⁽¹³⁾	Estudo prospectivo, duplo cego, pareado, multicêntrico randomizado placebo controlado	325 pré-púberes, 4 a 11 anos (meninos) 4 a 9 anos (meninas)	Grupos fluticasona mcg/dia e placebo	Não houve diferença significativa (p=0,3) 100 mcg/dia, grupo fluticasona 200 nas medidas de altura, velocidade de crescimento e idade óssea.

Estudo e Análise crítica(*)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Shapiro <i>et al.</i> 1998 ⁽¹⁴⁾	Estudo randomizado duplo cego placebo controlado multicêntrico	178 crianças 4 a 8 anos	Inalação de 0,25 – 0,5 e 1 mg budesonida, 2 vezes por dia com nebulizador e sistema de ar comprimido	Nebulizações com budesonida foram superiores ao placebo em melhorar sintomas asmáticos, reduzir o uso de medicação para crise e aumentar o <i>peakflow</i> matinal. Altura e pesos observados nos 12 meses de tratamento foram semelhantes sem diferença nas medidas de cortisol basal e após estímulo com hormônio a adrenocorticotrófico após 12 meses de tratamento comparados com placebo. Apenas 1 paciente apresentou resposta de cortisol anormal após 1 ano de tratamento com alta dose de budesonida.
Efthimiou & Barnes 1998 ⁽¹⁵⁾	Revisão de dados retrospectivos e prospectivos	1.240 pacientes 11 estudos	Corticóide inalatório	Doses de corticóide inalatório <400 mcg/dia em crianças não têm efeito significativo em ossos e crescimento na maioria dos asmáticos.
Verbeme <i>et al.</i> 1997 ⁽¹⁶⁾	Estudo randomizado duplo cego controlado por 54 semanas	67 crianças 6 a 16 anos	Salmeterol e beclometasona por 6 semanas	FEV ₁ aumentou no grupo beclometasona mais do que salmeterol de forma significativa e o crescimento foi menor (1,4 cm) no grupo beclometasona comparado com o grupo salmeterol (p=0,001).
Simons <i>et al.</i> 1997 ⁽¹⁷⁾	Estudo randomizado, duplo cego, pareado, 1 ano	141 crianças (9,3 ± 2,4 anos)	Comparou beclometasona 400 mcg/dia com salmeterol 100 mcg/dia e placebo	Beclometasona foi mais efetivo em reduzir hiper-responsividade brônquica e sintomas na asma e não associado com diminuição do crescimento linear: crescimento foi 3,96 cm/ano no grupo beclometasona x (p=0,004) 5,40 cm/ano no grupo salmeterol x 5,04 no grupo placebo (p=0,018) em 1 ano de estudo mas não significativo efeito no estudo da altura final (p=0,22)
Silverstein <i>et al.</i> 1997 ⁽¹⁸⁾	Estudo retrospectivo de corticóide em cidade de Rochester para comparar altura adulta com semelhantes asmáticos, com corticóide e sem corticóide com não asmáticos semelhantes.	778 crianças 153 com asma	Glicocorticóides inalatórios e orais	A altura adulta dos pacientes com asma ajustados pela altura dos pais não foi diferente estatisticamente quando comparada com a altura dos não asmáticos. A altura adulta de asmáticos usando corticóides não era diferente significativamente dos que não usavam corticóide.
Visser <i>et al.</i> 2001 ⁽¹⁹⁾	Estudo randomizado duplo cego	6 a 10 anos	Fluticasona 1.000 mcg/dia diminuindo até 100 mcg/dia ou uso de dose constante de 200 mcg/dia por 1 ano	Não houve superioridade de efeitos clínicos. A altura não foi significativamente alterada nos dois estudos.
Doull <i>et al.</i> 1995 ⁽²⁰⁾	Estudo randomizado Duplo cego controlado com placebo por 7 meses	94 crianças 7 a 9 anos	400 mcg/dia de beclometasona	Ao final de 7 meses crianças com beclometasona cresceram menos que com placebo (2,66 x 3,66 – p<0,0001). Não houve efeito na alteração de produção do cortisol urinário.
Allen <i>et al.</i> 1994 ⁽²¹⁾ Quorum: Não preencheu critério de melhor evidência	Metanálise, efeito do corticóide inalatório e oral no crescimento	95 artigos	Beclometasona inalatório e prednisona oral	Prednisona oral é associada com altura final significativamente menor (21 artigos de 95). Beclometasona inalatória é significativamente associada a estatura normal. Sem evidências de beclometasona em altas doses ser associada com prejuízo de crescimento em longas terapias ou em asma grave.

Estudo e Análise crítica(*)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Price <i>et al.</i> 1997 ⁽²²⁾	Estudo multicêntrico randomizado por 1 ano	60 pacientes 4 a 10 anos	Fluticasona 100 mcg/dia e cromoglicato dissódico 20 mg 4 x dia	Sem diferença significativa na velocidade de crescimento nem nos níveis de cortisol livre de 24 h. Melhora de disfunção pulmonar (<i>peakflow</i> matinal) no grupo fluticasona.
Van Bever <i>et al.</i> 1999 ⁽²³⁾	Estudo de casos retrospectivo comparativo de asmáticos tratados com corticóide x não tratados com corticóide	85 pacientes 18 a 29 anos	Beclometasona e budesonida inalatórias	Altura adulta é a mesma nos adultos jovens tratados com corticóides inalatórios na infância e nos não tratados com corticóides. Houve diferença significativa entre os 2 grupos para altura adulta menos altura alvo sugerindo pequeno retardo de crescimento em pacientes que usaram corticóides, mas isto parece ser devido à gravidade da asma.
Doull <i>et al.</i> 1998 ⁽²⁴⁾	Estudo duplo cego randomizado placebo controlado por 7 meses e mais 4 de seguimento	52 crianças pré-púberes	Beclometasona 200mcg 2 x dia	Supressão do crescimento nas primeiras 6 semanas do início do tratamento foi significativa. Após as 19 semanas o crescimento foi igual ao dos não tratados.
Fitzgerald <i>et al.</i> 1998 ⁽²⁵⁾	Duplo cego randomizado, cruzado, 12 semanas de tratamento comparando um corticóide com outro	34 crianças 5 a 16 anos com asma persistente	Fluticasona 750mcg/dia e beclometasona 1500 mcg/dia	Fluticasona 750 é tão efetivo quanto beclometasona 1500. Velocidades de crescimento foram semelhantes. Decréscimos de função adrenal semelhantes mas isto pode ser devido aos esteróides usados previamente e à gravidade da doença.
Saha <i>et al.</i> 1997 ⁽²⁶⁾	Estudo retrospectivo comparativo, por 5 anos	201 crianças 1 a 11 anos	Beclometasona ou budesonida, média de 500mcg/m2	Maior diferença em decréscimos de crescimento no 1º ano de tratamento. Não foi dose dependente. Maior tempo de tratamento foi associado com menor crescimento. Quanto mais grave a doença, menor crescimento.
Thomas <i>et al.</i> 1994 ⁽²⁷⁾	Relato de 6 casos com parada de crescimento	6 pacientes 0,5 a 5,3 anos	Beclometasona 200 a 800 µg/dia	4 pacientes usaram dose maior de beclometasona (400 a 800 µg/dia). Em um dos pacientes houve supressão adrenal (usava beclometasona 300 µg/dia).
Dunlop <i>et al.</i> 2002 ⁽²⁸⁾	Relato de caso Crise hipoglicêmica	21 meses	Nebulização com budesonida: foi aumentada para 2 mg/dia com 16 meses após reduzida para 0,5 mg, e depois aumentada para 1 mg/dia	Insuficiência adrenal Crescimento caiu do percentil 22 para o 3.
Carrel <i>et al.</i> 1996 ⁽²⁹⁾	Relato de caso hipoglicemia	3,5 anos	Nebulização com triancinolona com corticóide oral alternado	Cortisol sérico baixo mostrando persistente supressão adrenal 5 meses após a crise.
Patel <i>et al.</i> 2001 ⁽³⁰⁾	Estudo de série de casos com insuficiência adrenal (8 casos) em tratamento com corticóide inalatório	4,5 a 10 anos	Havia 1 caso com dose maior da convencional de corticóide inalatório	Hipoglicemia, pouco peso e altura, cortisol sérico, resposta ao estímulo com hormônio adrenocorticotrófico metabólitos do cortisol urinário de 24 h alterados
Grebe <i>et al.</i> 1997 ⁽⁵⁾	Estudo controlado observacional, pareado	21 pacientes 16 anos ou mais	4 a 8 anos de tratamento com beclometasona	Cortisol urinário de 24 h (p<0,08), cortisol sérico e teste com tetracosactrina (p<0,05) são significativamente mais baixos que os controles. Medidas de função do eixo hipotálamo-pituitário estão inversamente relacionadas com doses de beclometasona. A significância da supressão do eixo como marcador dos efeitos dos corticóides permanece incerta

Estudo e Análise crítica(*)	Perfil do Estudo	Número de crianças / idade	Tratamento	Resultados do estudo
Yallouros <i>et al.</i> 1997 ⁽³¹⁾	Duplo cego randomizado (6 semanas e mais 6 semanas, cruzado) em asma grave	34 crianças grupo A: média 7,3 anos; grupo B: 8,8 anos	Grupo A usou fluticasona, Grupo B beclometasona em doses equipotentes	Fluticasona deu menos supressão adrenal que beclometasona em doses terapêuticas equivalentes.
Lipworth <i>et al.</i> 1997 ⁽³²⁾	Estudo randomizado, placebo controlado, duplo cego	8 escolares asmáticos média de 12,1 anos	Fluticasona ou budesonida 200mcg/dia ou 400mcg/dia, 4 dias	Nenhuma droga produziu supressão em cortisol urinário noturno comparado com placebo e não houve diferença entre as drogas.
Kannisto <i>et al.</i> 2000 ⁽³³⁾	Estudo randomizado	75 crianças de 9,5anos em média(entre 5,5 e 14,7)	30 crianças com fluticasona, 30 com budesonida 15 com cromoglicato	Teste de hormônio adrenocorticotrófico 0,5 mcg revelou leve supressão adrenal em 23% das crianças em uso de doses convencionais corticóide inalatório. Fluticasona causa menos supressão e retardo de crescimento em 1 ano que budesonida. Decréscimo de crescimento foi significativo No grupo budesonida, mas não nos outros grupos.
Broide <i>et al.</i> 1995 ⁽³⁴⁾	Estudo randomizado, controlado, teste de estímulo da adrenal com baixa dose de hormônio adrenocorticotrófico	46 pacientes 30 crianças de 5 a 14 anos, 16 adultos de 18 a 30 anos 33 controles: 15 crianças e 18 adultos	Beclometasona média de 482 ± 42 e budesonida 507 ± 628 por mais de 6 meses	No estudo com baixas doses de hormônio adrenocorticotrófico (0,5 mcg) para estimular a adrenal, ¼ dos pacientes tratados com corticóide inalatório em doses habituais, teve redução da resposta adrenal.
Zimmerman <i>et al.</i> 1998 ⁽³⁵⁾	Relato de casos	2 pacientes - 8 anos e 32 anos	Fluticasona 250 mcg/dia e 500 mcg/dia	Houve baixo nível de cortisol sérico com teste hormônio adrenocorticotrófico e diminuição de crescimento

ou quando o crescimento foi calculado com base na altura dos pais.

Nos nove estudos sobre supressão adrenal, houve alterações no cortisol urinário de 24 h, cortisol sérico matinal e no teste com hormônio adrenocorticotrófico para estimular a adrenal. Os pacientes apresentavam hipoglicemia, alterações de consciência, parada de crescimento e perda de peso, principalmente quando doses altas de corticóide inalatório eram usadas, embora em alguns estudos^(28,31-32) tenha havido alterações mesmo com doses convencionais. Os pesquisadores ressaltam que mais estudos são necessários para se verificar a significância destes exames com a correlação clínica. Chamam a atenção⁽³⁾ para que em pacientes com cortisol sérico de 10 mcg/dl deva haver acompanhamento endocrinológico, inclusive com a realização de teste com hormônio adrenocorticotrófico, para se detectar insuficiência adrenal.

CONCLUSÕES

Os autores concluem, após a revisão da literatura, que há diferença significativa na altura no primeiro ano em uso principalmente de beclometasona e budesonida inalatórias, não se verificando diferença na altura final adulta quando estudos de mais longa duração foram conduzidos ou quando se fez relação do crescimento com a altura dos pais. Entretanto, em dez artigos sobre casos de supressão adrenal foram relatadas hipoglicemia, parada de ganho de peso e altura e alterações nos exames de cortisol sérico matinal, principalmente com o uso de doses altas de corticóide inalatório. Corticóides inalatórios podem diminuir o crescimento no primeiro ano, mas não a altura final adulta.

Desta forma, para o uso de corticóide inalatório no tratamento da asma com eficácia e segurança, deverá ser selecionado aquele mais seguro e usa-

da uma dose efetiva mínima, com dose matinal quando uma vez por dia. Se o controle da asma se mostrar insatisfatório, deve-se associar um broncodilatador de longa duração ou antagonistas dos leucotrienos antes de se dobrar a dose do corticóide inalatório. Como estratégias associadas, deve-se informar a família quanto à importância de se reduzir fatores alérgicos e fumaça e recomendar a vacinação. É necessário investigar e tratar rinossinusites ou refluxo gastroesofágico e monitorar o crescimento em todas as doses de corticóides inalatórios utilizadas, bem como a visão e densidade óssea quando usadas doses mais altas. Finalmente, em casos de asma persistente, deve-se investigar se estão sendo usados outros corticóides tópicos (nasal ou dermatológico), para que se evite acúmulo de doses.

Esta revisão da literatura foi limitada por ter sido feita a pesquisa somente no banco de dados do *Medline*, na biblioteca Cochrane e nas referências de artigos. Entretanto, foram encontrados 32 estudos, sendo a grande maioria com nível de recomendação B. Apenas 12 estudos foram categorizados com nível de evidência C pelo Centro Oxford de Evidência.

Após a revisão destes artigos conclui-se que para se manter a eficácia dos corticóides inalatórios com segurança, as crianças devem ser acompanhadas com monitoração de altura. Se houver uso de altas doses ou diminuição do ritmo de crescimento, devem ser realizados exames para avaliar a função do eixo hipotálamo-hipófise adrenal para detectar e, se for o caso, tratar a insuficiência adrenal. São necessárias mais pesquisas por longo tempo de acompanhamento de crianças em uso de corticóide inalatório para se avaliar o seu impacto sobre o crescimento final. Monitorar a altura é uma medida para se avaliar a eficácia e segurança do uso de corticóide inalatório em crianças. A relação dos exames para se avaliar o eixo hipotalâmico-pituitário adrenal e insuficiência adrenal necessita de melhor elucidação quanto à correlação com sintomas clínicos ou efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

1. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med.* 2000;343(15):1054-63.
2. 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.
3. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33(3):208-20.
4. Fortkamp E, Brown M A. Corticosteróides inalatórios e crescimento. *J Pediatr.* 2000;76(4):263-74.
5. Grebe SK, Feek CM, Durhan JA, Kijakovic M, Cooke RR. Inhaled beclomethasone dipropionate suppresses the hypothalamo - pituitary - adrenal axis in a dose dependent manner. *Clin Endocrinol.* 1997;47(3):297-304.
6. Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford - Centre for Evidence Based Medicine. Background to EBM [text on the Internet]. [cited 2004 Oct 27]. Oxford: Institute of Health Science. Available from: <http://www.cebm.net/background.asp>
7. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
8. Benedictis FM, Teper A, Green R J, Boner AL, Williams L, Medley H. International Study Group. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(11):1248-54.
9. Visser MJ, Van Aalderen WM, Elliott BM, Odink RJ, Brand PL. Short term growth in asthmatic children using fluticasone propionate. *Chest.* 1998;113(3):584-6.
10. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J.* 1999;13(1):87-94.
11. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2000;106(1):E8.
12. Skoner DP, Szefer SJ, Welch M, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonida inhalation suspension for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(2 Pt 1):259-68.
13. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr.* 1998;132(3 Pt 1):472-7.
14. Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JA. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid dependent, persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(5):789-96.
15. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J.* 1998;11(5):1167-77.
16. Verberne AA, Frost C, Roorda R J, Laag H, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The Dutch pediatric asthma study group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(3 Pt 1):688-95.
17. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Dipropionate - Salmeterol xinafoate study group. *N Engl J Med.* 1997;337(23):1659-65.
18. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE, Petterson T, Zimmermann D, Li JT, et al. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy*

- Clin Immunol. 1997;99(4):466-74.
19. Visser MJ, Postma DS, Arends LR, Vries TW, Duiverman EJ, Brand PL. One year treatment with different dosing schedules of fluticasone propionate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(11):2073-7.
 20. 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(6):1715-9.
 21. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93(6):967-76.
 22. Price JF, Russell G, Hindmarsch PC, Weller P, Heaf DP, Williams J. Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1997;24(3):178-86.
 23. Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N, Weyler JJ, Du Caju MV. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr Pulmonol.* 1999;27(6):369-75.
 24. Doull IJ, Campbell MJ, Holgate ST. Duration of growth suppressive effects of regular inhaler corticosteroids. *Arch Dis Child.* 1998;78(2):172-3.
 25. Fitzgerald D, Van Asperen P, Mellis C, Honner M, Smith L, Ambler G. Fluticasone propionate 750mcg/day versus beclomethasone dipropionate 1500mcg/day: comparison of efficacy and adrenal function in paediatric asthma. *Thorax.* 1998; 53(8):656-61.
 26. Saha MT, Laippala P, Lenko HL. Growth of asthmatic children is slower during than before treatment with inhaled glucocorticoids. *Acta Paediatr.* 1997;86(2):138-42.
 27. Thomas BC, Stanhope R, Grant DB. Impaired growth in children with asthma during treatment with conventional doses of inhaled corticosteroids. *Acta Paediatr.* 1994;83(2):196-9.
 28. Dunlop KA, Carson DJ, Shields MD. Hypoglycemia due to adrenal suppression secondary to high dose nebulized corticosteroid. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(1):85-6.
 29. Carrel AL, Somers S, Lemanske RF Jr, Allen DB. Hypoglycemia and cortisol deficiency associated with low dose corticosteroid therapy for asthma. *Pediatrics.* 1996;97(6 Pt 1):921-4. Erratum in: *Pediatrics.* 1996;98(4 Pt 1):672.
 30. Patel L, Wales JK, Kibirige MS, Massarano AA, Couriel JM, Clayton PE. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. *Arch Dis Child.* 2001;85(4):330-4.
 31. Yiallourous PK, Milner AD, Conway E, Honour JW. Adrenal function and high dose inhaled corticosteroids for asthma. *Arch Dis Child.* 1997;76(5):405-10.
 32. Lipworth BJ, Clark DJ, McFarlane LC. Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given via a large volume spacer to asthmatic school children. *Thorax.* 1997;52(8):686-9.
 33. 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.
 34. Broide J, Soferman R, Kivity S, Golander A, Dickstein G, Spierer Z, et al. Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(4):1243-6.
 35. Zimmermann B, Gold M, Wherrett D, Hanna AK. Adrenal suppression in two patients with asthma treated with low doses of the inhaled steroid fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(3):425-6.
 36. Zwaan CM, Odink RJ, Delemarre-van de Waal HA, Dankert-Roelse JE, Bokman JA. Acute adrenal insufficiency after discontinuation of inhaled corticosteroid therapy. *Lancet.* 1992;340(8830):1289-90.
 37. Landstra AM, Postma DS, Boezen HM, Van Aalderen WM. Role of serum cortisol levels in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(5):708-12.
 38. 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 Pt 2):S52-64.
 39. Skoner DP. Balancing safety and efficacy in pediatric asthma management. *Pediatrics.* 2002;109(2):381-91.
 40. Bisgaard H, Damkjaer Nielsen M, Andersen B, Andersen P, Foged N, Fuglsang G, et al. Adrenal function in a children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81(6):1088-95.
 41. Israel E, Banerger TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2001;345(13):941-7.
 42. Skoner DP. Outcome measures in childhood asthma. *Pediatrics.* 2002;109(2 Suppl):393-8.
 43. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs. late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest.* 1995;108(5):1228-34.
 44. Suissa S, Ernest P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Méd.* 2000;343(5):332-6.
 45. Chernick and Boat. Disorders of the respiratory tract in children, 6ª ed W B Saunders. 1998;688-730.
 46. The Cochrane Library [database on the Internet]. Issue 1, 2003 [cited 2004 Nov 2]. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bireme.br>