

Asma em menores de cinco anos: dificuldades no diagnóstico e na prescrição da corticoterapia inalatória*

Asthma in children under five years of age: problems in diagnosis and in inhaled corticosteroid treatment

MARIA JUSSARA FERNANDES FONTES, MARIA TERESA MOHALLEM FONSECA, PAULO AUGUSTO MOREIRA CAMARGOS, ALESSANDRA GAZIRE ALVES AFFONSO, GERALDA MAGELA COSTA CALAZANS

O objetivo deste trabalho foi fazer um levantamento bibliográfico focalizando as dificuldades para se diagnosticar a asma e se estabelecer o início da corticoterapia inalatória em menores de cinco anos. As fontes pesquisadas foram as bases de dados LILACS e MEDLINE, no período de 1991 a 2002, em português, espanhol e inglês. A asma, doença crônica mais comum na infância, apresenta o início dos sintomas nos primeiros anos de vida em grande percentagem dos casos. Na atualidade, não existem meios propedêuticos disponíveis rotineiramente que permitam estabelecer com certeza o diagnóstico em menores de cinco anos. De acordo com as manifestações clínicas, lactentes e pré-escolares podem demandar tratamento semelhante ao da asma desde que precedido por avaliação clínica criteriosa. Conclui-se que o diagnóstico da asma nos primeiros anos de vida é complexo e eminentemente clínico. A corticoterapia inalatória constitui recurso eficaz, mas exige ponderação dos riscos e benefícios.

The objective of this study was to review the literature, focusing on difficulties encountered in asthma diagnosis and in the establishment of initial inhaled corticosteroid treatment in children under five years of age. The search was limited to studies published between 1991 and 2002 in Portuguese, Spanish, or English and included in the LILACS and MEDLINE databases. Symptoms of asthma, the most common chronic childhood disease, typically appear in the first years of life. There are currently no diagnosis means of making a certain diagnosis of asthma in children under the age of five. Clinical manifestations, when present in toddlers and preschoolers, may require treatment such as that given for asthma, assuming that it is preceded by a critical evaluation. We can conclude that diagnosis of asthma in the first years of life is complex and predominantly clinical. Inhaled corticosteroid treatment is an effective tool, although its risks and benefits must be carefully evaluated.

J Bras Pneumol 2005; 31(3): 244-53

Descritores: Asma. Corticosteróides. Lactente. Pré-escolar.

Key words: Asthma. Adrenal cortex hormones. Infant. Preschool.

INTRODUÇÃO

Estão bem estabelecidos na literatura o caráter inflamatório crônico da asma e o papel da corticoterapia inalatória (CI) em seu controle. Trata-se de entidade de elevada prevalência, cujas manifestações clínicas ocorrem precocemente. Em mais da metade dos casos observa-se o início dos sintomas nos primeiros anos de vida. Um estudo multicêntrico internacional mostrou que a prevalência mundial de asma varia de 2% a 30% na infância, ao

passo que em algumas cidades brasileiras que dele participaram, a prevalência variou de 21,3% a 27,2% na faixa etária de 6 a 7 anos⁽¹⁾. Por outro lado, o diagnóstico, nesse período da vida, é eminentemente clínico, pois não há meios propedêuticos, disponíveis rotineiramente, que permitam estabelecê-lo com certeza. Diante da elevada prevalência, identificar entre os lactentes e pré-escolares aqueles que desenvolverão asma possibilita intervenção precoce e constitui uma prioridade na saúde pública.

*Trabalho realizado no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG. Endereço para correspondência: Maria Jussara Fernandes Fontes. Avenida Alfredo Balena, 190 - sala 4061. CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG. Tel.: 55 31 3248.9733. E-mail: robertojus@uol.com.br; mariajussara@medicina.ufmg.br Recebido para publicação, em 6/10/03. Aprovado, após revisão, em 5/11/04.

Procurando contribuir para a abordagem clínica da asma nos primeiros anos de vida, foi realizada revisão da literatura sobre o diagnóstico e a CI em menores de cinco anos, contemplando, também, possíveis efeitos colaterais dessa terapêutica.

DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO DE ASMA EM MENORES DE CINCO ANOS

A asma é, atualmente, definida como doença inflamatória crônica das vias aéreas que, em indivíduos susceptíveis, causa episódios recorrentes de sibilos, dificuldade respiratória e tosse, principalmente à noite e no início da manhã. Os episódios são, usualmente, associados à obstrução variável e difusa do fluxo aéreo, geralmente reversível, espontaneamente ou após tratamento. Essa reversibilidade pode não ser completa. A inflamação também aumenta a reatividade brônquica a vários estímulos inespecíficos⁽²⁻⁴⁾.

O diagnóstico de asma no lactente e pré-escolar é complexo e constitui uma demanda constante. A literatura documenta que várias crianças que sibilam antes dos dois anos de vida não desenvolverão asma⁽⁵⁻⁷⁾ e que cerca de 40% das crianças sibilam pelo menos uma vez nos três primeiros anos de vida⁽⁸⁾. Portanto, o clínico frequentemente depara-se com duas condições que não são facilmente distinguíveis nos primeiros anos de vida – sibilâncias recorrente e persistente⁽⁹⁾. A dificuldade aumenta quando se considera a diversificação do espectro clínico da asma, consequência também dos múltiplos genes envolvidos na patogênese dessa doença^(10,11).

Definir asma em lactentes é uma preocupação antiga dos pediatras. Akasaka⁽¹²⁾, em 1983, publicou um sistema de escore com esse objetivo e muitas outras pesquisas têm trazido contribuições nesse sentido. No estudo de Martinez *et al.*⁽⁷⁾, dois terços da coorte apresentaram episódios repetidos de sibilância, com desaparecimento até os três anos de idade. A continuidade deste estudo permitiu demonstrar que, se os sintomas persistissem além dos três anos de idade, a chance de a criança ter o diagnóstico de asma era superior a 80%⁽¹³⁾.

Young *et al.*⁽¹⁴⁾ concluíram que a sibilância que começa ou persiste durante o segundo ano de vida é, usualmente, associada à anormalidade das vias aéreas, impondo como investigação a possibilidade forte de asma.

Apesar dos avanços na compreensão da doença, uma grande parte dos pneumologistas pediátricos ainda aceita a definição clínica de Tabachnik e Levison⁽⁵⁾, que considera como asma a recorrência de dispnéia e sibilância, por pelo menos três vezes antes do segundo ano de vida⁽¹⁵⁾.

O *Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma*⁽¹⁶⁾ relata que a imunopatologia da asma em crianças menores de três anos de idade precisa ser melhor estudada. Considera que a ocorrência de episódios repetidos de sibilância e/ou tosse persistente, nessa faixa etária, sugere fortemente o diagnóstico de asma, desde que outras doenças causadoras de sibilância tenham sido excluídas. Os quadros 1 e 2 mostram, respectivamente, exemplos de diagnósticos alternativos e achados que sugerem esses diagnósticos⁽¹⁷⁾.

O diagnóstico de asma pode ser atribuído a crianças ou lactentes que têm história de sibilância desencadeada por múltiplos fatores ou sintomas respiratórios graves e prolongados, após infecção viral; e a pacientes com evidência de atopia subjacente, comprovada história familiar de atopia/asma e exames laboratoriais positivos (aumento de IgE, de eosinófilos e de proteína sérica eosinofílica catiônica), desde que excluídas outras doenças respiratórias que levam à sibilância⁽¹⁸⁾. A questão,

QUADRO 1

Diagnóstico diferencial de asma brônquica

Anel vascular
 Apnéia obstrutiva do sono
 Bronquiectasias
 Bronquiolite
 Discinesia de laringe
 Disfunção de cordas vocais
 Doença respiratória crônica da prematuridade
 Fibrose cística
 Fístula traqueoesofágica
 Incoordenação da deglutição
 Infecções virais e bacterianas
 Insuficiência cardíaca
 Massas hipofaríngeas
 Massas mediastinais
 Obstrução alta das vias aéreas
 Refluxo gastroesofágico*
 Síndrome de Loeffler
 Síndrome de hiperventilação

*Diagnóstico comum no lactente, na maioria das vezes fisiológico, não requerendo qualquer terapêutica

entretanto, é polêmica. Por exemplo, enquanto o valor preditivo da história familiar para asma ocupa lugar de destaque, grande parte das crianças asmáticas não tem parentes com a doença⁽¹⁹⁾.

O diagnóstico é dificultado pela inexistência de testes suficientemente específicos e sensíveis, disponíveis, que definam com segurança se o lactente é asmático ou não. Por outro lado, a resposta à medicação antiinflamatória e broncodilatadora, quando usada em crianças ainda não sabidamente asmáticas com quadro de sibilância, pode levar ao controle dos sintomas⁽¹⁸⁾.

Outro aspecto a ser considerado é a presença precoce do processo inflamatório em crianças com sibilância recorrente, nas quais, mais tarde, será estabelecido o diagnóstico de asma⁽²⁰⁾. Portanto, é necessário que técnicas não invasivas, que permitam quantificar o processo inflamatório, sejam desenvolvidas, como a efetivação da dosagem de mediadores da inflamação das vias aéreas na urina, no sangue e nas secreções nasais⁽²¹⁾. A importância do lavado broncoalveolar, da concentração do óxido nítrico exalado e do exame do escarro é indiscutível. Entretanto, diante da dificuldade de aplicação rotineira dessas técnicas em crianças menores de cinco anos, elas não se mostram úteis para o diagnóstico.

PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS E O DIAGNÓSTICO DE ASMA

Strunk⁽²²⁾ associou o diagnóstico de asma em menores de três anos aos seguintes achados: início dos sintomas antes dos seis primeiros meses de vida; sintomas induzidos por exercícios físicos, choro ou riso; eczema; otite média recorrente; e história familiar de asma e de tabagismo materno. O autor analisou a relação custo/benefício da dosagem de cloretos no suor e do radiograma de tórax e concluiu que esses exames mostram-se particularmente úteis nessa faixa etária para auxiliar no estabelecimento do diagnóstico de asma.

Castro-Rodriguez *et al.*⁽²³⁾ mostraram que o diagnóstico de asma em crianças que sibilam nos três primeiros anos de vida pode ser estabelecido com razoável acurácia com parâmetros simples. Utilizaram dados clínicos e laboratoriais de crianças do estudo longitudinal desenvolvido em Tucson. A partir daí, estabeleceram dois índices, um mais e outro menos rigoroso, que permitiram identificar, entre as crianças sibilantes menores de três anos, aquelas com risco aumentado de permanecerem com sintomas entre seis e treze anos. Os fatores de maior risco foram a história parental de asma e o eczema, e os de menor risco, a

QUADRO 2

Achados sugestivos de diagnóstico alternativo à asma

História

Sibilância ou ventilação mecânica no período neonatal
Sibilância precoce associada com vômito ou regurgitação
Início súbito de tosse e engasgo
Diarréia crônica e/ou esteatorréia

Exame físico

Insuficiência de crescimento e desenvolvimento
Alterações cardiovasculares
Baqueteamento digital
Alteração focal de ausculta e sibilância unilateral

Ausência de resposta terapêutica

Refratariedade ao broncodilatador

Achado radiológico

Alterações radiológicas focais ou persistentes

eosinofilia periférica, a sibilância na ausência de resfriado e a rinite alérgica. É importante lembrar que o exame laboratorial utilizado – a contagem de eosinófilos no sangue periférico – é de simples execução e de maior sensibilidade e especificidade que a IgE sérica total. O índice de maior rigor considerou a presença de sibilância freqüente nos três primeiros anos de vida associada a um dos fatores de maior risco ou a dois de menor risco. Já o índice de menor rigor levou em conta a ocorrência de qualquer sibilância, no mesmo período, associada a dois fatores de menor risco. Os índices com maior e menor rigor indicam aumento de 4,3 a 9,8 vezes e de 2,6 a 5,5 vezes, respectivamente, no risco de desenvolver asma entre os seis e treze anos de idade. Concluiu-se que o índice rigoroso tem valor preditivo positivo aceitável, uma alta especificidade, enquanto que a sensibilidade é bastante baixa; inversamente, o índice menos rigoroso tem elevada sensibilidade, mas sua especificidade e valor preditivo positivo são menores. A decisão sobre qual dos índices deverá ser aplicado deve levar em conta a sensibilidade do índice, a eficácia e os efeitos colaterais da medida preventiva a ser recomendada.

Por seu turno, o III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma⁽²⁴⁾, ao focalizar o diagnóstico de asma no lactente, enfatizou a história prévia de hospitalização por bronquiolite ou sibilância grave e a ocorrência de, pelo menos, três episódios de sibilância durante os primeiros seis meses de vida. Destacou a história parental de asma, de dermatite atópica, de sibilância ou rinorréia não associada a resfriado, de eosinofilia periférica maior ou igual a 5% e pertencer ao sexo masculino.

DIFERENTES FENÓTIPOS EM CRIANÇAS QUE SIBILAM

Outro fator de relevância é a heterogeneidade da apresentação clínica da asma. No estudo de Martinez *et al.*⁽²⁵⁾, três fenótipos bem distintos foram estabelecidos: o sibilante transitório, o que inicia após os três anos de idade e o persistente.

A sibilância transitória foi relacionada ao diâmetro reduzido dos brônquios e desapareceu aos três anos de idade, como decorrência do crescimento das vias aéreas. Cabe ressaltar que as vias aéreas estreitadas podem ser mais facilmente obstruídas quando infectadas e apresentam o risco de sibilância aumentado em três a seis vezes no decorrer do primeiro ano de vida⁽²⁶⁾.

Já a sibilância que se iniciou após os três anos de idade apresentou associação com asma materna, sexo masculino e episódios de rinite no primeiro ano de vida.

No sibilante persistente os sintomas não desapareceram aos três anos de idade e as medidas iniciais da função pulmonar (FP) mostraram-se cerca de 50% maiores, quando comparadas com os sibilantes transitórios. Entretanto, nesse grupo foi observada uma redução na FP aos seis anos de idade. Fato semelhante foi verificado em crianças que iniciaram sibilância mais tarde e que se tornaram sensibilizadas a aeroalérgenos.

ASMA E ATOPIA

Na coorte estudada por Martinez *et al.*⁽²⁵⁾, a prevalência da atopia foi significativamente maior nos sibilantes persistentes e naqueles que iniciaram esse sintoma após os três anos, quando comparados com os que nunca sibilaram. A gravidade foi maior entre os atópicos.

Nos sibilantes persistentes foram encontrados, aos nove meses de idade, elevados níveis de IgE, o que sugere uma forma de sensibilização mediada pela IgE. Os autores sugerem que tais níveis podem ser associados a inflamação brônquica crônica, a hiper-responsividade brônquica persistente e ao desenvolvimento anormal da FP. Cabe ressaltar que a determinação de IgE específica contra antígenos, visando ao diagnóstico de atopia, é totalmente desnecessária no primeiro ano de vida.

Segundo Ribeiro⁽²⁷⁾, o fator mais freqüentemente associado à alta probabilidade de sibilância recidivante é a presença de atopia e, especificamente, de dermatite atópica. No entanto, mesmo entre os lactentes com dermatite atópica, somente 50% a 60% terão asma.

A EXPOSIÇÃO À FUMAÇA DE CIGARRO

O fumo materno durante a gravidez é um importante determinante da diminuição da FP detectada logo após o nascimento; são observadas vias aéreas menores em crianças de mães fumantes⁽²⁸⁾. Este fato pode explicar o grande elo entre a exposição à fumaça de cigarro no útero e o subsequente risco de doença do trato respiratório⁽²⁹⁾. Por outro lado, a exposição à fumaça de cigarro após o nascimento também apresenta associação significativa com sibilância transitória em menores de três anos. Ribeiro⁽²⁷⁾ relata que recém-nascidos com baixo peso para a idade gestacional e filhos de mães fumantes têm FP reduzida, que melhora com o crescimento pulmonar; o risco é proporcional ao tempo de exposição. Alterações na hiperreatividade brônquica são observadas principalmente durante as dez primeiras semanas de vida⁽²⁶⁾.

INFECÇÕES VIRAIS, SIBILÂNCIA E ASMA

Infecções viróticas do trato respiratório inferior - acometimento comum nos primeiros anos de vida - são capazes de induzir distúrbios temporários na FP, ocasionando hiperreatividade brônquica transitória em crianças normais⁽¹⁸⁾. A hiperreatividade pode resultar de diferentes mecanismos, como pelo aumento da permeabilidade a antígenos, pela diminuição da produção endógena de óxido nítrico, pela exposição de fibras nervosas colinérgicas, ou pela danificação de fatores broncodilatadores⁽²⁶⁾.

A persistência das alterações na FP pode variar amplamente, de um mês a um ano, principalmente na presença de alterações subjacentes preexistentes. Observa-se que a sibilância associada a vírus é incomum antes dos dois meses e que a freqüência declina após os dois anos de idade, não só em consequência de fatores imunológicos, mas também do aumento do tamanho do brônquio.

Mecanismos imunológicos podem atuar de modo antagônico, contribuindo para a gênese da sibilância associada a infecção viral. Por exemplo, a imunidade celular, ao mesmo tempo em que desempenha importante efeito protetor, pode levar a alterações permanentes. Enquanto a resposta celular intensificada é necessária para erradicar o vírus, paralelamente pode levar a danos nas vias aéreas, que podem permanecer mesmo após a erradicação do agente agressor. Está bem estabelecido que há associação entre resposta celular exagerada e doença pulmonar grave com sibilância. Por outro lado, o

leite humano pode conferir certo grau de proteção contra a sibilância, em particular a relacionada ao vírus respiratório sincicial (VRS). A neutralização da resposta linfoproliferativa ao VRS parece estar relacionada à IgA secretora e ao interferon alfa nele presentes⁽³⁰⁾. Entre os vírus relacionados à sibilância, o VRS é o encontrado mais freqüentemente⁽²⁶⁾.

Na atualidade, há evidências bem estabelecidas de que lactentes com bronquiolite causada pelo VRS têm um risco aumentado de permanecer com os sintomas respiratórios até a idade escolar. O determinante dessa situação não é bem entendido. Parece que fatores genéticos e ambientais definem o tipo e a intensidade da resposta imune à infecção aguda pelo VRS e estas repercutirão sobre os mecanismos de controle envolvidos no tônus muscular. Entre essas respostas está o mecanismo de defesa mediado por célula, que é estimulado quando o VRS infecta as células respiratórias epiteliais, incluindo macrófagos e monócitos produtores de citocinas e interleucinas⁽²⁸⁾.

Stein *et al.*⁽³¹⁾ encontraram associação entre infecção pelo VRS antes dos três anos de idade e um aumento significativo no risco de sibilância subsequente freqüente (OR: 4,3) e infreqüente (OR: 3,2), durante os dez primeiros anos de vida. Entretanto, esta associação não se mostrou significativa aos treze anos de idade, o que não foi verificado em crianças com história de alergia. Enquanto a sibilância provocada pelo VRS tendeu a diminuir com a idade, a sensibilização alérgica precoce, além de não regredir, tendeu a aumentar. Os autores ressaltaram que o aumento no diâmetro da via aérea pode diminuir a probabilidade de sibilância não associada a inflamação alérgica das vias aéreas. Por outro lado, as alterações no tônus da via aérea, observadas em crianças com história de infecção pelo VRS, tenderam a decrescer com a idade. Essas crianças apresentaram diminuição da responsividade brônquica à metacolina, na idade escolar. Resumindo, a sibilância em crianças não atópicas está freqüentemente relacionada a infecção viral, principalmente pelo VRS, enquanto que a sibilância em crianças atópicas é mediada pela IgE.

A mesma idéia é compartilhada por Ribeiro⁽²⁷⁾, segundo o qual nos lactentes sibilantes a maioria dos episódios de obstrução brônquica é de origem viral e, quando não há atopia associada, eles permanecem assintomáticos entre as exacerbações.

SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA PRECOCE E CONTROLE AMBIENTAL

Existe a hipótese de que o desenvolvimento da forma persistente seja dependente de genes e da ação de certos fatores ambientais na vida precoce. A identificação desses fatores permitiria estabelecer uma estratégia primária de prevenção, caso contrário contribuir-se-ia para o aumento da prevalência. Por outro lado, tem sido observado que determinadas exposições precoces, incluindo o convívio em creches ou com animais, diminuem o risco de asma persistente⁽³²⁾. Durante anos, a associação entre asma persistente e o desenvolvimento de anticorpos IgE como resposta a certos aeroalérgenos, por exemplo aos ácaros, sugeriu a hipótese de que o risco de asma estaria associado ao grau de exposição àqueles alérgenos na fase precoce da vida⁽³³⁾. Entretanto, estudos que determinaram a concentração de ácaro na poeira da casa de recém-nascidos não permitiram estabelecer uma relação causal entre este fator e o desenvolvimento de asma na idade escolar⁽³⁴⁾. Também não houve associação entre baixa concentração de ácaros e menor incidência de asma. Paradoxalmente, exposição aumentada a alérgenos de gatos e cães nos primeiros anos de vida tem sido associada a uma marcada diminuição no subsequente risco de asma⁽³⁵⁾. De fato, altos níveis de produtos microbianos têm sido encontrados no pó de casas com animais de estimação. Esses produtos estimulam respostas imunológicas que não envolvem as células Tipo 2 helper, o que é uma característica da asma persistente. A infecção protegeria, assim, o desenvolvimento posterior da atopia^(26,36). O papel da exposição a animais na doença alérgica necessita de maiores investigações.

Em suma, os fatores genéticos e ambientais influenciam a expressão e a progressão da asma e/ou atopia. Entre eles encontram-se a sensibilização precoce a aeroalérgenos, a prematuridade, o fumo materno durante a gravidez, a exposição a fumantes após o nascimento, a asma materna, o crescimento e o desenvolvimento do sistema respiratório e as infecções viróticas, como pelo VRS⁽²⁸⁾.

ASMA, UMA SÍNDROME CLÍNICA

De acordo com o *Global Initiative for Asthma - 1995*⁽²⁾, 50% a 80% das crianças asmáticas apresentam o início dos sintomas durante os primeiros anos de vida, fato ratificado por diversos autores^(37,38). Em conseqüência, uma percentagem considerável

dos asmáticos vai apresentar sibilos ainda como lactentes e requisitarão cuidados terapêuticos. Paralelamente, não há métodos disponíveis, de fácil utilização, com elevada sensibilidade e especificidade, que permitam diagnosticar conclusivamente a asma na criança menor de cinco anos. Por outro lado, o fato de o diagnóstico ser quase que exclusivamente clínico, com a observação de parâmetros simples, como propõe, entre outros, o trabalho de Castro-Rodriguez *et al.*⁽²³⁾, torna possível que ele seja realizado em unidades de saúde de qualquer complexidade, sem a utilização de tecnologia avançada. E o fato de numerosos agentes provocarem sibilância permite que a asma, em termos de sintomas, possa ser considerada uma síndrome clínica, que necessita ser abordada terapêuticamente de acordo com a gravidade das manifestações⁽³⁹⁾. Diante das dificuldades em se firmar o diagnóstico definitivo de asma em crianças menores de cinco anos, o *British Guidelines on Asthma Management*⁽⁴⁰⁾ considerou que é aceitável substituir o termo asma por doença sibilante.

QUANDO INICIAR A CORTICOTERAPIA INALATÓRIA? A NORMALIZAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR E A PREVENÇÃO DO REMODELAMENTO BRÔNQUICO

Tal como o diagnóstico, o momento de introdução da CI em lactentes é uma questão polêmica. Oswald *et al.*⁽⁴¹⁾ observaram que a FP na vida adulta tendeu a permanecer alterada nos pacientes com asma persistente e com sintomas frequentes, e a se normalizar naqueles pacientes com sibilância infrequente, associada a infecção viral.

Stein *et al.*⁽³¹⁾ mostraram uma diminuição estatisticamente significativa da FP em crianças com asma persistente aos seis anos de idade em relação ao grupo controle. Os autores admitiram que o déficit adquirido na FP poderia ser conseqüente à inflamação crônica das vias aéreas relacionada à alergia.

Sears *et al.*⁽³³⁾ observou déficit na FP em pacientes com asma persistente. Este déficit aumentou após o desenvolvimento dos primeiros sintomas. O autor argumentou ser plausível suspeitar que o crescimento rápido do pulmão no período pré-escolar possa ser particularmente susceptível aos efeitos da inflamação mais intensa que acompanha a asma persistente.

Em suma, a inflamação crônica pode acarretar remodelamento brônquico e redução do crescimento e da FP. Conseqüentemente, o uso tardio da CI teria

menor efeito sobre a melhora na FP e na hiperreatividade brônquica, quando comparado ao uso precoce. Trabalhos relacionam a resposta à CI com a época de início da terapêutica, sugerindo que sua instituição às primeiras manifestações clínicas levaria a melhores resultados, tendo em vista que o processo inflamatório está precocemente presente na asma⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. O início precoce da CI poderia reduzir a inflamação brônquica e, conseqüentemente, prevenir a forma mais grave da doença e a instalação de obstrução de caráter irreversível anos mais tarde. Agertoft e Pedersen⁽⁴³⁾ observaram que a FP foi melhor nas crianças que iniciaram a CI antes de completar dois anos do início dos sintomas ($p < 0,05$).

O grupo de pesquisa do *Childhood Asthma Management*⁽⁴⁶⁾ acompanhou 1.041 crianças entre cinco e doze anos de idade durante quatro a seis anos. Os pacientes receberam três tipos de tratamento de manutenção: placebo, budesonida e nedocromil. Observaram que o controle clínico e a melhora na hiperresponsividade brônquica, medida pelo teste de provocação pela metacolina, foram significativamente maiores nos pacientes tratados com a budesonida, vantagem que não se manteve após sua interrupção. O resultado sobre a responsividade à metacolina visto no grupo que recebeu a budesonida sugere que o efeito benéfico deste tratamento foi conseqüente a modificações no tônus da musculatura e na inflamação brônquica, e não na prevenção ou na resolução do remodelamento brônquico. Dois meses após o uso de budesonida ocorreu melhora do fluxo expiratório forçado no primeiro segundo pós-broncodilatador. Contudo, os valores médios deste parâmetro ao final do tratamento foram semelhantes aos obtidos no início do tratamento, como também no grupo placebo. Os autores concluíram que o tratamento contínuo com a budesonida em crianças com cinco anos ou mais de idade com asma leve ou moderada não apresentou efeito terapêutico em termos de FP. Levantam a hipótese de que pode ter havido uma deterioração irreversível na FP antes de se começar a terapêutica, tendo em vista que o tempo médio de doença ao se iniciar o tratamento foi de cinco anos.

Outros trabalhos são necessários para esclarecer o efeito da CI sobre a normalização da FP e sobre a prevenção nas modificações na estrutura da árvore brônquica no paciente asmático⁽⁴⁵⁾.

Entretanto, o efeito positivo da CI em relação ao controle das manifestações clínicas está bem

estabelecido. No Programa de Asma de Belo Horizonte⁽⁴⁷⁾, avaliou-se a frequência de hospitalização e de atendimentos de urgência em crianças com asma ou síndrome sibilante, antes e após receberem a CI. As ocorrências dessas variáveis, nos doze meses que antecederam a CI, foram os parâmetros de comparação. As 821 crianças que compuseram a amostra, menores de quinze anos, com idade média de 3,5 anos, receberam acompanhamento clínico durante, pelo menos, doze meses, depois de iniciada a CI (dipropionato de beclometasona). A hospitalização e os atendimentos em serviços de urgência mostraram uma redução de 75,8% e de 85%, respectivamente. Foi detectada redução estatisticamente significativa sobre a hospitalização ($p < 0,05$) e atendimentos na urgência ($p < 0,05$) em toda as faixas etárias, inclusive em menores de cinco anos, o que sugere o efeito benéfico da profilaxia também em lactentes e pré-escolares.

Sano *et al.*⁽⁴⁸⁾ registraram diminuição do tempo de hospitalização em 71 lactentes hospitalizados com exacerbação grave, em cujo tratamento foi adicionada a budesonida.

A CI, até meados da década de 1980, não era recomendada para lactentes e pré-escolares⁽⁴⁹⁾. Entretanto, sua eficácia tem sido documentada nessa faixa etária. A grande dificuldade continua sendo estabelecer, com segurança, o diagnóstico de asma persistente em crianças menores de três anos.

Na coorte estudada por Martinez *et al.*⁽¹⁷⁾, um terço das crianças apresentaram sibilância nos primeiros três anos e somente 40% persistiram com os sintomas. Price⁽⁴⁹⁾ comentou que se todas as crianças tivessem recebido CI nos três primeiros anos de vida, 60% teriam sido tratadas desnecessariamente e, por outro lado, a ausência de tratamento poderia representar, para o restante das crianças, a perda da oportunidade de se prevenir anormalidades na FP.

Evidências sugerem melhores resultados da CI quando o diagnóstico de asma é realizado precocemente, permitindo sua introdução nos primeiros dois anos de doença⁽⁴⁵⁾.

Para Landau⁽⁵⁰⁾ a CI deveria ser introduzida quando os sintomas ocorrerem com uma frequência maior do que uma a duas vezes por semana, ou quando houver mais do que duas crises ao mês.

Em nosso meio, Ribeiro⁽²⁷⁾ enumerou situações possíveis e doses para o uso da CI nos lactentes e pré-escolares: com base na gravidade dos sintomas - sintomas contínuos ou mais que duas vezes por semana, crises mais que duas vezes por mês, lactentes

que apresentam evento ameaçador à vida por insuficiência respiratória aguda grave e lactentes com FP anormal entre as crises (difícil de avaliar em nosso meio); com base em evidências de atopia - lactentes sibilantes atópicos moderados e graves; com base na evidência de sibilância recidivante após episódio de bronquiolite viral aguda - pacientes internados por insuficiência respiratória aguda, em unidade de tratamento intensivo, e que após a alta mantêm sibilância persistente. Com relação à prescrição da CI, sugere iniciar com altas doses nos casos de sibilância intensa e diminuir o mais rápido possível. Já nos lactentes com sibilância moderada, preconiza iniciar com baixas doses e retirar a medicação em no máximo três meses. Entretanto, a avaliação clínica é o principal parâmetro e, dependendo da resposta obtida, a dose deve ser mantida ou aumentada.

CORTICOTERAPIA INALATÓRIA NAS INFECÇÕES VIRÓTICAS

As infecções viróticas representam um aspecto que merece atenção especial. O benefício da corticoterapia inalatória ou oral no lactente com episódios recorrentes de sibilância não está claro e parece ser dependente da idade e da gravidade⁽⁵¹⁾. Para Taussig⁽⁸⁾, pacientes com quadro de sibilos recorrentes associados a infecções viróticas, mesmo sem o diagnóstico de certeza de asma, podem beneficiar-se de drogas antiinflamatórias inaladas. O uso intermitente de corticosteróide inalatório em altas doses, em pré-escolares com sibilância episódica desencadeada por infecções viróticas, tem sido associado a melhoras modestas^(52,53), enquanto que o uso contínuo se tem mostrado desprovido de efeito⁽⁵⁴⁾.

Svedmyr *et al.*⁽⁵⁵⁾ obtiveram melhor controle das exacerbações desencadeadas por infecções das vias respiratórias após tratamento com budesonida iniciada aos primeiros sintomas.

Connett *et al.*⁽⁵³⁾ obtiveram redução do tempo de sibilância ($p < 0,05$) ao usar budesonida em lactentes e pré-escolares com sibilância sistemática associada a infecções viróticas.

A CI tem sido estudada também no tratamento da bronquiolite causada pelo VRS. O estudo de Kajosaari *et al.*⁽⁵⁶⁾, que acompanhou pacientes hospitalizadas por bronquiolite pelo VRS, sugeriu que a CI prescrita durante e após a fase aguda produz efeito benéfico sobre a evolução e a sibilância recorrente.

Outro aspecto relevante é a hospitalização em menores de cinco anos. Wever-Hess *et al.*⁽⁵⁷⁾,

estudando 100 pacientes com possível diagnóstico de asma, observaram que o número de readmissões hospitalares foi maior na faixa etária entre zero e um ano do que entre dois e quatro anos ($p = 0,02$). Nas crianças menores de um ano de idade, 60% das reinternações ocorreram nos dois meses seguintes à primeira hospitalização e apresentaram uma tendência de associação positiva entre a CI e a redução de reinternações.

A revisão do *Global Initiative for Asthma - 2002*⁽¹⁰⁾ comenta que “os benefícios clínicos do uso de corticosteróides inalatórios ou sistêmicos para o broncoespasmo induzido por vírus permanece controverso. Alguns estudos não encontraram, durante a fase aguda de broncoespasmo induzido pelo vírus, benefícios clínicos a curto ou longo prazo com essa terapêutica em lactentes previamente saudáveis, embora existam também estudos com relato de melhoras”. Cita, ainda, que “a CI intermitente em altas doses representa estratégia parcialmente efetiva no tratamento de sibilância leve, episódica, induzida por vírus em crianças, mas não há evidência que autorize a manutenção da CI mesmo que em baixas doses para preveni-la”.

O momento ideal para a introdução da CI ainda é polêmico. Portanto, a indicação da CI em lactentes e pré-escolares deve ser antecedida por criteriosa avaliação clínica, que pondere os benefícios e os riscos. Sumarizando, a CI deve ser prescrita em crianças que apresentam exacerbações graves, hospitalizações, uso freqüente de β_2 -adrenérgicos, sintomas persistentes que levam ao comprometimento do crescimento e desenvolvimento, ou hiperinsuflação pulmonar entre as crises^(2,3,17,40). Seu uso no tratamento da bronquiolite e da exacerbação parece trazer resultados positivos.

RISCOS E BENEFÍCIOS DA CORTICOTERAPIA INALATÓRIA

A CI no tratamento da asma é efetiva e segura. Apesar dessa terapêutica permitir o depósito de doses minimizadas nos pulmões, é inevitável alguma absorção sistêmica. O risco de reações colaterais sistêmicas depende da potência do corticosteróide, do tipo de dispositivo inalatório utilizado, da idade do paciente, do tempo de tratamento e da dose utilizada, bem como de sua biodisponibilidade sistêmica^(58,59). O efeito cumulativo deve ser considerado quando for prescrita a corticoterapia inalatória e nasal.

Em relação às doses, estudos sugerem que doses inferiores a 400 mcg/dia de beclometasona ou similares não têm significância clínica⁽⁵⁰⁾. Para Pedersen⁽⁶⁰⁾, doses baixas, de 100 a 200 mcg/dia de corticóide inalado, mostram-se suficientes para se conseguir um controle clínico adequado em pacientes com asma leve e moderada. Parameswaran⁽⁴⁵⁾ sugere que a CI em crianças deve ser iniciada com doses entre 200 a 400 mcg/dia de budesonida ou equivalente e que a duração do tratamento é proporcional à duração dos sintomas. Em relação à manutenção, ressalta a importância de se procurar a menor dose que possibilite o controle clínico.

Algumas das regras mencionadas por Ribeiro⁽²⁷⁾ visando ao uso de CI em lactentes e pré-escolares são relatadas a seguir: usar a menor dose no menor tempo possível (Tabela 1); tentar não utilizar por mais de três meses nos lactentes graves; utilizar espaçadores valvulados tipo *aerochamber*; suspensões de corticosteróides inalatórios devem ser evitadas em nebulizadores ultrasônicos; ajustar firmemente a máscara à face para evitar névoa nos olhos; lavar o rosto com água e sabão após o uso e estimular as crianças maiores a enxaguar a boca com água e cuspir após o uso de CI.

EFEITOS COLATERAIS LOCAIS E SISTÊMICOS DA CI

Os efeitos adversos locais, raros na criança, incluem a candidíase oral e a disфонia, que podem ser reduzidos com a utilização de espaçadores e pelo hábito de se enxaguar a cavidade oral após sua administração.

Entre os efeitos sistêmicos, aqueles relacionados ao crescimento possuem estudos com resultados mais consistentes. Segundo o *Global Initiative for Asthma - 2002*⁽¹⁰⁾, não existem trabalhos mostrando relevância estatística e clínica de efeitos adversos no crescimento com o uso de doses de 100 a 200 mg/dia de CI. Alguns estudos têm demonstrado que crianças asmáticas tratadas com CI atingem a

TABELA 1

Doses com equipotência estimada de corticosteróide inalatório

Corticosteróide	Dose baixa (mcg/dia)	Dose média (mcg/dia)	Dose alta (mcg/dia)
Beclometasona	200-400	400-800	> 800
Budesonida	100-200	200-400	> 400
Fluticasona	100-200	200-400	> 400

Fonte: *Global Initiative for Asthma - 2002* (modificado)⁽¹⁰⁾

altura final esperada na vida adulta. Portanto, alterações na taxa de crescimento induzidas no primeiro ano de tratamento parecem ser temporárias⁽⁴⁶⁾. Por outro lado, é importante lembrar que a asma grave não controlada afeta de maneira adversa o crescimento e a altura.

Ribeiro⁽²⁷⁾ comenta o risco potencial da CI afetar o crescimento pulmonar, principalmente nos dois primeiros meses de vida, e o impacto da perda de fibras elásticas, na velhice, que deverá ser maior na população que utilizou precocemente a CI.

COMENTÁRIOS FINAIS

A importância da CI está bem estabelecida na asma persistente. Desde sua introdução, em 1973, tem-se revelado como a medicação que proporciona melhor controle desta entidade.

Outro aspecto relevante é a manifestação precoce da asma, superior a 50% nos primeiros anos de vida. O diagnóstico nesta faixa etária é eminentemente clínico e várias causas podem levar a sintomas semelhantes. Entretanto, sibilos no segundo ano de vida são fortemente sugestivos de asma. Os meios propedêuticos, não invasivos, que permitem estabelecer com certeza o diagnóstico de asma em lactentes e pré-escolares, encontram-se em desenvolvimento. Por outro lado, o fato de o diagnóstico ainda ser eminentemente clínico, não utilizando tecnologia avançada, torna possível sua efetivação em unidades de saúde sem qualquer complexidade. É importante ressaltar que a indicação da CI, principalmente em crianças menores de cinco anos de idade, precisa ser avaliada criteriosamente.

São necessários mais estudos procurando esclarecimentos entre o início da CI e o remodelamento brônquico - aspecto importante para o prognóstico da asma - e o seu uso na bronquiolite. Da mesma forma, são imperativos o monitoramento das crianças em uso prolongado dessa terapêutica e a determinação da dose mínima eficaz, tendo em vista os potenciais efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 1998; 12: 315-35.
- Global Initiative for Asthma - Global Strategy for Asthma Management and Prevention National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute, 1995. Publication Number 95-3659.
- Guidelines for the diagnosis and management of asthma, expert panel report 2-Clinical practice guidelines, NIH National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication Number 97-4051.
- II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 1998; 24(Suppl 4).
- Tabachnik E, Levison H. Infantile bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67:339-47.
- Sporik R, Holgate ST, Cogwell JJ. Natural history of asthma in childhood - a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1050-3.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonem M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
- Taussig LM, Holberg CJ, Wright AL. Prospective study of wheezing during the first 3 years of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 47: A375.
- Landau LI. Natural history of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1995; 11: 30-1.
- Global Initiative for Asthma - Global strategy for asthma management and prevention, National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute revised, 2002.
- Barnes KC. Evidence for common genetic elements in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 192-200.
- Akasaka T. Early diagnosis of wheezing infants. Scoring System to predict outcome: Bronchial asthma or bronchiolitis? *Acta Paediatr Jpn* 1983; 385-92.
- Dodge R, Martinez FD, Cline M, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 48-54.
- Young S, Arnott J, O'Keefe PT, Lesouef PN, Landau LI. The association between early lung function and wheezing during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J* 2000; 15: 151-7.
- De Blic J. Asthme du nourrisson: concepts actuels. *Arch Pediatr* 1999; 6: 205-10.
- Warner JO, Naspitz GJA, Cropp, GJA. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25:1-17.
- Fontes MJF, Rodrigues MEM, Moura JAR, Afonso AGA, Calazans GMC, Assis I, et al. Asma. In: Leão E, Correa EJ, Viana MB, Mota JAC, editores. *Pediatria Ambulatorial 4a.ed.* Belo Horizonte: Cooperativa Editora e de Cultura Médica, 2005. p.468-86.
- Taussig, LM. Wheezing in infancy: When is it asthma? *Pediatr Pulmonol* 1997; 16: 90-1.
- Bergmann RA. Whole population or high-risk group? Childhood asthma. *Eur Respir J* 1998; (Suppl):279s-12s.
- Chedevergne F, Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. The role of inflammation in childhood asthma. *Arch Dis Child* 2000; 82 (Suppl): ii6-ii9.
- Scheinmann P, Pedersen, Warner JO, de Blic J. Methods for assessment of airways inflammation: *Pediatrics* 1998; 11(Suppl): 53s-8s.
- Strunk RC. Defining asthma in the preschool-aged child. *Pediatrics* 2002; 109: 357-61.
- Castro-Rodriguez JA, Holberg C, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-6.

24. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 2002; 28(Suppl 1).
25. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children 2002. *Pediatrics* 109 (Suppl 2): 362-7.
26. Balfour Lynn IM. Why do viruses make infants wheeze? *Arch Dis Child* 1996; 74: 251-9.
27. Ribeiro JD. Uso de corticóides inalatórios em lactentes. Resposta ao Leitor. *J Pediatr*, 2000.
28. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(Suppl 2):S76-82.
29. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD. Lung function, pre and post natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 47:811-17.
30. Wright AI, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM, Group Health Medical Associates. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *BMJ* 1989; 299: 946-9.
31. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-5.
32. Martinez FD. Toward asthma prevention—does all that really matters happen before we learn to read? *N Engl J Med* 2003; 349: 1473-5.
33. Sears MR, Greene JM, Willan AR. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414-22.
34. Lau S, Illi S, Sommerfeld C. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000; 356: 1392-7.
35. Remes St, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:509-15.
36. Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; 354 (Suppl 2): S11-12-5.
37. Camelo-Nunes IC, Solé D, Naspitz CK. Fatores de risco e evolução clínica da asma em crianças. *J Pediatr* 1997; 73: 151-60.
38. Lasmar LMLB, Fontes MJF, Guerra HL, Jentzch NS. Perfil da Assistência Pública à criança e ao adolescente asmáticos. *Rev Med Minas Gerais*. 2000; 10: 208-12.
39. Ann J. Woolcock Definitions and clinical classification. In: Barnes PJ, Left AR, Grunstein MM, Woolcock AJ, editors. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. Vol. 1, p. 27-32.
40. British Guidelines on Asthma Management 1995 Review and position statement. *Thorax* 1997; 52 (Suppl): S1-S20.
41. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Bowes G, et al. Childhood asthma and lung function in mild adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 14-20.
42. Pedersen S. Pharmacological interventions childhood asthma. *Eur Respir J* 1998; 27(Suppl): 40S-45S.
43. 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.
44. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early versus late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1228-34.
45. Parameswaran K. Inhaled corticosteroids for asthma: common clinical quandaries. *J Asthma* 2003; 40: 107-18.
46. The Childhood Asthma Management Program Reseach Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-63.
47. Fontes MJF. Síndrome sibilante e asma: proposta de tratamento em crianças e adolescentes através da parceria SUS/UFMG. [tese]. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2002.
48. Sano F, Cortez GK, Solé D, Naspitz CK. Inhaled budesonide for the treatment of acute wheezing and dyspnea in children up to 24 months old receiving intravenous hydrocortisone. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 699-703.
49. Price J. Asthma, growth and inhaled corticosteroids. *Respir Med* 1993; 87A(Suppl): 23-6.
50. Landau LI. Inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Pediatric Pulmonol* 1999; 27: 365-8.
51. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 512-6.
52. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in pre-school children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990; 65: 407-10.
53. Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993; 68: 85-8.
54. Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child* 1995; 72: 317-20.
55. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson, E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999; 88: 42-7.
56. Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 198-202.
57. Wever-Hess J, Hermans J, Kouwenberg JM, Duiverman EJ, Wever AMJ. Hospital admissions and readmissions for asthma in the age group 0-4 years. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:30-6.
58. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 208-20.
59. Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, Eber E, Summers QA, Lesouef PN. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatr Pulmonol*, 1997; 23: 212-6.
60. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 521-35.