

## INFLUÊNCIA DO CORTICOSTEROIDE NASAL NA ESTATURA E NO CORTISOL BASAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES EM TRATAMENTO DA ASMA

*The influence of nasal corticosteroids in the height and basal cortisol of children and teenagers under asthma's treatment*

Nulma Souto Jentzsch<sup>1</sup>, Alessandra Maciel Almeida<sup>1</sup>, Larissa Martins Silva<sup>1</sup>, Maria da Glória Rodrigues Machado<sup>1</sup>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A asma e a rinite alérgica são doenças relacionadas que cursam com hiperresponsividade da mucosa das vias aéreas a determinados alérgenos, causando inflamação. O tratamento de ambas envolve o uso de antiinflamatórios como os dos corticosteroides, sendo utilizada o corticosteroide inalatório (CI) no caso da asma e o corticosteroide nasal (CN) para a rinite. A duração do tratamento é via de regra prolongada e sempre há preocupação com efeitos adversos do uso prolongado das medicações. **OBJETIVOS:** Avaliar as variáveis estatura e níveis de cortisol plasmático basal em crianças e adolescentes classificados com asma persistente moderada, comparando as que utilizaram CI+CN às que usaram apenas CI. **MÉTODOS:** Estudo transversal realizado com 81 crianças, atendidas num serviço de pneumologia pediátrica de Belo Horizonte. As medidas de estatura e cortisol basal foram coletadas de prontuários e comparadas. Para descrever as variáveis qualitativas foram utilizadas frequências absolutas e relativas e as variáveis quantitativas foram descritas com médias e desvios padrão. **RESULTADOS:** A média da estatura do grupo CI (127,98± 21,72 cm) não diferiu significativamente do grupo CI+CN (128,97±21,32 cm;p=0,699). O nível do cortisol plasmático foi significativamente menor no grupo CI+CN (7,22 ± 3,71 mcg/dl) quando comparado com o grupo CI (10,05 ± 3,22 mcg/dl;p<0,001). **CONCLUSÕES:** Os níveis de cortisol são baixos em crianças e adolescentes asmáticos em uso de corticosteroide inalatório e há piora desses níveis quando há associação com corticosteroide inalatório. Adicionalmente, foi observado que a estatura não é influenciada pelo uso desses medicamentos.

**Palavras-chave:** Corticosteroides. Efeitos adversos. Asma. Rinite.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Asthma and allergic rhinitis are diseases that occur with hyperresponsiveness of the airway mucosa to certain allergens, causing an inflammatory process. Treatment involves the use corticosteroids. Inhaled corticosteroids (CI) is used in asthma and nasal corticosteroids (NC) for allergic rhinitis. The duration of treatment is usually prolonged and despite the good response to the treatment, there is a concern about the adverse effects of prolonged use of these drugs. **OBJECTIVES:** To evaluate the height and plasma cortisol levels in children and teenagers with moderate persistent asthma, comparing those using CI + NC to those using only CI. **METHODS:** A cross-sectional study was conducted with 81 children attending a pediatric pulmonology clinic in Belo Horizonte. Data were collected from medical records of children who had undergone the same treatment and analyzed the variables height and baseline levels of cortisol. To describe qualitative variables, absolute and relative frequencies were used and quantitative variables were described with averages and standard deviations. **RESULTS:** The mean height of the CI group (127.98 ± 21.72 cm) did not differ significantly from the CI + CN group (128.97 ± 21.32 cm,p=0,699). Plasma cortisol level was significantly lower in the CI + CN group (7.22 ± 3.71 mcg/dl) when compared to the CI group (10.05 ± 3.22 mcg/dl,p<0,001). **CONCLUSIONS:** Cortisol levels are low in asthmatic children and adolescents using inhaled corticosteroids and there is worsening of these levels when there is an association with inhaled corticosteroids. Additionally, it was observed that height is not influenced by the use of these medications.

**Keywords:** Corticosteroids. Adverse effects. Asthma. Rhinitis.

<sup>1</sup> Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMG, Belo Horizonte (MG), Brasil.

**Autor correspondente:** Nulma Souto Jentzsch - Rua Raul Pompéia, 64, sala 306, São Pedro, Belo Horizonte (MG), Brasil - Celular: 55 31 999741578 - E-mail: nulma@uai.com.br

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas de elevada prevalência mundial, devendo ser vista como um problema real de saúde pública. Segundo o *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC), a prevalência da asma em crianças (6-7 anos) e adolescentes (13-14 anos) no Brasil é de 24,3% (16,5 a 31,2%) e 19% (11,8 a 30,5%).<sup>1</sup> Estudos recentes mostram que a asma tem importante impacto negativo em pacientes asmáticos de diferentes faixas etárias, com uma taxa média de 67,4% de absenteísmo na escola/trabalho e prejuízos na qualidade de vida, sono e lazer<sup>2,3</sup>.

Os corticosteroides inalatórios (CI) têm sido utilizados para tratamento em longo prazo da asma durante várias décadas devido ao seu amplo efeito anti-inflamatório. Os CI melhoram a função pulmonar, a hiperresponsividade brônquica, reduz a exacerbação da asma, resultando em menor número de visitas aos serviços de emergência e hospitalizações e risco de morte.<sup>4-6</sup> Essa via de administração é requerida por exercer um efeito predominantemente local nas vias aéreas com efeitos secundários sistêmicos mínimos, em comparação com esteroides enteral ou parenteral, tornando-os agentes terapêuticos de eleição para o controle de doenças respiratórias crônicas.<sup>7</sup> A dose de CI utilizada depende da gravidade e controle da asma.

Estudos epidemiológicos sugerem que a prevalência da rinite alérgica está aumentando mundialmente, especialmente nos países em desenvolvimento, provavelmente relacionada com as alterações climáticas e ambientais e a adoção de um estilo de vida ocidental urbanizado<sup>8</sup>. A rinite alérgica é uma doença nasal sintomática, determinada por um processo inflamatório mediado por imunoglobulina E (IgE) após a exposição da mucosa nasal a um ou mais alérgenos<sup>9</sup>.

Dados epidemiológicos, clínicos e estudos patológicos estabelecem uma forte ligação entre asma e rinite alérgica.<sup>10</sup> Mais de 80% de pacientes com asma apresentam rinite alérgica (RA) e até 40% dos pacientes com rinite alérgica apresentam asma<sup>10</sup>. A presença de RA em pacientes asmáticos aumenta o risco de exacerbações da asma e internações.<sup>11</sup> Além disso, quanto maior a gravidade da RA, pior o controle da asma. Como a RA é um processo inflamatório da mucosa nasal, o tratamento baseia-se principalmente em fármacos com propriedades anti-inflamatórias, como os corticosteroides nasais (CN)<sup>12</sup>. Considerando a forte ligação entre asma e rinite alérgica, pacientes que apresentam asma e rinite alérgica utilizam concomitante CI e CN.

Apesar das diretrizes de tratamento para a asma recomendarem CI como terapia de primeira linha para crianças com asma persistente, os potenciais efeitos adversos sistêmicos relacionados ao uso regular destes fármacos têm sido e continuam a ser um motivo de preocupação, especialmente os efeitos sobre o

crescimento linear<sup>13</sup>. Os efeitos adversos do uso de CI+CN se devem a absorção sistêmica e consequente diminuição do cortisol plasmático.<sup>14</sup> Ele é o hormônio que mede a função adrenal, tem considerável variação individual, com níveis mais elevados pela manhã. Estudos com doses baixas, até 400 mcg/dia de dipropionato de beclometasona (DPB), segundo o GINA, não levam à supressão adrenal<sup>11</sup>. Porém em uma meta-análise, envolvendo crianças e adolescentes com asma persistente leve a moderada, em uso de dose baixa ou média de corticosteroide, foi demonstrada uma redução na velocidade linear de crescimento e na mudança da linha de base na altura durante um período de um ano de tratamento.<sup>15</sup> Um estudo com acompanhamento até a idade adulta mostrou que os participantes de idade pré-puberal tratados com budesonida 400mcg/d com duração média de tratamento de 4,3 anos tiveram uma redução média de 1,20 cm (IC 95% -1,90 a -0,50) na altura adulta em comparação com aqueles tratados com placebo<sup>16</sup>.

Efeitos adversos da associação do uso de CI e CN sobre o altura e níveis de cortisol plasmático basal devem ser monitorados. O objetivo desse estudo é avaliar a associação entre altura e níveis de cortisol plasmático basal em crianças e adolescentes classificados com asma persistente moderada, atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS) em uso de CI+CN comparado ao CI.

## MÉTODO

Trata-se de estudo transversal com participação de 81 crianças e adolescentes, amostra de conveniência do pesquisador, incluindo consecutivamente os classificados com asma persistente moderada, atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS), no Serviço de Pneumologia Pediátrica da Unidade de Referência Secundária Campos Sales, Belo Horizonte, Brasil, entre janeiro de 2012 e junho de 2013. Todos os participantes receberam DPB e um espaçador valvulado com máscara. A coleta de sangue para o cortisol basal foi realizada sempre às 8 da manhã, na primeira consulta, e determinada por meio de quimiluminescência direta. Os valores de referência utilizados para o cortisol basal foram de 6,7-22,6 mcg/dl.

Foram incluídos crianças e adolescentes na faixa etária de 4 a 18 anos, com diagnóstico de asma persistente moderada e rinite alérgica com base nos critérios da GINA<sup>11</sup> e em uso de um CI por pelo menos um ano. Os critérios de exclusão foram: peso de nascimento inferior a três quilogramas, malformação física, prática de esportes fora da escola e comorbidades.

Foram coletados dados dos prontuários dos participantes com as variáveis estudadas tais como idade, altura (classificada em percentis), dose prescrita de CI e CN e tempo de tratamento.

### Regime terapêutico

As doses prescritas de DPB inalatório variaram de 200 µg / dia a 564 µg / dia. As doses são consideradas baixas a moderadas, de acordo com os critérios do GINA.<sup>11</sup> Durante as exacerbações, o medicamento de resgate prescrito foi o *spray* de salbutamol.

### Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Pesquisa da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG) sob o número 0076.0418.410-11. Os pais e/ou responsáveis pelos participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### Análise estatística

Para descrever as variáveis qualitativas foram utilizadas frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram descritas com médias e desvios padrão. O tamanho da amostra foi calculado a fim de detectar uma diferença de um centímetro de altura média com um desvio padrão de três centímetros<sup>17</sup>. As variáveis passaram pelo teste de normalidade Kolmogov-Smirnov.

Utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparar médias entre os grupos de pacientes que utilizaram CI+CN e apenas CI. A associação entre variáveis qualitativas foi realizada pelos testes qui-quadrado e de Fisher. As análises foram realizadas no software livre R versão 3.0.3. O nível de significância adotado foi 5%.

## RESULTADOS

Dos oitenta e um participantes, 41 (50,6%) eram do sexo feminino com idade média de 8,68±3,47 anos. As médias de peso, altura e IMC foram 31,48±13,08 kg; 128,50±21,40 cm e 18,28±3,40 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os dois grupos CI e CI+CN nos parâmetros acima. Quarenta e dois participantes faziam uso de CI (51,9%) e 39 de CI+CN (48,1%). A dose média de DPB foi de 365,05 µg/dia e o tempo médio de utilização do corticosteroide foi de 4,01±2,47 anos. Conforme mostrado na Figura 1, o nível do cortisol plasmático foi significativamente menor no grupo CI+CN (7,22 ± 3,71 mcg/dl) quando comparado com o grupo CI (10,05 ± 3,22 mcg/dl, p<0,001). A Tabela 1 mostra a distribuição dos participantes em relação ao percentil da altura, uso de CI ou CI+CN e a classificação do cortisol em baixo e normal. A média da altura do grupo CI (127,98± 21,72 cm) não diferiu significativamente do grupo CI+CN (128,97±21,32 cm (p=0,699). A associação entre o uso de corticosteroides e os percentis de altura foi verificada pelo teste qui-quadrado. Não foi observada associação significativa entre o uso de corticosteroide e os percentis de altura (p=0,699).

A associação entre o uso de corticosteróides e o cortisol basal categorizado (normal e baixo) foi verificada utilizando-se o teste de Fisher. Foi

observado que 56,4% dos participantes do grupo CI+CN apresentaram baixos níveis do cortisol. De forma contrária, no grupo CI, somente 9,5% apresentaram os níveis de cortisol abaixo do valor de referência (p<0,0001) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Associação entre o uso de corticosteroide, percentis de altura e nível de cortisol

Variáveis	n(%)	CI – n(%)	CI+CN – n(%)	P
<b>Percentil de altura</b>				
25	29 (35,8)	16 (38,1)	13(33,3)	
50	32 (39,5)	14(33,3)	18(46,2)	0,699*
75	12 (14,8)	7(16,7)	5(12,8)	
100	8 (9,9)	5 (11,9)	3 (7,7)	
<b>Cortisol</b>				
Baixo	26 (32,1)	4 (9,5)	22 (56,4%)	<0,0001+
Normal	55 (67,9)	38 (90,5)	17 (46,6%)	

CI: corticosteroide inalatório; CN: corticosteroide nasal; \* Teste de Mann-Whitney; + Teste de Fisher.

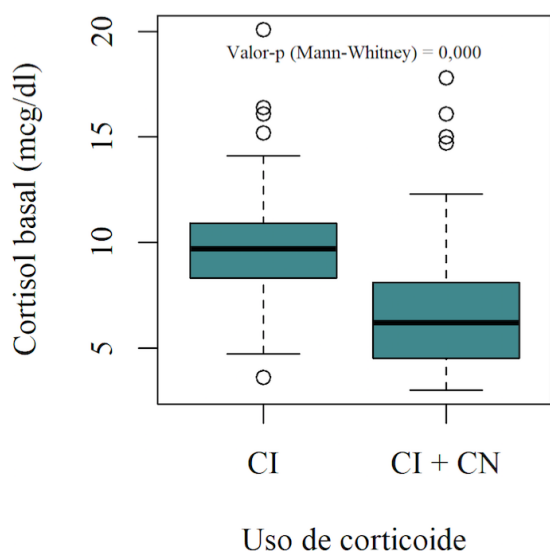
A Tabela 2 mostra as variáveis de tempo de uso de CI, dose de BDP, nível do cortisol e uso de corticosteroides entre os pacientes no percentil 25 de altura comparado aos demais percentis (50, 75 e 100).

Os pacientes foram distribuídos em percentis e foi escolhido o percentil 25 de altura, devido a apenas 25 em 100 pacientes terem estatura dentro do esperado na população brasileira. Os pacientes do percentil 25 apresentaram menor tempo médio de uso de CI (p=0,046) quando comparado com os participantes de outros percentis. Apesar da média de idade dos participantes do percentil 25 (8,93 ± 3,60 anos) não apresentar diferença significativa em relação aos participantes dos demais percentis (8,53 ± 3,42 anos), observou-se que as médias de cortisol basal diferiram significativamente entre esses dois grupos (p=0,040). Não foi observada diferença entre os grupos para a dose de BDP e uso de corticóide nasal (p= 0,83).

**Tabela 2** - Tempo, dose e nível de cortisol e uso de corticóide nasal por percentil de altura (25 versus demais percentis)

Variáveis	Percentis de altura		P
	25	50, 75 ou 100	
Tempo de CI (anos)	3,40 ± 2,5	4,34 ± 2,42	0,046*
DPB (µg/dia)	378,21 ± 151,5	357,71 ± 147,1	0,677*
Cortisol (mcg/dl)	7,68 ± 3,60	9,25 ± 3,71	0,040*
<b>Uso de corticosteroide</b>			
CI	16 (55%)	26 (50%)	0,83+
CI + CN	13 (45%)	26 (50%)	

DPB: Dipropionato de beclometasona; CI: corticosteroide inalatório; CN: corticosteroide nasal (CN). Dados estão expressos em média ± DP. \*Teste de Mann-Whitney, + Teste de Fisher



**Figura 1-** Boxplot dos níveis plasmáticos de cortisol basal segundo o uso de corticosteroide inalatório (CI) e CI associado ao corticosteroide nasal (CI+CN). As caixas mostram o primeiro e terceiro quartis, a linha central representa a mediana

## DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que apesar do grupo CI+CN apresentar menores níveis de cortisol basal em relação ao grupo que utilizou apenas CI, a altura média dos pacientes não diferiu significativamente entre os dois grupos. Isto é, não houve associação entre o uso de corticosteroide inalatório isolado ou associado ao corticosteroide nasal e os percentis de altura. Comparando os pacientes com percentil 25 em uso de CI+CN com os demais percentis de altura foi observado que esses pacientes mesmo tendo menor tempo médio de uso de CI, tiveram menores médias de cortisol basal. Não foi observada diferença significativa entre os grupos CI e CI+CN em relação à dose de BDP

Corticosteroides inalatórios são efetivos no tratamento da asma devido à sua liberação local e habilidade de alterar múltiplas vias envolvidas na inflamação das vias aéreas<sup>11</sup>. Entretanto, durante a inalação parte da dose pode ser depositada em boca e faringe, a qual é deglutida e absorvida pelo trato gastrointestinal, entrando posteriormente na circulação causando efeitos colaterais sistêmicos<sup>18</sup>. Um dos efeitos colaterais dessa classe de medicamentos é a potente inibição do crescimento linear, podendo exercer vários efeitos em diferentes níveis de eixo de crescimento. Entretanto, deve-se ter em mente que doenças crônicas, como a asma, têm efeitos de supressão de crescimento por si, podendo ser um fator de confundimento em estudos que avaliam o efeito do corticosteroide sobre o crescimento<sup>19</sup>.

O tratamento da asma com corticosteroide ainda causa controvérsias em seus efeitos sobre o crescimento. Em 2005, Allen et al.<sup>20</sup> realizaram uma meta-análise envolvendo 810 participantes na faixa pediátrica com asma de diferentes níveis de gravidade e constataram que houve comprometimento na estatura apenas

naqueles que utilizaram corticosteroide sistêmico<sup>20</sup>. Arend et al., em uma revisão sobre o assunto, relataram que no primeiro ano de tratamento há um retardo do crescimento que pode ser compensado na idade adulta<sup>17</sup>. Diferentemente, Kelly et al.<sup>16</sup> avaliaram a estatura final de 943 adultos que haviam utilizado CI na infância, e relatam uma perda média na altura de 1,2 cm, sendo que essa perda foi de 0,8 cm nos homens e de 1,8 cm nas mulheres. A estatura final foi mais acometida quando se usou mais de dois anos de CI, nas meninas com início precoce de utilização de CI e estatura inicial já comprometida.<sup>16</sup> Diferente dos estudos acima, o presente estudo não demonstrou associação entre o uso de corticosteroide inalatório isolado ou associado ao corticosteroide nasal e os percentis de altura. Vários fatores podem ter contribuído para a diferença de respostas, dentre eles as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos diferentes tipos de corticosteroides utilizados nos diferentes estudos.

O tratamento combinado com corticosteroide para as vias aéreas superiores e inferiores (CI+CN) tem sido recomendado para pacientes com asma e rinite alérgica. Essa combinação é considerada segura em crianças e adolescentes com asma persistente moderada a grave e rinite, pois melhora os sintomas, evita hospitalizações e risco de vida<sup>11,21</sup>, mas a vigilância e o controle deste tratamento são obrigatórios<sup>22</sup>. Desde 1998, os estudos vêm enfatizando a teoria da via aérea única, e que os sintomas da asma melhoram com o tratamento adequado da rinite alérgica<sup>11</sup>.

A combinação de CI+CN tende a aumentar o risco de efeitos adversos entre eles a baixa do cortisol<sup>23</sup>. O cortisol é um hormônio que mede a função adrenal; tem considerável variação individual, com sensibilidade em torno de 60%; e apresenta níveis mais elevados no período da manhã devido ao ritmo circadiano. Estudos mostram que doses até 400µg/dia de DPB não levam a supressão adrenal<sup>11</sup>. No presente estudo, a dose média de DPB foi de 365,05 µg/dia, considerada baixa a moderada de acordo com o GINA<sup>11</sup>. Além disso, o DPB é considerado menos potente dos corticosteroides inalatórios. Apesar da baixa dose utilizada no presente estudo, foi observado baixos níveis de cortisol em 32,1% dos pacientes, contrariando estudos citados acima.

No presente estudo, o nível plasmático basal do cortisol foi dosado às 8 horas da manhã, por quimioluminescência. Vinte e seis participantes (32,1%) apresentaram níveis abaixo dos valores de referência considerados entre 6,7 a 22,6 mcg/dL. Nossos resultados corroboram com o estudo de Eid et al.<sup>24</sup>, que avaliaram 62 crianças com asma moderada a grave, com idade média de 8 anos, semelhante a idade no nosso estudo, em uso de fluticasona com doses variando de 176 a 1320 µg / dia<sup>24</sup>. Esses autores observaram que o nível plasmático basal do cortisol apresentou-se baixo em 36% dos pacientes, percentagem semelhante à encontrada em nosso

estudo<sup>24</sup>. Os níveis de cortisol baixos foram encontrados mesmo nos participantes que utilizaram doses baixas do CI (17%). Já em outro estudo de Sim et al.<sup>25</sup> envolvendo 50 crianças e adolescentes asmáticas (média de idade de 13 anos) que utilizavam doses de CI de 924µg / dia de fluticasona, foi observado que 72% dos participantes apresentaram cortisol basal baixo<sup>25</sup>. Smith et al.<sup>23</sup> avaliaram uma coorte de 214 crianças e encontraram taxas mais baixas no cortisol do que no presente estudo, de 9,3% utilizando doses de 200 a 500 µg/dia de CI, doses essas muito próximas das utilizadas no presente estudo.<sup>23</sup> No presente estudo, quando se categorizou o cortisol em normal e baixo constatou-se que 56,4% dos pacientes apresentaram níveis baixos de cortisol.

### Limitações do estudo

Uma das limitações desse estudo é a não determinação do alvo parenteral dos participantes, impossibilitando avaliar o percentil de altura em relação ao traço familiar.

## CONCLUSÃO

O presente estudo avaliou crianças e adolescentes com asma persistente moderada, tratadas com CI ou CI+CN. Na população estudada no geral foi encontrado em 32,1% níveis de cortisol abaixo dos valores de referência, com aumento para 56,4% quando houve a associação do CI+CN. Adicionalmente, foi observado que não houve associação entre o uso de corticosteroide inalatório isolado ou associado ao corticosteroide nasal e os percentis de altura, sugerindo que outros fatores além da redução dos níveis de cortisol estão envolvidos nos efeitos dos corticosteroides sobre o crescimento de pacientes asmáticos.

## REFERÊNCIAS

- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr* 2006;82(5):341-6.
- Alith MB, Gazzotti MR, Montealegre F, Fish J, Nascimento OA, Jardim JR. Negative impact of asthma on patients in different age groups. *J Bras Pneumol* 2015;41(1):16-22.
- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr* 2014;32(1):114-25.
- Allen DB. Inhaled corticosteroids and growth: still an issue after all these years. *J Pediatr* 2015;166(2):463-9.
- Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:798-803.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123(3):519-25.
- Peters SP. Safety of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma. *J Natl Med Assoc* 2006; 98:851-61.
- Baena-Cagnani CE, Canonica GW, Zaky Helal M, Gómez RM, Compalati E, Zernotti ME, et al. The international survey on the management of allergic rhinitis by physicians and patients (ISMAR). *World Allergy Organ J* 2015;8(10):1-10.
- Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22(1): 1-12.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-43.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available form: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, Agache I, Bachert C, Bewick M, et al. Impact of rhinitis on work productivity: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1274-86.
- Philip J. The effects of inhaled corticosteroids on growth in children. *Open Respir Med J* 2014;8:66-73.
- Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Evid Based Child Health* 2014;9(4):829-30.
- El Khoury KI, Kim H, Chan ES, Leek TV, Noya F. CSACI position statement: systemic effect of inhaled corticosteroids on adrenal suppression in the management of pediatric asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11(9): 1-4.
- Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *New England J Med* 2012; 367(10):904-12.
- Arend EE, Fischer GB, Debiase M, Schmid H. Inhaled corticosteroid treatment and growth of asthmatic children seen at outpatient clinics. *J Pediatr* 2006;82(3):197-203.
- Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2171-80
- Monteiro-Antonio M, Ribeiro JD, Toro AA, Piedrabuena AE, Morcillo AM. O crescimento das crianças com asma. *J Pneumol* 2004;29:36-42.
- Allen DB. Inhaled steroids for children: effects on growth, bone, and adrenal function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(3):555-64.
- Sheth K. Evaluating the safety of intranasal steroids in the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2008;4(3):125-9.
- Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8.
- Smith RW, Downey K, Gordon M, Hudak A, Meeder R, Barker S, et al. Prevalence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in children treated for asthma with inhaled corticosteroid. *Paediatr Child Health* 2012; 17(5):34-9.
- Eid N, Morton R, Olds B, Clark P, Sheikh S, Looney S. Decreased morning serum cortisol levels in children with asthma treated with inhaled fluticasone propionate. *Pediatrics* 2002; 109(2):217-21.
- Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J* 2003; 21(4):633-6.