

Tratamento prolongado com corticosteróide inalado e o metabolismo ósseo em crianças com asma persistente

Long-term treatment with inhaled corticosteroids and bone metabolism in children with persistent asthma

Fabrcio L. D'Ottaviano¹, Mariela S. Furquim¹,
Mrcia C. Mallozi², Gustavo F. Wandalsen³, Dirceu Sol⁴

Resumo

Objetivos: avaliar a interferncia do tratamento de longo prazo com corticosteróide inalado (CI) em crianas com asma persistente acompanhadas em servio especializado

Pacientes e Método: trinta e quatro crianas (4 a 14 anos, 17 meninos) com asma persistente moderada ou grave matriculados e regularmente acompanhados em ambulatório especializado foram admitidos no estudo. Todos estavam sendo tratados com CI há pelo menos um ano e foram avaliados por anamnese extensa (idade de início dos sintomas, classificação da asma ao início, antecedentes pessoais e familiares de doença alérgica, tipo e dose cumulativa de corticosteróide [CE, inalado e/ou oral] e o número de pulsos de CE oral), interrogatório recordatório sobre alimentação no último mês, além da frequência semanal de prática de atividade física. Avaliou-se a velocidade de crescimento, metabolismo ósseo (cálcio sérico total, fósforo sérico, fosfatase alcalina sérica, calciúria de 24 horas), e densitometria mineral óssea.

Resultados: embora mais de 30% deles tenham iniciado com forma leve de asma, todos evoluíram para formas mais intensas. Não houve diferenças segundo o sexo com relação à dose cumulativa de CE recebida, pulsos de CE oral. Apenas 12,4% tinham ingestão adequada de cálcio via alimentação, mais de 50% não se exercitavam mais de uma vez/semana. Alteração na densidade mineral óssea foi documentada em 32,3% dos pacientes e esteve associada à redução da velocidade de crescimento principalmente entre os com formas mais graves, mas sem relação com tempo de tratamento e dose cumulativa de CE recebida.

Conclusões: em adultos, a redução da massa óssea observada após o uso prolongado de CE sistêmicos parece ocorrer com os CI de modo dose e tempo dependentes. Neste estudo vários fatores tornam difícil a interpretação dos nossos resultados: o desconhecimento da reserva basal de cálcio ósseo prévia ao tratamento com CI, o uso de CE sistêmico, falta de atividade física e ingestão de cálcio deficiente. Todavia, a alta prevalência de alterações observadas em nossos pacientes torna imperativo o monitoramento do metabolismo ósseo durante tratamento com CI em pacientes com asma moderada ou grave.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(6):263-267 asma, corticosteróides inalados, corticosteróides sistêmicos, densitometria mineral óssea, cálcio, osteoporose, crescimento

Abstract

Objectives: to evaluate the interference of long-term treatment with inhaled corticosteroids (IC) in children with persistent asthma followed in a specialized clinic

Patients and Methods: 34 children (4 to 14 years of age, 17 males) with moderate or severe persistent asthma, followed as outpatients in a specialized clinic were admitted in the study. All of them have been treated with IC for at least one year. They were evaluated by anamnesis (age of onset of symptoms, asthma severity, personal and familiar history of atopic disease, type and cumulative intake of corticosteroids [CS, inhaled and/or oral] and the number of oral CS pulses, food intake in the last month, and frequency of physical exercises. Growth velocity, bone metabolism (total serum calcium, serum phosphorus, serum alkaline phosphatase, and 24hs urinary calcium) and bone mineral densitometry (BMD).

Results: notwithstanding more than 30% of them have begun with mild asthma, all of them have developed to moderate/severe asthma. There were no differences according to sex and cumulative intake of CS, and pulses of oral CS. Only 12.4% referred an appropriate calcium intake, and more than 50% of them did not exercise at least twice a week. BMD was decreased in 32.3% of patients and was related to growth delay mainly among those with severe asthma, and it was no associated to duration of treatment and cumulative intake of CS.

Conclusions: the decrease in bone mass observed in adults after a long-term systemic CS treatment seems to occur with IC in a dose- and time-dependent way. Several factors may difficult the interpretation of our results: lack of knowledge about basal calcium reservoir before starting treatment with IC, previous use of systemic CS treatment, no physical activity and deficient calcium intake. Nevertheless, the high prevalence of BMD abnormalities observed in our patients turns bone metabolism monitoring obligatory during treatment with IC in patients with moderate or severe asthma.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(6):263-267 asthma, inhaled corticosteroids, systemic corticosteroids, bone mineral densitometry, calcium, osteoporosis, growth

1. Alunos do Curso de Pós-graduação *Senso Latu*;

2. Professora Assistente do Departamento Materno Infantil da Fundação Faculdade de Medicina do ABC e Pesquisadora Associada;

3. Doutorando em Ciência Aplicadas à Pediatria;

4. Professor Titular e Livre Docente.

Instituição: Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina.

Introdução

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) realizado em 56 países, durante a sua primeira fase, possibilitou o conhecimento sobre a prevalência de asma em várias partes do mundo que variou entre 1,6 e 36,8%¹. No Brasil, a prevalência identificada foi 20%, nível similar ao observado em países desenvolvidos¹. A asma é a doença crônica mais freqüente na criança e responsável por taxa significativa de morbidade, hospitalizações² e mortalidade, sobretudo entre adolescentes^{1,3}.

Além da redução da mortalidade e do número de hospitalizações, o tratamento da asma tem por objetivo o alívio dos sintomas, a melhora da função pulmonar, a redução da hiperresponsividade brônquica e da recorrência das crises. Os corticosteróides inalados (CI) são a primeira linha de tratamento em longo prazo da asma persistente. Estes medicamentos já demonstraram reduzir o processo inflamatório pulmonar, diminuir os sintomas, prevenir hospitalizações e óbitos⁴⁻⁷.

Para obter-se maximização dos efeitos terapêuticos dos CI e redução dos efeitos sistêmicos adversos, a administração dos CI deve ser pela via inalatória. Todos os CI são absorvidos sistemicamente e exibem efeitos adversos sistêmicos relacionados à dose. A absorção sistêmica pode ocorrer diretamente pela superfície pulmonar ou por deglutição da droga. Imediatamente após a inalação do CI com o aerossol dosificador, aproximadamente 10% a 20% da dose nominal liberada é depositada nos pulmões, enquanto a maior parte impacta-se na orofaringe e é deglutida^{8,9}.

Seguindo-se a absorção a partir do trato gastrointestinal, a droga passa pelo fígado antes de entrar na circulação sistêmica. Alguns CI, particularmente budesonida (BUD) e fluticasona (PF) são metabolizados (89% e 99% respectivamente) durante sua primeira passagem pelo fígado. Portanto, após a absorção oral, entram na circulação sistêmica como metabólitos inativos^{8,9}. A maioria das drogas, entretanto, não são eficientemente inativadas durante o primeiro passo do metabolismo e entram na circulação sistêmica sem modificações, resultando em efeitos colaterais extra-pulmonares.

Os efeitos adversos do tratamento com CI são variáveis e dependentes de vários fatores: fármaco utilizado, método de administração, dose e tempo de uso, idade do paciente e de variações individuais. Apesar de ser a mais temida, a insuficiência adrenal aguda raramente tem sido relacionada ao uso de CI. Na criança, sobretudo durante os estágios de crescimento, a diminuição da velocidade de crescimento tem sido relatada em freqüências distintas segundo o fármaco e a dose empregada^{7,10}.

Há poucos dados, até o presente, sobre os efeitos dos CI no metabolismo ósseo em crianças. Em geral, os poucos estudos disponíveis são de curta duração, não controlados por placebo e muitas vezes não permitem confirmar significado clínico¹⁰⁻¹². O uso de corticosteróide oral prévio, a falta de atividade física regular, o desconhecimento do *status* ósseo antes de iniciar-se o tratamento com CI são alguns dos fatores de confusão que inviabilizam conclusões mais firmes sobre a relação do tratamento com CI e o metabolismo ósseo em crianças e adolescentes^{13,14}.

Foram objetivos deste estudo avaliar a repercussão do tratamento prolongado com CI (beclometasona [DPB], BUD, PF) sobre o metabolismo ósseo de pacientes pediátricos com asma persistente.

Casística e Método

Os pacientes selecionados para participarem do estudo eram matriculados e regularmente acompanhados no ambulatório de alergia da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da

UNIFESP-EPM. Todos apresentavam asma persistente moderada e/ou grave^{1,2}, eram acompanhados no serviço há pelo menos um ano e vinham sendo tratados regularmente com CI há pelo menos um ano. Dos 48 pacientes propostos, 34 (17 meninos) com idades entre quatro e 14 anos, e em tratamento com CI há pelo menos dois anos foram incluídos. Os pacientes com outras doenças crônicas, tais como: *Diabetes mellitus*, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática crônica, doença auto-imune, ou história familiar positiva para osteoporose e em uso regular de drogas capazes de interferirem com o metabolismo ósseo (tiagídicos, fenitoína, vitamina D, calcitonina, ciclosporina, heparina)¹⁴ não foram incluídos.

À admissão os pacientes foram avaliados clinicamente por: anamnese (idade de início dos sintomas, classificação da asma ao início, antecedentes pessoais e familiares de doença alérgica, tipo e dose cumulativa de corticosteróide [CE, inalado e/ou oral] recebido tendo-se como base o DPB (500 µg de DPB = 400 µg de BUD = 250 µg de PF) e o número de pulsos de CE oral), interrogatório recordatório sobre alimentação no último mês, além da freqüência semanal de prática de atividade física. Quanto ao diário alimentar, foi computada a freqüência de ingestão de alimentos fonte de cálcio, classificados nos seguintes grupos: Grupo 1: verduras escuras, Grupo 2: leite de vaca e derivados, Grupo 3: ovos, e Grupo 4: suco de laranja. Segundo a combinação do consumo desses alimentos os pacientes foram classificados como tendo consumo 25% inadequado (consumo de três grupos), 50% inadequado (dois grupos), 75% inadequado (apenas um grupo), totalmente inadequado (nenhum grupo) e adequado (consumo dos quatro grupos)¹⁵.

Os pacientes tiveram seu peso (mínimo de roupa) e estatura (estadiômetro de Aberdeen) aferidos em todas as avaliações e calculou-se a velocidade de crescimento, que foi comparada aos padrões internacionais de referência^{16,17}. As com velocidade abaixo do terceiro percentil foram consideradas como tendo déficit de crescimento^{16,17}.

Além disso, os pacientes foram submetidos à investigação laboratorial de rotina: hemograma completo, transaminases, colesterol, triglicérides, urina tipo I, protoparasitológico e estudo do metabolismo ósseo.

Para o estudo do metabolismo ósseo foram determinados os níveis de: cálcio sérico total (normal: 9,5 a 10,4 mg/dl), fósforo sérico (normal: 4,0 a 7,0 mg/dl), fosfatase alcalina sérica e calciúria de 24 horas (normal: 60 a 200 mg/24 h); além de densitometria mineral óssea: L1-L4 (DEXA - LUNAR - GE Medical Systems) tendo-se como parâmetros de normalidade os de Khan et al¹⁸.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNIFESP-EPM e foi obtida a assinatura do consentimento livre e esclarecido de todos os pacientes e de seus responsáveis.

Resultados

Na tabela 1 são apresentadas as principais características clínicas dos pacientes avaliados. Nela observamos distribuição semelhante quanto ao sexo, a mediana de idade à primeira consulta em nosso serviço, mediana de idade ao diagnóstico da asma. Segundo a intensidade da asma ao início, entre as meninas observamos a seguinte distribuição: 30% com asma persistente leve (APL), 41% persistente moderada (APM) e 29% com persistente grave (APG) e 35%, 53% e 12% de APL, APM e APG respectivamente para os meninos, sem diferenças significantes entre eles. Ao momento da avaliação para inclusão no estudo, todos os pacientes vinham em tratamento com CI sendo assim distribuídos: BUD (41% meninas e 53% meninos), DPB (29% e 12 %, respectivamente) e PF (18% por ambos).

Com relação à dose cumulativa de CE que os pacientes receberam desde a sua admissão em nosso serviço verifi-

camos não ter havido diferenças significantes quanto ao sexo: mediana de 13 g (3g a 98g) para os meninos e 28g (4g a 320g) para as meninas. Necessitaram de pulsos de

CE oral durante exacerbações agudas de asma 41% dos meninos (mediana: 3; variação: 0 a 4 vezes) e 80% das meninas (mediana: 2; variação: 0 a 5 vezes).

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes avaliados

Característica	Masculino (N=17)	Feminino (N=17)
Idade (anos)		
Mediana	13	12
Intervalo	8 - 14	9 - 14
Idade ao diagnóstico (anos)		
Mediana	5	3
Intervalo	10m - 7 anos	2m - 7 anos
Asma grave	2 (12%)	5 (29%)
Uso prévio de corticosteróide inalado (primeira consulta)	3 (18%)	6 (35%)
Corticosteróide inalado		
Budesonida	11 (64%)	9 (54%)
Beclometasona	3 (18%)	5 (30%)
Fluticasona	3 (18%)	3 (16%)
Dose cumulativa corticosteroide (gramas)		
Mediana	13	28
Intervalo	3 - 98	4 - 320
Pulsos de corticosteróides orais		
Mediana	3	2
Intervalo	0 - 5	0 - 4
História familiar		
Asma	11 (65%)	9 (53%)
Osteoporose	1 (6%)	0 (0%)
Grupos de alimentos consumidos		
1	0 (0%)	0 (0%)
2	4 (23%)	3 (18%)
3	6 (35%)	4 (24%)
4	3 (18%)	1 (6%)
Inadequado	3 (18%)	4 (24%)
Atividade física (vezes/semana)		
1 - 2	9 (54%)	7 (42%)
3 - 4	6 (34%)	3 (18%)
5 - 7	1 (6%)	1 (6%)

Com relação à história familiar de asma verificamos haver positividade em 53% das meninas e em 65% dos meninos. Todos os meninos tinham rinite alérgica (RA) associada à asma, 12% dermatite atópica (DA), 23% conjuntivite alérgica (CA) e 12% tinham diagnóstico de doença do refluxo gastroesofageano associada à asma (DRGE). Entre as meninas a RA esteve associada em 94% delas, a DA em 35%, a CA em 41%, e a DRGE em 6%.

A análise retrospectiva da ingestão diária de cálcio mostrou ser adequada (consumo dos quatro grupos de alimentos) em apenas 6% das meninas e 18% dos meninos. Quanto à prática de atividade física regular, 41% dos me-

neninos a realizavam três ou mais vezes na semana, e somente 24% das meninas.

Na tabela 2 se encontram os resultados dos exames laboratoriais realizados. Nela podemos verificar a redução na velocidade de crescimento que ocorreu de modo semelhante nos dois sexos (35%). A análise dos resultados da DMO revelou que 35% das meninas e 29% dos meninos se encontravam com valores abaixo de dois desvios padrões da curva de normalidade. Não houve correlação significativa entre as alterações à DMO, tempo de tratamento com CI e a dose cumulativa de CE recebida, pulsos de CE oral, e alteração da velocidade de crescimento (dados não apresentados).

Tabela 2 – Crianças com avaliação clínica e laboratorial normal

Exame laboratorial	Masculino (N=17)	Feminino (N=17)
Velocidade de crescimento alterada	6 (35%)	6 (35%)
Densidade mineral óssea	5 (29%)	6 (35%)
Cálcio sérico	16 (94%)	15 (88%)
Cálcio urinário	5 (30%)	4 (24%)
Cortisol urinário	4 (24%)	10 (60%)
Fosfatase alcalina	11 (64%)	12 (72%)
Fósforo sérico	12 (70%)	14 (84%)

Os níveis séricos de cálcio foram normais em todos os pacientes. Entretanto, a calciúria esteve alterada (aumentada ou diminuída) em 72% das meninas e em 55% dos meninos. Os níveis de fósforo sérico foram alterados (acima ou abaixo) em 13% dos pacientes e a fosfatase alcalina em 15%.

Discussão

Entre os possíveis eventos adversos decorrentes do tratamento de longo prazo com CI, em pacientes com asma, a interferência sobre o metabolismo ósseo tem sido apontada e avaliada principalmente em adultos, e com resulta-

dos conflitantes. Além do fármaco empregado, outros fatores de confusão necessitam ser observados para que não haja erro na interpretação dos resultados e condutas errôneas sejam tomadas. No presente estudo avaliamos crianças e adolescentes com asma moderada ou grave em tratamento há pelo menos um ano com CI e que eram acompanhadas há pelo menos um ano em serviço especializado. Apesar disso, por tratar-se de estudo observacional e em parte retrospectivo nossos resultados devem ser vistos com cuidado.

Entre os nossos pacientes, poucos haviam sido admitidos recentemente. Apesar disso, muitos já haviam recebido cursos de CE sistêmicos, outros por terem formas mais graves de asma vinham com esquema de doses elevadas de CI, e outros estavam em seguimento por vários anos. Além disso, por se tratar de população de baixo nível socioeconômico, muitos realizavam o tratamento de modo irregular em consequência de baixa aderência ao esquema de tratamento proposto (falta de CI), gerando descontrole da doença e a necessidade de uso freqüente de CE sistêmicos.

Durante o ano de acompanhamento, a mediana de pulsos de CE orais necessários para controle de exacerbações agudas foi baixa. Este fato se não tomado em consideração pode induzir erro de interpretação. Por conta disto, ao calcularmos a dose cumulativa de CE recebida incluímos também a de CE orais, estabelecendo-se uma relação de equivalência entre DPB e prednisona. O tempo de uso de CI variou entre um e dez anos.

Tomando-se a densitometria mineral óssea como parâmetro de avaliação verificamos que 32,4% dos pacientes apresentaram redução da massa óssea acima de dois desvios padrão da curva de referência, sem diferenças quanto ao sexo¹⁸. Entretanto, houve predomínio de alterações mais intensas entre as formas mais graves, mulheres e durante a adolescência. Houve tendência não significativa de correlação entre o tempo de tratamento e a intensidade de alteração de massa óssea. O estudo entre a alteração na massa óssea e a dose cumulativa de CE não mostrou correlação significativa ($r=-0,1482$; $p>0,05$). Outro fato que nos chamou a atenção foi a ausência de relação entre o tempo de tratamento e as alterações ósseas observadas. Entretanto, houve prevalência significativamente maior de alteração da velocidade do crescimento entre os pacientes com alterações da DMO.

A redução da massa óssea observada após o uso prolongado de corticosteróides sistêmicos parece ocorrer com os CI de modo dose e tempo dependentes^{11-13,19-21}. O uso crônico de CE pode provocar decréscimo da densidade mineral óssea por vários mecanismos. Eles determinam a redução da absorção intestinal de cálcio (um efeito anti-vitamina D) e conseqüente calciúria, que se seguem por aumento compensatório da produção do paratormônio (PTH) que vai determinar a mobilização do cálcio constituinte da massa óssea para a circulação. Além disso, na matriz óssea, o CE tem efeito supressor direto sobre o osteoblasto, o que reduz a formação óssea¹⁹⁻²¹.

Além da interferência dos CE sobre o metabolismo ósseo, é importante ter-se em mente a ingestão apropriada de cálcio e a atividade física regular. Entre nossos pacientes verificamos que ambos foram deficientes. Apenas 12% dos pacientes referiam aporte adequado de cálcio pelo consumo dos quatro grupos de alimentos e metade deles executavam atividade física menos do que duas vezes por semana. Dessa forma, medidas clínicas como nutrição adequada, suplementação de cálcio individualizada e exercícios físicos de moderado impacto podem ser eficazes na prevenção da perda óssea²².

A força do osso é o resultado do somatório de sua micro-arquitetura e densidade. A densidade óssea por sua vez é reflexo da massa óssea. A qualidade do osso é deter-

minada por sua arquitetura, remodelamento, acúmulo de danos e mineralização. Dessa forma, a osteoporose pode ser definida como uma doença metabólica do sistema esquelético, caracterizada por comprometimento da força do osso (densidade + micro-arquitetura), predispondo a risco aumentado de fraturas^{9,23-25}. Como o pico de massa óssea ocorre ao final da segunda década de vida, a população pediátrica é peculiar e necessita de avaliação individualizada e diferente da dos adultos^{18,26,27}.

O osso trabecular, encontrado principalmente nas vértebras, apresenta maior metabolismo e maior superfície óssea que o osso cortical. Por isso, o osso trabecular é mais susceptível às alterações da massa óssea que o cortical. Dessa forma, a coluna lombar é o local com alterações mais precoces da DMO e onde as fraturas são mais freqüentes (44%)¹⁹. A avaliação da densidade mineral óssea (DMO) com emissão dupla de raios X (DEXA) é o método mais utilizado na avaliação dos efeitos adversos dos CE nos ossos. O local de interesse é o osso do esqueleto vertebral (L2-L4)^{19,26,27}.

Na avaliação da perda óssea de crianças e adolescentes é sugerido o emprego do escore Z, comparando-se o valor obtido em relação ao padrão de normalidade. Valores de escore Z abaixo de 2 desvios padrão (ou perdas de mais de 20% de massa óssea para mesma idade e sexo) são indicativos de perda óssea e caracterizam a osteoporose¹⁹.

Embora não tenha sido possível estabelecer-se uma relação significativa de causa-efeito entre o uso prolongado de CE e alterações do metabolismo ósseo, é imperativo que todos os pacientes com asma moderada a grave ao iniciarem o tratamento de manutenção de sua doença com CI sejam acompanhadas de perto. O monitoramento da velocidade de crescimento nesses pacientes, na ausência de avaliação laboratorial mais sofisticada, permite, em curto prazo, o diagnóstico de efeitos adversos decorrentes dos CI e possibilita a instituição de medidas curativas mais efetivas.

Referências

1. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Eur Respir J 1998; 12:315-35.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol; 2002; 28 (Supl 1): 1-32.
3. Solé D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Freitas LS, Sologuren MJ et al. Prevalence of asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren (ISAAC). J Invest Allergol Clin Immunol 2001; 11:123-8.
4. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. Clin. Sci.(Colch.) 1998; 94: 557-72.
5. Pedersen S., O'Byrne PA. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy 1997; 52: 1-34.
6. The British Guidelines on Asthma Management. Thorax 1995; 52 (Supl 1).
7. Barnes P J, Pedersen. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 148: S1-S26.
8. Allen DB, Bielory L, Derendorf H. Inhaled Corticosteroids - Past Lessons and Future Issues J Allergy Clin Immunol 2003; 112: S1-S40.
9. Robinson DS, Geddes DM. Inhaled corticosteroids benefits and risks. J Asthma 1996; 33: 5-16.
10. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. Drug Saf. 2006; 29:599-612.
11. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann Intern Med 1990;112: 352-64.
12. Adinoff AD, Hollister. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N Engl J Med 1983; 709: 265-8.

13. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton III L J. Epidemiology and clinical features osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994; 15: 551-5.
14. Allen DB – Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002, 33: 208-30.
15. Quantidades de cálcio nos alimentos no portal Sociedade Brasileira de Reumatologia. http://www.reumatologia.com.br/orient_12.htm acessado em 10/06/2005
16. Curvas de crescimento do NCHS (2000) <http://www.cdc.gov/growthcharts> acessado em 12/09/2005.
17. Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Centre for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-29.
18. Khan AA, Bachrach L, Brown JP, Hanley DA, Josse RG, Kendler DL, et al. Standards and guidelines for performing central dual-energy x-ray absorptiometry in premenopausal women, men and children. *J Clin Densitom* 2004; 7: 51-61.
19. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E, Miceli S, Borner AI. Effect on cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatment in preadolescents children with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 232-6.
20. Toogood JH, Baskerville J, Markov AE, Hodsman AB, Fraher LJ, Jennings et al. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 157-66.
21. Hanania NA, Chapman KR, Sturtudge WC, Szalai JP, Kesten S. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 571-9.
22. American College of Rheumatology. Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid- induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791-801.
23. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. WHO Technical Report Series No. 854.
24. de Onis M, Blössner M. The World Health Organization global database on child growth and malnutrition: methodology and applications. *Int J Epidemiol* 2004; 32: 518-26.
25. Haw Ker GA. The epidemiology of osteoporosis. *J Rheumatol* 1996; 23: 2-5.
26. Scott JC. Epidemiology of osteoporosis. *J Clin Rheumatol* 1997; 3: S9-13.
27. Boulet LP, Giguere MC, Milot J, Brown J. Effects of long-term steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 796-803.

Correspondência:

Dirceu Solé
Rua dos Otonis, 725 - Vila Mariana
04025-002 – São Paulo - SP
Fone/fax: OXX-11-5579.1590