



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Relação entre o Crescimento e a Forma Clássica de Hiperplasia Adrenal Congênita Por Deficiência da Enzima 21-hidroxilase (CYP21A2) em Pacientes Atendidos no Ambulatório de Genética do Magalhães Neto – Complexo HUPES, Salvador - Bahia

Michelle Oliveira Santos

Salvador (Bahia)
Agosto, 2013

Ficha catalográfica

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

S237// Santos, Michelle Oliveira

Relação entre o crescimento e a forma clássica de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase (CYP21A2) em pacientes atendidos no ambulatório Magalhães Neto em Salvador – Bahia / Michelle Oliveira Santos. Salvador: MO, Santos, 2013.

vii; 37fls.: il

Monografia (Conclusão de Curso), Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

Orientadora: Prof^ª Dra Luciana Mattos Barros Oliveira

1. Hiperplasia. 2. Crescimento. 3. Glândulas suprarrenais I. Oliveira, Luciana Mattos Barros. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Relação entre o crescimento e a forma clássica de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase (CYP21A2) em pacientes atendidos no ambulatório Magalhães Neto em Salvador – Bahia
CDU: 616-007.61



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Relação entre o Crescimento e a Forma Clássica de Hiperplasia Adrenal Congênita Por Deficiência da Enzima 21-hidroxilase (CYP21A2) em Pacientes Atendidos no Ambulatório de Genética do Magalhães Neto – Complexo HUPES, Salvador - Bahia

Michelle Oliveira Santos

Professor orientador: **Luciana Mattos Barros Oliveira**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2013

Monografia: *Relação entre o Crescimento e a Forma Clássica de Hiperplasia Adrenal Congênita Por Deficiência da Enzima 21-hidroxiase (CYP21A2) em Pacientes Atendidos no Ambulatório de Genética do Magalhães Neto – Complexo HUPES, Salvador – Bahia,* de **Michelle Oliveira Santos**.

Professor orientador: **Luciana Mattos Barros Oliveira**

COMISSÃO REVISORA

- Luciana Mattos Barros Oliveira (Professor orientador, presidente da comissão), vinculada ao Departamento de Biorregulação/ICS



Assinatura:

- Junia Raquel Dutra Ferreira, vinculada ao Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental (PgPAT) FMB-UFBA



Assinatura:

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no V Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

Aos Meus Pais, **Juarez**
Rubem e Gislene Santos

EQUIPE

- Michelle Oliveira Santos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: michelleos@uol.com.br;
- Luciana Mattos Barros Oliveira, Instituto de Ciências da Saúde/ UFBA

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha Professora orientadora, Doutora **Luciana Mattos Barros Oliveira**, pelo ensino dos primeiros e grandes passos na área da Fisiologia Humana, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.

ÍNDICE

I. RESUMO	2
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. A Hiperplasia Adrenal Congênita	5
III.1.1 Fisiopatologia	5
III.1.2 Epidemiologia	6
III.1.3 Quadro clínico	6
III.1.4 Diagnóstico e Triagem neonatal	7
III.1.5 Tratamento	9
III.1.6 O crescimento	10
IV. METODOLOGIA	12
V. RESULTADOS	13
VI. DISCUSSÃO	17
VII. CONCLUSÃO	24
VIII. ANEXOS	
ANEXO 1 Fluxograma da biossíntese do cortisol	25
ANEXO 2 Idade óssea	26
ANEXO 3 Ficha de registro de dados	27
ANEXO 4 Valores de referência para testosterona	28
ANEXO 5 Parecer substanciado do CEP	29
IX. REFERÊNCIAS	34

I. Resumo

Introdução: Hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um grupo de desordens autossômicas recessivas caracterizadas pela deficiência na síntese de cortisol. O crescimento é uma das principais preocupações em HAC, pois o paciente na maioria das vezes não consegue atingir a sua altura alvo. Isto é decorrente não somente do próprio diagnóstico da doença, mas também das consequências do seu tratamento. **Objetivo:** Avaliar o crescimento dos pacientes com a forma clássica de HAC por deficiência da enzima 21-hidroxilase acompanhados no Ambulatório Magalhães Neto. **Metodologia:** Foram estudados todos os pacientes com HAC, forma clássica, acompanhados no ambulatório de Anomalias do Desenvolvimento Sexual do serviço de Genética do Hospital Universitário Professor Edgar Santos – UFBA com idade óssea menor que 18 anos pelo método de Greulich Pyle. Foi feita uma avaliação clínica detalhada, com registro da dose de glicocorticoide e mineralocorticoide (ajustada por superfície corpórea) e medidas precisas de altura e peso, dosagem de 17 hidroxiprogesteronona e testosterona, assim como avaliação da idade óssea pelo método de Greulich Pyle. A velocidade de crescimento anual foi calculada baseada pelas estaturas aferidas nas consultas do último ano. **Resultados:** Dos 36 pacientes elegíveis para o estudo, 75% eram do sexo feminino e 55,6% eram portadores da forma de HAC virilizante simples. O percentual de pacientes que iniciou o acompanhamento até completar 1 ano de idade foi de aproximadamente 42%. Dentre os que constavam dados sobre o primeiro ano de vida (14 pacientes), apenas 42,9% apresentaram uma velocidade de crescimento igual ou superior a 20 cm/ano e o restante apresentou uma média inferior aos parâmetros adotados. A avaliação da idade óssea (IO) em diferentes períodos mostrou uma IO superior à idade cronológica na maioria da amostra. A altura final média alcançada por cada grupo mostrou que em ambos os gêneros essa medida foi inferior aos parâmetros populacionais. Os pacientes que fizeram uso regular da medicação foram os que apresentaram um melhor desempenho durante o crescimento, principalmente com o uso de acetato de cortisona de forma isolada. **Discussão:** Foi observado o predomínio de pacientes do sexo feminino e portadores da forma não perdedora de sal, o que contraria a literatura que mostra uma relação de 3:1 entre as formas perdedora de sal e virilizante simples. As médias das velocidades de crescimento mostraram um ritmo acelerado de crescimento e uma estatura elevada na primeira infância devido ao avanço da IO e, uma baixa velocidade de crescimento e estatura final decorrente do fechamento prematuro

das epífises. A análise da idade óssea evidenciou um avanço da maturação óssea em diferentes períodos do crescimento, principalmente em pacientes que não utilizavam a medicação de forma regular, o que interferiu na adequada reposição dos hormônios deficientes e redução da secreção de andrógenos em excesso. A altura final inferior aos parâmetros populacionais é uma característica da doença, ocorrendo em pacientes tratados ou não. Conclusão: Foi observado que em pacientes com HAC o padrão de crescimento não acompanha os parâmetros ideais de desenvolvimento, entretanto a terapia realizada se mostrou eficaz na melhoria deste padrão.

I. Objetivos

Principal

Avaliar o crescimento dos pacientes com a forma clássica de Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) por deficiência da enzima 21-hidroxilase acompanhados no Ambulatório de Genética do Magalhães Neto – complexo HUPES - UFBA.

Secundários

1. Determinar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com as formas perdedora de sal e virilizante simples da Hiperplasia Adrenal Congênita
2. Avaliar velocidade de crescimento em cada fase do crescimento, avanço da idade óssea, altura final para cada gênero comparando com os parâmetros populacionais
3. Avaliar a relação entre o controle dos níveis hormonais baseado nos níveis da testosterona sérica com a velocidade de crescimento e a altura final

II. Fundamentação Teórica

Hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um grupo de desordens autossômicas recessivas caracterizadas pela deficiência na síntese de cortisol¹. A forma mais comum de HAC é causada por mutações no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase (P450c21). Esta enzima converte a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-deoxicortisol e progesterona em deoxicorticosterona, precursores respectivos para o cortisol e aldosterona (ANEXO 1)^{2,3}

O cortisol é um hormônio produzido pelas adrenais e tem diversas funções, dentre elas manter os níveis de glicose sanguínea; manter as funções do sistema nervoso central e do cardiovascular durante o jejum; aumentar os níveis de glicose sanguínea durante episódios de estresse às expensas de proteína muscular; promover ação anti-inflamatória e imunossupressora; além de produzir efeitos sobre o sistema reprodutor, ossos, pele, tecido conjuntivo, trato gastrointestinal e no desenvolvimento fetal⁴. A síntese de cortisol ocorre no córtex da adrenal a partir do colesterol e se processa em cinco etapas. Na zona fasciculada o colesterol é convertido, sequencialmente, em pregnenolona, progesterona, 17-hidroxiprogesterona, 11-deoxicortisol e cortisol⁴ (ANEXO 1). Quando ocorre deficiência de uma das enzimas envolvidas na biossíntese de cortisol, temos a hiperplasia adrenal congênita, pois esta cadeia de transformações enzimáticas apresenta mecanismos de *feedback* negativo em que o cortisol circulante inibe a produção do hormônio adrenocorticotrófico hipofisário (ACTH) e do hormônio hipotalâmico liberador de corticotrofina (CRH) e, com a baixa concentração do cortisol plasmático, ocorre o aumento da secreção de ACTH que, estimula cronicamente as adrenais, provoca a hiperplasia funcional destas, com aumento de metabólitos intermediários pré-bloqueio enzimático, diminuição de metabólitos pós-bloqueio enzimático e consequente desvio na produção hormonal⁵.

A deficiência da enzima 21-hidroxilase é responsável por cerca de 95% dos casos de HAC, sendo esta uma das doenças autossômicas mais comuns⁶, caracterizada, neste caso, pela deficiência na produção do cortisol, com ou sem deficiência na síntese da aldosterona e por excesso de hormônios androgênicos⁷. Estudos realizados a partir de programas de triagem neonatal na França, Itália, Japão, Nova Zelândia, Escócia e

Estados Unidos mostraram que a incidência mundial de HAC é estimada de 1:14.000 nascidos vivos, sendo que a maior frequência de casos foi encontrada numa população de esquimós Yupik do sudoeste do Alasca (1:282) e em La Reunion, França (1:2,141)⁷. A HAC por deficiência da 21-hidroxilase apresenta-se em diversos níveis de gravidade. O fenótipo clínico é tipicamente classificado como a forma clássica, a forma mais grave; e a forma de menor gravidade ou de início tardio é classificada como não clássica. A HAC clássica ainda é subclassificada como perdedora de sal ou não perdedora de sal (virilizante simples), refletindo a grau de deficiência de aldosterona⁸. Estudos mostraram que a forma clássica perdedora de sal é três vezes mais comum do que a forma virilizante simples⁷.

Dentre as características clínicas da deficiência da 21-hidroxilase a mais evidente é a virilização. Isto ocorre, pois a função adrenocortical se inicia no feto por volta do terceiro mês de gestação e um feto com deficiência de 21-hidroxilase é exposto a uma hipersecreção de andrógenos no momento crítico da diferenciação sexual. Em um feto do sexo feminino, o excesso de andrógenos viriliza a genitália externa feminina, resultando em ambiguidade genital. Em alguns casos, a genitália ambígua não pode ser identificada¹ ou a virilização é tão intensa que a uretra é peniana⁹. A genitália interna (útero e tubas uterinas), que surge a partir dos ductos de Müller, é normal, pois o feto do sexo feminino não possui Células de Sertoli, características dos testículos, a fonte de hormônio anti-mülleriano¹⁰. Este hormônio induz a regressão dos ductos müllerianos embrionários, que são programados para originar o trato reprodutor feminino⁴. Assim, as anormalidades na genitália feminina estão presentes apenas na parte externa, sensível ao andrógeno. Homens com deficiência de 21 – hidroxilase não manifestam anormalidades genitais ao nascimento, mas podem demonstrar hiperpigmentação¹⁰.

Outras anormalidades podem estar presentes, tais como: altas concentrações séricas de androstenediona, 3-alfa-androstanediol glicuronídeo, testosterona, 21-deoxicortisol e progesterona; e aumento da excreção urinária de metabólitos dos precursores do cortisol.

A forma virilizante simples é caracterizada apenas pelo excesso de secreção de andrógenos pela adrenal, o que provoca virilização pré-natal de fetos geneticamente femininos e pós-natal de meninos e meninas. Já na forma perdedora de sal, além do excesso de andrógenos, há deficiência de aldosterona, causando redução dos níveis

séricos de sódio, aumento sérico do potássio, e colapso vascular. Na forma perdedora de sal mais grave, tanto meninos recém-nascidos como meninas estão sujeitos a crises de perda de sal com risco de vida, dentro das primeiras semanas após o nascimento. A contínua hipersecreção de andrógenos adrenais, como resultado de uma HAC não tratada resulta em aumento peniano ou clitoriano progressivo; avanço da idade óssea e estatura elevada na primeira infância com baixa estatura final causado pelo fechamento prematuro das epífises; aparecimento precoce de acne e pelos faciais, axilares e pubianos. Meninas com HAC que permanecem sem tratamento não desenvolvem seios ou não menstruam e são mais virilizadas. Em meninos não tratados, os testículos podem permanecer pequenos e ter infertilidade, embora alguns homens não tratados sejam férteis¹⁰.

É muito difícil realizar o diagnóstico clínico da HAC no período neonatal, particularmente em crianças do sexo masculino que não possuem alteração da genitália externa ao nascimento. Os sinais e sintomas decorrentes da insuficiência adrenal podem ser bastante inespecíficos. As crianças afetadas podem apresentar inicialmente apenas perda de peso persistente¹¹. Outras manifestações como vômitos e diarreia frequentemente conduzem ao diagnóstico equivocado de doenças mais comuns, como a doença do refluxo gastroesofágico ou a gastroenterite infecciosa.

O diagnóstico é confirmado pela presença de uma concentração muito elevada no soro de 17-hidroxiprogesterona, substrato para a enzima 21-hidroxilase, cuja enzima encontra-se deficiente na HAC forma clássica. Neonatos mais afetados tem concentrações superiores a 3.500 ng/dL (105 nmol/L)¹. É válido ressaltar que os pacientes com uma deficiência enzimática mais completa possuem níveis mais altos 17-hidroxiprogesterona¹².

A partir de 1977, tornou-se possível o diagnóstico precoce da HAC por deficiência de 21- hidroxilase por meio da triagem neonatal, quando Pang et al. descreveram uma técnica de ensaio para a dosagem da 17-OHP a partir do sangue de recém-nascidos colhido em papel-filtro. Esses autores realizaram um programa-piloto no Alasca, que demonstrou a viabilidade da triagem neonatal para HAC, hoje realizada de rotina em muitos países^{13, 14}. Essa doença é considerada elegível para ser incluída nos programas de triagem neonatal por ser relativamente frequente, potencialmente fatal na infância e que

pode ser triada por medida hormonal simples. Além disso, possui um tratamento eficaz, simples e de baixo custo que, quando instituído precocemente, pode prevenir morbimortalidade.

Algumas das evidências que sustentam a eficácia da triagem neonatal para HAC baseiam-se nas diferenças observadas na incidência, relação entre os sexos e o espectro da doença entre populações triadas e não triadas. Quando a triagem não é realizada, recém-nascidos do sexo masculino ficam sem o diagnóstico da doença até que se verifique perda de sal significativa. Já recém-nascidos do sexo feminino com a forma clássica da doença apresentam genitália ambígua ao nascimento e podem ser registradas e criadas indevidamente como meninos. Além do risco de morte por crise adrenal, também há evidências de déficits intelectuais e dificuldades de aprendizado secundário à hiponatremia grave³.

A triagem de rotina já está disponível em muitos países, incluindo os EUA^{1, 15}, mas no Brasil é somente realizada em laboratórios privados ou em programas públicos que recebem incentivos municipais e/ou estaduais¹⁶. Assim, com o advento destes programas de triagem neonatal para HAC, homens afetados podem ser diagnosticados antes que desenvolvam sintomas clínicos¹. Entretanto, em países onde a triagem de rotina ainda não está disponível, o diagnóstico é feito, na maioria das vezes, somente após a infância.

A triagem neonatal é feita utilizando um teste de rastreio de 17-hidroxiprogesterona (17OHP), cuja dosagem é medida utilizando uma amostra de sangue, de preferência entre dois e quatro dias após o nascimento. Resultados falsos positivos na triagem neonatal são comuns em bebês prematuros e doentes^{17,18}, e por isso muitos programas de rastreio estabeleceram valores de referência que são baseadas em peso e idade gestacional^{19,20}.

Atualmente, alguns estudos sugeriram que há um risco substancial de resultados falsos negativos durante a triagem, particularmente em meninas^{21,22}. Estes resultados foram ilustrados em um estudo de base populacional com todos os recém-nascidos da cidade de Minnesota entre os anos de 1999 e 2010. Dos 838.241 recém-nascidos selecionados, 52 foram diagnosticados com HAC clássica, mas 15 casos (nove meninas e seis

meninos) foram perdidos, com uma taxa de falso negativo de 22,4% (IC95% 14 a 34). Entre as nove meninas não detectadas pela triagem, cinco foram avaliadas e diagnosticadas devido à presença de genitália ambígua, entretanto três outras que tinham genitália ambígua não foram diagnosticadas até três meses a seis anos de idade. Assim, o estudo concluiu que os recém-nascidos com suspeita de HAC, como os portadores de genitália ambígua, devem ser submetidos à avaliação endócrina, mesmo que o teste de triagem neonatal seja negativo.

A administração de glicocorticoides pré-natais também mostrou risco de resultados falso-negativos, a exemplo do uso com a finalidade de induzir a maturação pulmonar em gestações com parto prematuro esperado, que pode diminuir os níveis de 17-hidroxiprogesterona na amostra de sangue analisada, aumentando o risco de resultados falso-negativos²³.

O tratamento dos pacientes em fase de crescimento com HAC tem como objetivo reduzir a secreção dos andrógenos em excesso e repor os hormônios deficientes. Isto é feito através da administração de glicocorticoides e mineralocorticoides em doses calculadas para cada paciente, que deve seguir com acompanhamento médico periódico e constantes reavaliações. Entretanto, o balanço entre o hiperandrogenismo e o hipercortisolismo é um obstáculo nesta terapia¹. O subtratamento oferece um risco maior de insuficiência adrenal aguda e permite maior produção de andrógenos adrenais, com acelerado aumento da idade óssea e perda potencial do crescimento. Já o excesso da terapia pode suprimir o crescimento, aumentar a pressão arterial e causar a Síndrome de Cushing iatrogênica¹.

O tratamento pré-natal, apesar de não ser formalmente indicado, pode ser realizado durante a gestação. Como a HAC é uma doença autossômica de caráter recessivo, se uma mulher que já gerou previamente uma criança com HAC engravidar novamente através do mesmo parceiro, o feto terá uma chance em quatro de ter HAC. Uma vez que o período durante o qual os órgãos genitais de um feto do sexo feminino podem tornar-se virilizados começa apenas seis semanas após a concepção, o tratamento deve ser instituído essencialmente assim que a mulher sabe que está grávida²⁴. Como o tratamento deve ser iniciado até 6-7 semanas de gestação, e o diagnóstico genético por biópsia de vilosidade coriônica não pode ser feito até 10-12 semanas, todas as gestações

de risco para HAC são tratadas, apesar de apenas um em cada quatro fetos ser afetado. Além disso, apenas metade dos fetos afetados pode ser do sexo feminino; portanto, o tratamento é potencialmente benéfico para somente um em cada oito fetos. O tratamento pré-natal visa reduzir a virilização genital feminina, a necessidade para cirurgia reconstrutiva, e minimizar a angústia emocional associada ao nascimento de uma criança com genitália ambígua. Este tratamento não altera a necessidade de terapia de substituição hormonal ao longo da vida, a necessidade de monitoramento médico, ou o risco de vida em caso de crise de perda de sal se a terapia for interrompida^{25,26}.

O crescimento é uma das principais preocupações em HAC, pois o paciente na maioria das vezes não consegue atingir a sua altura alvo²⁷. Isto é decorrente não somente do próprio diagnóstico da doença, mas também das consequências do seu tratamento²⁷. O excesso de andrógenos, bem como de corticoides afetam a altura final esperada para o paciente²⁸. Estudos observacionais mostraram que há evidências de que a altura final dos pacientes com HAC tratados com glicocorticoides é menor do que a altura final da população e do que o esperado pela altura dos pais²⁹. Outros estudos mostraram que os pacientes não tratados também possuem um déficit na altura final devido ao fechamento prematuro das epífises¹⁰. Comparando as formas virilizante simples e perdedora de sal, estudos demonstram que os pacientes que possuem a forma perdedora de sal alcançam uma altura final superior aos pacientes que possuem a forma virilizante simples²⁷. Isto está relacionado, em parte, ao diagnóstico e tratamento tardios e ao avanço da idade óssea observado em indivíduos não tratados, com excesso de andrógenos pós-natal, mais comum nos casos virilizantes simples, principalmente no sexo masculino, já que não há evidências fenotípicas ao nascimento. Quando se analisa a velocidade de crescimento e a maturação óssea de crianças com formas virilizante simples leves, não tratadas, observa-se que elas não apresentam elevação destas taxas no primeiro ano de vida. Após este período há um aumento progressivo na velocidade de crescimento e maturação óssea com forte relação com o tempo de exposição ao andrógeno. Esta observação tem implicações para a dose de glicocorticoides que deve ser usada nestes pacientes no primeiro ano de vida³⁰. Estes dados confirmam a ideia de que pacientes não tratados apresentam um padrão de crescimento normal até os 18 meses de idade, indicando que o crescimento é insensível aos andrógenos durante este período³¹. A otimização do tratamento atual pode levar a melhorias no prognóstico da altura final. Os benefícios potenciais de regimes de tratamento mais complexo, utilizando

inibidores de aromatase e antiandrogênicos, em combinação com uma dose reduzida de glicocorticoides permanecem incertas²⁷.

III. Metodologia:

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo através da análise dos prontuários de 36 pacientes com Hiperplasia Adrenal Congênita, forma clássica, acompanhados no ambulatório de Anomalias do Desenvolvimento Sexual do serviço de Genética do Hospital Universitário Professor Edgar Santos – UFBA com idade óssea de até 18 anos.

Foi feita uma avaliação clínica detalhada, com registro da dose de glicocorticoide e mineralocorticoide (ajustada por superfície corpórea) e medidas precisas de estatura e peso, avaliação laboratorial por hemograma, 17 hidroxiprogestero e testosterona, assim como avaliação da idade óssea pelo método de Greulich Pyle (Anexo 2). A velocidade de crescimento anual foi calculada baseada pelas estaturas aferidas nas consultas do último ano e foi subdividida em quatro fases. A Fase 1 compreende a velocidade de crescimento no 1º ano de vida, a Fase 2 refere-se ao 2º ano de vida, a Fase 3 ao período entre o 3º ano e o início da puberdade e a Fase 4 abrange o período da puberdade. O início da puberdade considerado normal foi: 8 anos para meninas e 9 anos para meninos. Foram considerados como referência para a altura final os parâmetros populacionais brasileiros de acordo com dados do IBGE de 2009 que mostram uma altura final média de 161,1 cm para o sexo feminino e 173,1 cm para o sexo masculino.

Todos os dados foram coletados através do preenchimento do protocolo criado para este estudo (Anexo 3). Os valores de referência dos níveis de testosterona e de 17-OHP foram estabelecidos a partir da tabela utilizada pelo laboratório onde os exames foram realizados. (Anexo 4)

Foram incluídos no estudo todos os pacientes portadores da forma clássica de hiperplasia adrenal congênita, acompanhados no serviço de Genética do HUPES - UFBA. Foram excluídos os pacientes com impossibilidade de acesso aos prontuários por qualquer motivo ou com número insuficiente de consultas.

A análise estatística foi realizada com o auxílio do software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versão 21.0 (Chicago, EUA).

O projeto foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (Anexo 5).

IV. Resultados

A tabela 1 mostra o perfil dos pacientes quanto ao gênero, apresentação clínica, tipo de tratamento clínico, idade óssea e idade média. Dos 36 pacientes elegíveis para o estudo, apenas 9 (25%) eram do sexo masculino. Na classificação entre as formas virilizante simples e perdedora de sal, a primeira foi a mais frequente com 55,6% do total de pacientes. Em relação ao uso da medicação, a maioria referiu seguir a terapêutica de forma regular (69,4%), mas apenas 27,8% dos pacientes apresentaram um bom controle hormonal, baseado nos valores quantitativos da testosterona, ao longo do acompanhamento. Foi verificado que em ambos os grupos a idade óssea se mostrou avançada de acordo com a idade cronológica dos pacientes. A média de idade dos indivíduos do estudo foi de $20,4 \pm 5,9$ anos para o sexo masculino e $19,4 \pm 4,2$ para o sexo feminino. Para ambos os sexos, a média foi de $19,7 \pm 12,2$ anos.

Na tabela, dados inválidos se referem aos dados que não constavam nos registros dos pacientes ou que não puderam ser calculados, e por isso, foram excluídos da análise estatística. Nas análises feitas com as variáveis referidas não foram encontradas significâncias estatísticas entre o gênero e a apresentação clínica, uso da medicação, avanço da idade óssea e controle hormonal.

A tabela 2 mostra as medicações utilizadas na terapêutica dos pacientes com HAC e a média da altura final alcançada por cada grupo. No estudo foi evidenciado o uso predominante de acetato de cortisona associado à fludrocortisona (36,1%), seguido pelo uso de acetato de cortisona de forma isolada (27,8%). Já em relação à altura final média atingida em cada grupo, os pacientes tratados com acetato de cortisona de forma isolada exibiram um melhor resultado, alcançando uma média de 161,4 centímetros, 7 centímetros a mais que o segundo melhor grupo. Na tabela 3 evidenciamos as médias das alturas finais da amostra e os valores de referência com base em dados da população brasileira e separados por sexo.

Comparando os dados da tabela 3 é possível concluir que a altura final da amostra foi cerca de 6% inferior, em ambos os sexos, quando comparado com os valores esperados para a população brasileira. Analisando os grupos pela forma de apresentação clínica, percebe-se que a forma virilizante simples exibiu uma altura final superior a dos pacientes com a forma perdedora de sal, em ambos os sexos. Entretanto, pela análise

estatística não foi estabelecida uma associação entre a forma de apresentação clínica e a altura final dos pacientes. A análise entre o avanço da idade óssea e a altura final dos pacientes também não demonstrou significância estatística (p 0,533).

Tabela 1 – Características clínicas por gênero

	Masculino	Feminino	Total	Valor de p
	n(%)	n(%)	n(%)	
	9 (25)	27 (75)	36 (100)	
Apresentação clínica				
Perdedora de Sal	5 (55,6)	11 (40,7)	16 (44,4)	0,47
Virilizante simples	4 (44,4)	16 (59,3)	20 (55,6)	0,47
Uso da medicação				
Regular	5 (55,6)	20 (74,1)	25 (69,4)	0,39
Irregular	4 (44,4)	6 (22,2)	10 (27,8)	0,39
Inválido	0 (0)	1 (3,7)	1 (2,8)	
Idade óssea				
Avançada	5 (55,6)	14 (51,9)	19 (52,8)	1,0
Normal	3 (33,3)	9 (33,3)	12 (33,3)	1,0
Inválido	1 (1,1)	4 (14,8)	5 (13,9)	
Controle Hormonal				
Sim	5 (55,6)	5 (18,5)	10 (27,8)	0,07
Não	2 (22,2)	14 (51,9)	16 (44,4)	0,07
Inválido	2 (22,2)	8 (29,6)	10 (27,8)	
Média da idade	20,4 anos	19,4 anos	19,7 anos	
Desvio padrão	$\pm 5,9$ anos	$\pm 4,2$ anos	$\pm 12,2$ anos	

Tabela 2 – Medicações utilizadas e altura final atingida.

	Frequência	Altura final média
Medicação	n (%)	cm
Acetato de cortisona	10 (27,8%)	161,4
Fludrocortisona+ acetato de cortisona	13 (36,1)	154,4
Prednisona	5 (13,9%)	150,75
Dexametasona	2 (5,6%)	149,5
Fludrocortisona + Prednisona	4 (11,1%)	149,3
Inválidos	2 (5,6%)	
Total	36 (100%)	

Tabela 3 – Médias das alturas finais e valores de referência populacional por sexo.

	Forma Perdedora de Sal	Forma Virilizante Simples	Altura Final	Média populacional	Valor de ρ
	cm	cm	Cm	cm	
Feminino	148,7	154	151,5	161,1	1,0
Masculino	160,8	167,9	163,4	173,1	1,0

Na tabela 4 encontramos a velocidade de crescimento em cada fase do desenvolvimento. A Fase 1, que compreende o primeiro ano de vida, apresentou uma velocidade de crescimento (VC) de 18,87 cm/ano para as meninas e 16,22 cm/ano para os meninos. A Fase 2, segundo ano de vida, mostrou uma VC de 11,46 cm/ano para as meninas e 12,99 cm/ano para os meninos. Na Fase 3, responsável pelo período compreendido pelo terceiro ano de vida até o início da puberdade, evidenciamos uma VC de 8,25 cm/ano para as meninas e 7,56 cm/ano para os meninos. E na puberdade, Fase 4, a VC exibida pelas meninas e meninos foi de 3,2 cm/ano e 3,38 cm/ano, respectivamente. Já na classificação da velocidade de crescimento pela divisão da amostra em Controlados e Não controlados, levando em consideração o valor laboratorial da testosterona, evidenciamos que no grupo de pacientes não controlados o crescimento foi mais acelerado nas fases iniciais, entretanto, na puberdade, o grupo controlado exibiu uma VC mais elevada.

A mediana da idade de início do acompanhamento no serviço foi 2,52 anos, variando de 0 a 16,89 anos. Já a idade na última consulta apresentou uma mediana de 16,86 anos, variando de 2,06 a 39,17 anos. A análise dos resultados não mostrou significância estatística entre a idade na primeira consulta e altura final alcançada. Tabela 5.

O grupo dos pacientes Controlados apresentou um maior percentual de indivíduos com uma altura final igual ou superior à média populacional (16,7%). Apesar deste resultado, não foi encontrada correlação entre a altura final atingida e o controle hormonal, baseado nos valores quantitativos da testosterona, através da análise estatística. Tabela 6.

Tabela 4 – Velocidade de crescimento por fases

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4
	cm/ano	cm/ano	cm/ano	cm/ano
Feminino	18,87	11,46	8,25	3,2
Masculino	16,22	12,99	7,56	3,38
Controlado	18,91	10	7,02	3,74
Não controlado	25,84	10,24	9,17	2,97

Tabela 5 – Idade cronológica na primeira e na última consulta

	Idade na primeira consulta	Idade na última consulta	Valor de ρ
	Anos	Anos	
Média	2,52	16,86	0,29
Varição	0-16,89	2,06-39,17	

Tabela 6 – Altura final entre os grupos Controlado e Não controlado

	Altura final		Total	Valor de ρ
	\geq média populacional	< média populacional		
Controlados	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (100%)	1
Não controlados	1 (8,3%)	11 (91,7%)	12 (100%)	1

V. Discussão

VI.1 Distribuição por gênero, forma clínica e idade óssea

Na população estudada houve predominância do sexo feminino. O resultado é esperado, já que as características fenotípicas presentes ao nascimento - como, por exemplo, a genitália ambígua - auxiliam no diagnóstico mais fácil neste grupo. Outro fator contribuinte para este resultado pode ter sido a dificuldade em se realizar o diagnóstico neonatal da forma virilizante simples nos pacientes do sexo masculino, devido a ausência de características clínicas evidentes ao nascimento, haja vista que, sem as crises de perda de sal, os sinais clínicos se tornam escassos antes do início da puberdade, tornando o diagnóstico mais difícil de ser realizado neste grupo. Outro fator importante que justifica uma maior incidência no sexo feminino é a ocorrência de óbito no sexo masculino sem diagnóstico, devido às crises perdedoras de sal. Entretanto, quando analisada, a incidência por sexo deveria apresentar uma distribuição semelhante entre os sexos, visto que a hiperplasia adrenal congênita é uma doença autossômica recessiva³².

A forma perdedora de sal mostrou-se menos frequente do que a forma virilizante simples nessa amostra, exibindo um perfil diferenciado na população atendida no referido serviço de saúde ou falha no diagnóstico dos pacientes com a forma perdedora de sal da doença. Entretanto, no grupo pertencente ao sexo masculino a forma perdedora de sal foi predominante, provavelmente devido a uma maior facilidade diagnóstica desta apresentação clínica neste sexo. A análise mundial evidencia uma proporção de 3 mulheres para cada homem para os casos com a forma perdedora de sal⁷.

A idade óssea é o índice do desenvolvimento do esqueleto, um aspecto da maturação do indivíduo. Na grande maioria das crianças, o crescimento físico, vale dizer, o aumento da estatura, está relacionado com diferentes aspectos da maturação, como o desenvolvimento ósseo, o sexual, o mental, o dentário, o neuromotor e outros, de modo a ser possível, do ponto de vista clínico, considerá-los, todos, como componentes de um mesmo processo. A maturação do esqueleto está sob a influência de fatores genético-constitucionais, hormonais, nutricionais, sócio-econômicos, climáticos e sazonais,

bioquímicos e farmacológicos, podendo mostrar atraso ou aceleração em função da presença de inúmeras doenças³³. É bem conhecido que hipersecreção adrenal de andrógenos faz com que ocorra aumento da velocidade de crescimento e aceleração da idade óssea. No nosso estudo, observamos que 52,8% dos pacientes apresentaram uma idade óssea avançada ao longo do período de acompanhamento.

VI.2 Esquema terapêutico e uso da medicação

Os diversos esquemas terapêuticos utilizados no tratamento da hiperplasia adrenal congênita não diferem em relação ao grau de supressão do eixo hipotálamo-hipofisário, porém, o mesmo não ocorre quanto aos efeitos colaterais, em especial sobre o crescimento estatural³⁴. O tipo, a dose e o modo de administração do glicocorticoide, além de sua associação a mineralocorticoides, devem ser considerados na escolha de um tratamento de reposição em longo prazo, na infância e na adolescência³. Esse planejamento vai influenciar sobremaneira na aceitação do tratamento pelo paciente e pode ser uma das explicações para a manutenção do uso regular da medicação por um tempo mais prolongado.

Os diferentes glicocorticóides exógenos apresentam diferentes potências anti-inflamatória e mineralocorticoide. A potência anti-inflamatória dos glicocorticoides depende da sua meia-vida biológica. Outros fatores que também determinam a sua ação anti-inflamatória são a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, a capacidade em atravessar a membrana plasmática, a ação intrínseca de cada molécula sobre os receptores e o "clearance" do glicocorticoide. Os dados sobre equivalências de glicocorticoides frequentemente utilizados baseiam-se primariamente em seus efeitos anti-inflamatórios, já que estes são o principal motivo pelo qual são prescritos. É importante lembrar que o efeito do glicocorticoide varia de indivíduo para indivíduo, sendo a variabilidade maior para os compostos de maior meia-vida plasmática e biológica, como a dexametasona³⁵.

No entanto, um aspecto destes compostos permanece pouco valorizado e deveria ser considerado de maneira primordial ao se escolher a medicação a ser empregada em crianças e adolescentes e diz respeito à sua potência supressora do crescimento. Diferentes glicocorticóides suprimem o crescimento diferentemente. Os efeitos supressores do crescimento e anti-inflamatórios dos diferentes glicocorticóides não são

colineares e em geral os esteróides mais potentes, com maior meia-vida biológica, têm efeito supressor do crescimento desproporcionalmente maior³⁵.

O regime terapêutico ideal para aquisição da estatura final esperada em crianças com a hiperplasia adrenal congênita ainda não é conhecido. Entre os corticoides disponíveis, a cortisona e a hidrocortisona são consideradas as drogas de escolha para o tratamento da HAC nas crianças porque o cortisol é o principal glicocorticoide secretado fisiologicamente pelo córtex da adrenal, além disso, o cortisol contribui para a retenção de sal, enquanto que os glicocorticoides mais potentes têm pouco ou nenhum efeito mineralocorticoide, e por fim, os glicocorticoides mais potentes suprimem o crescimento mais intensamente³⁵.

No Brasil a hidrocortisona não é mais comercializada para uso na forma oral. Assim, o acetato de cortisona substituiu o uso da hidrocortisona no país, mas até agora poucos estudos mostraram a relação entre este glicocorticoide e o crescimento nos pacientes com HAC.

A partir da constatação de que a secreção fisiológica de cortisol é mais baixa que os valores previamente considerados³⁶, doses substitutivas proporcionalmente menores de glicocorticoide foram gradativamente aceitas^{37,38}. Contudo, o manuseio de doses corretas do glicocorticoide para a substituição do cortisol endógeno é difícil, e com frequência observa-se superdosagem, especialmente nos lactentes³⁹. São vários os fatores que podem concorrer para um mau controle. Inadequação da manipulação farmacêutica do glicocorticoide, por exemplo, representa um grande problema para as crianças brasileiras. Além disso, há o problema da adesão por parte das crianças e, especialmente, dos adolescentes ao uso de medicação crônica 3 ou 4 vezes ao dia³⁷.

Uso irregular da medicação, durante o período de estudo, foi informado por 27,8% dos pacientes, mas este número pode ser ainda maior. A biodisponibilidade do acetato de cortisona oral é praticamente completa e permitiria um controle adequado com ingestão a cada oito horas em doses apenas 6% maiores que uma aplicação correspondente intravenosa. No entanto, as dificuldades de adesão acabam propiciando períodos de “escape” durante as 24 horas, suficientes para estimular o ACTH e, conseqüentemente, a produção androgênica.

VI.3 O crescimento e a velocidade de crescimento

O crescimento é um evento geneticamente programado, da concepção ao amadurecimento completo, entretanto, alguns fatores inerentes ao próprio indivíduo (constitucionais ou intrínsecos), bem como representados por circunstâncias ambientais, podem induzir modificações nesse processo. Fatores climáticos, socioeconômicos, hormonais, psicossociais e, sobretudo, nutricionais são alguns dos interferentes do processo de crescimento⁴⁰. Além disso, o crescimento esquelético ocorre de forma não-linear, com velocidades variáveis de acordo com a fase da vida considerada⁴¹.

Na hiperplasia adrenal congênita, o crescimento é um aspecto que sofre interferência das alterações proporcionadas pela doença. No estudo, a altura final dos indivíduos com hiperplasia adrenal congênita mostrou-se inferior à média populacional para ambos os sexos. Esses resultados corroboram estudos anteriores que mostram um déficit no crescimento destes indivíduos quando comparados com a média populacional e com a altura esperada considerando a altura dos pais^{29,42,43}. Tal efeito pode ser consequência não apenas da administração de doses suprafisiológicas de glicocorticoides utilizadas para o controle do hiperandrogenismo, mas que suprimem o crescimento, como também pela administração de doses insuficientes que provocam aumento da produção de esteroides sexuais, avanço da idade óssea e fechamento precoce das epífises ósseas^{44,45,46}.

A observação da curva de velocidade de crescimento permite a identificação de quatro momentos fundamentais do crescimento humano. A fase 1, que corresponde ao primeiro ano de vida, é caracterizada por um crescimento rápido, porém desacelerado. A velocidade de crescimento do primeiro ano de vida é a mais alta da vida extrauterina e é cerca de 25 cm/ano, reduzindo-se drasticamente nos dois primeiros anos de vida. A fase 2 corresponde ao segundo ano de vida, e é caracterizada por um crescimento de cerca de 12 cm/ano. A fase 3 abrange o período da infância até o início da puberdade, e é uma fase de crescimento lento, mais estável e constante. A velocidade média varia de 4 a 6 cm/ano, e é chamada infantil ou pré-puberal, pois somente se modifica na fase seguinte. A fase 4 representa o período da puberdade, e se caracteriza por apresentar novamente uma fase de crescimento rápido (cerca de 12 cm/ano), com aceleração e posterior desaceleração, até, finalmente, o término do processo de crescimento. Este período

compreende uma etapa de intenso crescimento esquelético, também conhecido como estirão puberal, e é considerado como uma fase de grande vulnerabilidade ao desenvolvimento humano, cuja suscetibilidade aos agravos externos pode ocasionar prejuízos irreparáveis à estatura final do indivíduo. Portanto, o adolescente merece um enfoque preventivo de saúde e uma atenção diagnóstica especial em relação à apresentação de doenças crônicas, transtornos alimentares e distúrbios nutricionais⁴⁷. O estirão de crescimento ou estirão puberal é composto, portanto, pelo período de aceleração da velocidade de crescimento, até atingir um valor de pico, e subsequente desaceleração até o término do crescimento. O pico no sexo masculino pode chegar a valores de 10-12 cm/ano e, no sexo feminino, de 8-10 cm/ano^{41,47,48}. Além disso, observa-se que o estirão puberal não ocorre de maneira uniforme. Inicia-se pelos membros, seguindo uma direção distal-proximal, ou seja, pés e mãos, inicialmente, seguindo-se pernas e membros superiores, conferindo ao corpo do adolescente um aspecto desarmônico ou de desproporcionalidade, que volta a ser harmônico e proporcional ao término do estirão, após o crescimento do tronco, principal responsável pela estatura final do indivíduo⁴⁸.

Uma justificativa para as velocidades de crescimento encontradas no estudo pode ser explicada devido a uma dificuldade na manutenção da terapêutica com as doses fisiológicas de glicocorticoides e mineralocorticoides, o que pode ter acarretado a aceleração da maturação esquelética com fechamento precoce das epífises ósseas. Entretanto, é curioso o fato de que, apesar de as fases 1, 2 e 4 apresentarem velocidades de crescimento inferiores aos parâmetros considerados ideais, a fase 4 que deveria ser a de maior velocidade de crescimento se mostrou muito inferior à média esperada. Este resultado foi inesperado e pode ser explicado pelo fato de que a parcela dos pacientes que compuseram esta estatística era formada por indivíduos que iniciaram o tratamento mais tardiamente, com difícil controle hormonal por uso irregular da medicação e que apresentaram um avanço na idade óssea mais acentuado nas fases iniciais do crescimento, culminando com velocidade de crescimento acima da média na fase 3 e baixa velocidade de crescimento na fase do estirão puberal.

VI.4 Altura final, idades durante o acompanhamento

Contrariando a literatura, o presente estudo evidenciou uma melhor altura final nos pacientes com a forma virilizante simples da doença. Em estudos anteriores, associou-se uma melhor altura final aos pacientes com a forma perdedora de sal pela justificativa de que estes indivíduos, por apresentarem precocemente as crises de perda de sal, possibilitavam um diagnóstico mais precoce quando comparado com a forma virilizante simples, e assim o tratamento também era iniciado mais precocemente, proporcionando um controle mais adequado do crescimento neste grupo²⁷. No presente estudo, tal resultado pode ter ocorrido em decorrência do grau de deficiência enzimática menos acentuado nos pacientes com a forma perdedora de sal, haja vista que, ao analisar os casos separadamente, pode observar-se que, em alguns pacientes com a forma perdedora de sal, o diagnóstico foi estabelecido mais tardiamente.

A detecção de precursores do cortisol e compostos androgênicos elevados é frequente durante um esquema terapêutico adequado com hidrocortisona ou até mesmo durante um esquema realizado com doses excessivas, e durante a avaliação laboratorial podem ser detectadas variações individuais e exacerbações a que toda a esteroidogênese cortical está sujeita^{49,50}. Esta grande variabilidade e a dificuldade de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal levam à necessidade de doses muito elevadas de glicocorticoides para normalizar completamente os parâmetros hormonais, o que compromete o seu uso para ajuste das doses terapêuticas⁵¹. Com base nos valores de referência do estudo, observamos que os valores hormonais da testosterona se mostraram acima da média, provavelmente devido ao excesso na administração da medicação utilizada.

A falta de parâmetros laboratoriais mais adequados nos obriga a utilizar, para o controle, parâmetros clínicos e radiológicos que não permitem detecção e intervenção precoces. Isto dificulta o seguimento das crianças e ajustes das doses da medicação em curto prazo, antes que ocorram alterações no crescimento e maturação óssea⁵¹. Apesar do controle hormonal apresentado, os indivíduos pertencentes a este grupo (controlados) não apresentaram melhores velocidades de crescimento ao longo do acompanhamento, exceto na fase 4, entretanto, na análise da altura final alcançada, foi observado um maior percentual com altura final igual ou acima da média populacional no grupo dos controlados (16,7%).

A idade de início de acompanhamento no serviço foi variável, devido a diversos fatores. O diagnóstico da forma perdedora de sal é frequentemente realizado nas primeiras semanas de vida, enquanto o da forma virilizante simples é, em geral, mais tardio, especialmente no sexo masculino, quando aparecem os sinais de virilização com pseudopuberdade precoce. Vale lembrar que alguns casos iniciaram o acompanhamento no serviço depois de diagnosticados e tratados por algum tempo em outro serviço, e, também, irmãos dos casos índices, tanto na forma perdedora de sal como virilizante simples, foram diagnosticados intra-útero ou logo após o nascimento. No entanto, é importante salientar que o tempo de acompanhamento dos pacientes do presente estudo foi relativamente longo, com média de onze anos, o que, associado ao número expressivo de casos de uma doença relativamente rara, subsidiam os resultados encontrados³². Não foi encontrada relação entre a idade na primeira consulta e a altura final ($\rho = 0,29$).

VI. Conclusão

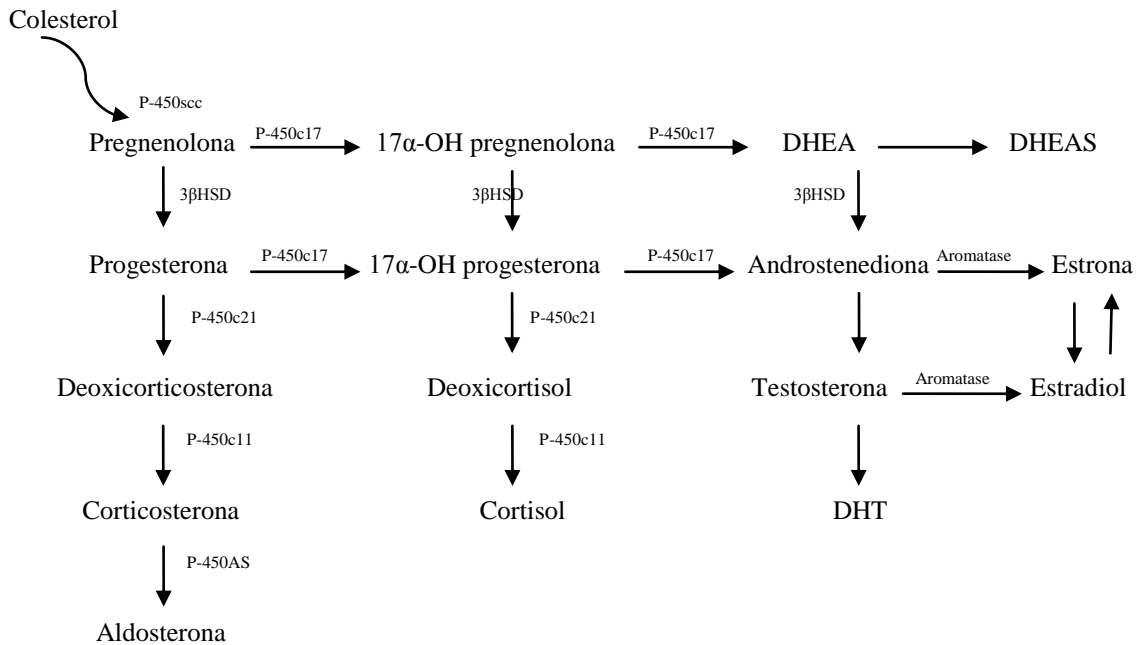
Do presente estudo conclui-se que houve um predomínio de indivíduos do sexo feminino e com a forma virilizante simples na nossa população. A maior parte dos pacientes relatou uso regular das medicações prescritas, mas os níveis séricos de testosterona foram mais altos que o normal e a maior parte dos pacientes apresentou idade óssea avançada.

A velocidade de crescimento se mostrou inferior aos parâmetros normais em 3 fases do crescimento (Fases 1, 3 e 4), mostrando-se ideal apenas na Fase 2. Os pacientes com níveis elevados de testosterona apresentaram uma velocidade de crescimento superior a dos pacientes com níveis normais nas três fases iniciais. No entanto, a altura final em ambos os sexos foi inferior aos parâmetros populacionais adotados.

Não houve relação entre a idade na primeira consulta e a altura final do indivíduo. Não houve relação entre a altura final alcançada e o controle hormonal durante o acompanhamento. No entanto, o uso isolado de acetato de cortisona apresentou um melhor resultado no que se refere à altura final dos pacientes.

ANEXO 1

Fluxograma da biossíntese do cortisol



P-450scc: enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol

3βHSD: 3β-hidroxiesteroide-desidrogenase

P-450c17: 17α-hidroxilase

P-450c21: 21α-hidroxilase

P-450c11: 11β-hidroxilase

P-450AS: aldosterona-sintase

ANEXO 2

Idade óssea (IO): valores médios esperados, faixa de normalidade e limites para atraso e avanço em crianças de 2 a 12 anos de idade.

idade cronológica	sexo masculino				sexo feminino			
	valor médio esperado	faixa da normalidade	IO atrasada: inferior a	IO avançada: superior a	valor médio esperado	faixa da normalidade 1a - 3a	IO atrasada: inferior a	IO avançada: superior a:
2 a	1a6m	6m- 2a6m	0	3a6m	2 a	1a - 3a	0	4a
3 a	2a6m	1a6m- 3a6m	6m	4a6m	3 a	2a - 4a	1a	5a
4 a	3a6m	2a6m- 4a6m	1a6m	5a6m	4 a	3a - 5a	2a	6a
5 a	4a6m	3a6m- 5a6m	2a6m	6a6m	5 a	4a - 6a	3a	7a
6 a	5a6m	4a6m- 6a6m	3a6m	7a6m	6 a	5a - 7a	4a	8a
7 a	6a	5a - 7a	4a	8a	7 a	6a - 8a	5a	9a
8 a	7a	6a - 8a	5a	9a	8 a	7a - 9a	6a	10a
9 a	8a	7a - 9a	6a	10a	9 a	8a - 10a	7a	11a
10 a	9a	8a - 10a	7a	11a	10 a	9a - 11a	8a	12a
11 a	10a	9a - 11a	8a	12a	11 a	10a - 12a	9a	13a
12 a	11a	10a - 12a	9a	13a	12 a	11a - 13a	10a	14a

Referencial: Greulich & Pyle (segundo Marcondes & Chammas).

a = anos e m = meses

ANEXO 3

Ficha de registro de dados

Nome:

Nº do registro:

Telefone:

Data de nascimento:

Data:

Atual:

1ª consulta:

Na última consulta:

Data									
Testosterona									
17 OHP									
Idade óssea (anual)									
Estatura (cm)									
Peso (kg)									
Altura alvo									
Velocidade de crescimento (anual)									
Estágio puberal									
Medicação (dose/dia)									
Controlado (1-sim 2-não)									

Código para medicação:

(0) Nenhuma; (1) Fludrocortisona; (2) Acetato de cortisona; (3) prednisona; (4) dexametasona; (5) prednisolona.

ANEXO 4

Valores de referência para testosterona

Masculino

< 1 ano	12 a 21 ng/dL
1 a 5 anos	2 a 25 ng/dL
6 a 9 anos	3 a 30 ng/dL
10 a 11 anos	5 a 50 ng/dL
12 a 14 anos	10 a 572 ng/dL
15 a 17 anos	220 a 800 ng/dL
Adulto	241 a 827 ng/dL

Feminino

1 a 5 anos	2 a 10 ng/dL
6 a 9 anos	2 a 20 ng/dL
10 a 11 anos	3 a 25 ng/dL
12 a 14 anos	10 a 40 ng/dL
15 a 17 anos	5 a 40 ng/dL
Adulto	6 a 82 ng/dL



ANEXO 5

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Dados do projeto de pesquisa

Título Da Pesquisa: Relação Entre O Crescimento E A Forma Clássica De Hiperplasia Adrenal Congênita Por Deficiência Da Enzima 21-Hidroxilase (CYP21A2) Em Pacientes Atendidos No Ambulatório Magalhães Neto Em Salvador - Bahia

Pesquisador: LUCIANA MATTOS BARROS OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 05701212.5.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 118.657

Data da Relatoria: 18/10/2012

Apresentação do Projeto:

Hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um grupo de desordens autossômicas recessivas caracterizadas pela deficiência na síntese de cortisol ¹. O cortisol é um hormônio produzido pelas adrenais e tem diversas funções, dentre elas manter os níveis de glicose sanguínea; manter as funções do sistema nervoso central e do cardiovascular durante o jejum; aumentar os níveis de glicose sanguínea durante episódios de estresse às expensas de proteína muscular; ação antiinflamatória e imunossupressora; além de efeitos sobre o sistema reprodutor, ossos, pele, tecido conjuntivo, trato gastrointestinal e no desenvolvimento fetal². A síntese de cortisol ocorre no córtex da adrenal a partir do colesterol e se processa em cinco etapas. Na zona fasciculada o colesterol é convertido, sequencialmente, em pregnenolona, progesterona, 17- hidroxiprogesterona, 11-desoxicortisol e cortisol ² (fig 1). Quando ocorre deficiência de uma das enzimas envolvidas na biossíntese de cortisol, temos a hiperplasia adrenal congênita, pois esta cadeia de transformações enzimáticas apresenta mecanismos de feedback negativo em que o cortisol circulante inibe a produção do hormônio adrenocorticotrófico hipofisário (ACTH) e do hormônio hipotalâmico liberador de corticotrofina (CRH) e, com a baixa concentração do cortisol plasmático, ocorre o aumento da secreção de ACTH que estimula cronicamente as adrenais, provoca a hiperplasia funcional destas, com aumento de metabólitos intermediários pré-bloqueio enzimático, diminuição de metabólitos pós-bloqueio enzimático e conseqüente desvio na

produção hormonal³. A deficiência da enzima 21-hidroxilase é responsável por cerca de 95% dos casos de HAC, sendo esta uma das doenças autossômicas mais comuns⁴, caracterizada, neste caso, pela deficiência na produção do cortisol, com ou sem deficiência na síntese da aldosterona e por excesso de hormônios androgênicos⁵. Estudos realizados a partir de programas de triagem neonatal na França, Itália, Japão, Nova Zelândia, Escócia e Estados Unidos mostraram que a incidência mundial de HAC era estimada de 1:14.000 nascidos vivos, sendo que a maior frequência de casos foi encontrada numa população de esquimós Yupik do sudoeste do Alasca (1:282) e em La Reunion, França (1:2,141)⁵.

A HAC por deficiência da 21-hidroxilase apresenta-se em diversos níveis de gravidade. O fenótipo clínico é tipicamente classificado como a forma clássica, a forma mais grave; e a forma de menor gravidade ou de início tardio é classificada como não clássica. A HAC clássica ainda é subclassificada como perdedora de sal ou não perdedora de sal (virilizante simples), refletindo a grau de deficiência de aldosterona⁶. Estudos mostraram que a forma clássica perdedora de sal é três vezes mais comum do que a forma virilizante simples⁵.

Dentre as características clínicas da deficiência da 21-hidroxilase a mais evidente é a virilização. Isto ocorre pois a função adrenocortical se inicia no feto por volta do terceiro mês de gestação e um feto com deficiência de 21-hidroxilase é exposto a uma hipersecreção de andrógenos no momento crítico da diferenciação sexual. Em um feto do sexo feminino, o excesso de andrógenos viriliza a genitália externa feminina, resultando em ambiguidade genital. Em casos raros, a virilização é tão intensa que a uretra é peniana⁷. A genitália interna (ou seja, útero e tubas uterinas), que surge a partir dos ductos de Müller, é normal, pois o feto do sexo feminino não possui células de Sertoli, características dos testículos, a fonte de hormônio anti-mülleriano. Assim, as anormalidades na genitália feminina estão presentes apenas na parte externa, sensível ao andrógeno. Homens com deficiência de 21 - hidroxilase não manifestam anormalidades genitais ao nascimento, mas podem demonstrar hiperpigmentação⁸.

A forma virilizante simples é caracterizada apenas pelo excesso de secreção de andrógenos pela adrenal, o que provoca virilização pré-natal de fetos geneticamente femininos e pós-natal de meninos e meninas. Já na forma perdedora de sal, além do excesso de andrógenos, há deficiência de aldosterona, causando redução dos níveis séricos de sódio, aumento sérico do potássio, e colapso vascular. Na forma mais grave perdedora de sal, tanto meninos recém-nascidos como meninas estão sujeitos a crises de

perda de sal com risco de vida, dentro das primeiras semanas de vida. A contínua hipersecreção de andrógenos adrenais, como resultado de uma HAC não tratada resulta em aumento peniano ou clitoriano progressivo; avanço da idade óssea e estatura elevada na primeira infância com baixa estatura final causado pelo fechamento prematuro das epífises; aparecimento precoce de pêlos facial, axilar e pubiano e acne. Meninas com HAC que permanecem sem tratamento não desenvolvem seios ou não menstruam e são mais virilizadas. Em meninos não tratados, os testículos podem permanecer pequenos e ter infertilidade, embora alguns homens não tratados sejam férteis⁸.

O tratamento dos pacientes em fase de crescimento com HAC tem como objetivo reduzir a secreção dos andrógenos em excesso e repor os hormônios deficientes. Isto é feito através da administração de glicocorticoides, mas o balanço entre o hiperandrogenismo e o hipercortisolismo é um obstáculo nesta terapia¹. O subtratamento oferece um risco maior de insuficiência adrenal aguda e permite maior produção de andrógenos adrenais, com acelerado aumento da idade óssea e perda potencial do crescimento. Já o excesso da terapia pode suprimir o crescimento, aumentar a pressão arterial e causar a Síndrome de Cushing iatrogênica¹.

O crescimento é uma das principais preocupações em HAC, pois o paciente na maioria das vezes não consegue atingir a sua altura alvo⁹. Isto é decorrente não somente do próprio diagnóstico da doença, mas também das conseqüências do seu tratamento⁹. O excesso de andrógenos, bem como o excesso de corticoides afetam a altura final esperada para o paciente¹⁰. Estudos observacionais mostraram que há evidências de que a altura final dos pacientes com HAC tratados com glicocorticoides é menor do que a altura final da população e do que o esperado pela altura dos pais¹¹. Outros estudos mostraram que os pacientes não tratados também possuem um déficit na altura final devido ao fechamento prematuro das epífises⁸. Comparando as formas virilizante simples e perdedora de sal, estudos demonstram que os pacientes que possuem a forma perdedora de sal alcançam uma altura final superior aos pacientes que possuem a forma virilizante simples⁹. Isto está relacionado, em parte, ao diagnóstico e tratamento tardios e ao avanço da idade óssea observado em indivíduos não tratados, com excesso de andrógenos pós-natal, mais comum nos casos virilizantes simples, principalmente no sexo masculino, já que não há evidências fenotípicas ao nascimento. Quando se analisa a velocidade de crescimento e a maturação óssea de crianças com formas virilizante simples leves, não tratadas, observa-se que elas não apresentam elevação destas taxas no primeiro ano de vida. Após este período há um aumento progressivo na velocidade de

crescimento e maturação óssea com forte relação com o tempo de exposição ao andrógeno. Esta observação tem implicações para a dose de glicocorticoides que deve ser usada nestes pacientes no primeiro ano de vida¹². Estes dados confirmam a idéia de que pacientes não tratados apresentam um padrão de crescimento normal até os 18 meses de idade, indicando que o crescimento é insensível a andrógenos durante este período¹³.

A otimização do tratamento atual pode levar a melhorias no prognóstico da altura final. Os benefícios potenciais de regimes de tratamento mais complexo, utilizando inibidores de aromatase e antiandrogênicos, em combinação com uma dose reduzida de glicocorticoides permanecem incertas⁹.

Método

Serão estudados todos os pacientes com Hiperplasia Adrenal Congênita, forma clássica, acompanhados no ambulatório de Anomalias do Desenvolvimento Sexual do serviço de Genética do Hospital Universitário Professor Edgar Santos - UFBA com idade óssea menor que 18 anos pelo método de Greulich Pyle. Será feita uma avaliação clínica detalhada, com registro da dose de glicocorticoide e mineralocorticoide (ajustada por superfície corpórea) e medidas precisas de altura e peso, avaliação laboratorial por hemograma, glicemia, sódio, potássio, 17 hidróxi-progesterona e testosterona, assim como avaliação da idade óssea pelo método de Greulich Pyle. A velocidade de crescimento anual será calculada baseada pelas alturas aferidas nas consultas do último ano.

ORÇAMENTO

Este projeto não terá gastos envolvidos na sua execução. As únicas despesas com impressão e mídia serão pagas pelos pesquisadores.

Não haverá remuneração dos pesquisadores para execução da pesquisa.

CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Janeiro a Junho/2012 - Coleta de dados nos prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de genética

Junho/2012 a Fevereiro/2013 - Análise descritiva dos dados e redação do Trabalho de Conclusão de Curso(TCC)

Maior/2013 - Correção do TCC pela banca avaliadora

Junho/2013 - Apresentação dos resultados do TCC

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o crescimento dos pacientes com a forma clássica de Hiperplasia Adrenal Congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase acompanhados no Ambulatório Magalhães Neto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos, uma vez que a pesquisa será realizada em prontuários, há autorização de acesso aos

mesmos pelo órgão competente e os pesquisadores se comprometeram a manter sigilo sobre os dados obtidos dos prontuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de relevância e que não fere à ética, segundo as normas da Resolução 196/96 e decisões posteriores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores forneceram os documentos obrigatórios pertinentes.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências. Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado.

SALVADOR, 09 de Outubro de 2012

Assinador por:
Roberto José da Silva Badaró
(coordenador)

Referências bibliográficas

- 1- Speiser, P. W.; Azziz, Ricardo; Baskin, Laurence S.; Ghizzoni, Lucia; Hensle, T. W.; Merke, D. P.; et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 4133-4160.
- 2- Krone N, Dhir V, Ivison HE, Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 66:162–172.
- 3- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocri Rev* 2000 21: 245–291).
- 4- Koepfen, Bruce M.; Stanton, Bruce A. Berne & Levy: *Fisiologia*. 6th ed., Elsevier 2009, P. 749-757.
- 5- Andrade, J. G. R.; Moraes, S.G.; Maciel-Guerra, at; Guerra Junior, Gil. *Menino ou Menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo*", ed. 2, Editora Rubio, 01/2010.
- 6- Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. Conferência NIH. Direções futuras no estudo e gestão de hiperplasia adrenal congênita, devido a 21-hidroxilase. *Ann Intern Med.* 2002 19 de fevereiro; 136 (4) :320-34.
- 7- Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988 Jun; 81 (6) :866-74.
- 8- Deborah P Merke, Stefan R Bornstein. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125–36
- 9- Wilkins, L.. Adrenal disorders. II. Congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Arch. Dis. Child* 1962; 37: 231.
- 10- Prader, A., M. Zachmann & R. Illig. Normal spermatogenesis in adult males with congenital adrenal hyperplasia after discontinuation of therapy. In *Congenital Adrenal Hyperplasia*. University Park Press. Baltimore. P. Lee, L. Platnick, A. Kowarski & C. Migeo, 1977; Eds.: 397.
- 11- Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in The Netherlands. *Pediatrics* 2001; 108:1320-1324.
- 12- New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:320.
- 13- Pang S, Hotchkiss J, Drash AL, Levine LS, New MI. Microfilter paper method for 17 alpha-hydroxyprogesterone radioimmunoassay: its application for rapid screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:1003-8.
- 14- Pang S, Murphey W, Levine LS, Spence DA, Leon A, LaFranchi S. et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:413-20.
- 15- Kaye CI, Committee on Genetics, Accurso F, et al. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006; 118 : e934.

- 16- Silveira EL, dos Santos EP, Bacheга TAS, Nader IL, Gross JL, Elnecave RH: The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred – an estimate based on a public neonatal screening program in the State of Goiás. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 455 – 460.
- 17- Cavarzere P, Samara-Boustane D, Flechtner I, et al. Transient hyper-17-hydroxyprogesteronemia: a clinical subgroup patients diagnosed at neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:285.
- 18- Coulm B, Coste J, Tardy V, et al. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:113.
- 19- Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5790.
- 20- Van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3904.
- 21- Sarafoglou K, Banks K, Kylo J, et al. Cases of congenital adrenal hyperplasia missed by newborn screening in Minnesota. *JAMA* 2012; 307:2371.
- 22- Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *J Pediatric* 2005; 147:493.
- 23- Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, et al. Effect of single and multiple course of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implications for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res* 2004; 56:701.
- 24- White PC, Mune T, Agarwal AK 11-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 1997; 18:135–156.
- 25- Forest MG, Morel Y, David M Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9:284–289 58.
- 26- New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS, Wei JQ, Wilson RC Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5651–5657.
- 27- Nguyen, An TT; Brown, J. J.; and Warne, G. L. Growth in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Indian Journal of Pediatrics*, Volume 73—January, 2006.
- 28- Source Department of Pediatrics, New York-Presbyterian Hospital and the Weill Medical College of Cornell University, USA. Factors determining final height in congenital adrenal hyperplasia. New MI; International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Jul;14 Suppl 2:933-7.

- 29- Muthusamy, Kalpana ; Elamin, Mohamed B. ; Smushkin, Galina; Murad, M. H; Lampropulos, J. F; Elamin, K. B; et al. Adult Height in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Metaanalysis. Printed in U.S.A. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2010, 95(9):4161–4172.
- 30- Claahsen-Van Der Grinten, Hedi L., et al. Absence of increased height velocity in the first year of life in untreated children with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, 91.4: 1205-1209.
- 31- Thilen A, Woods KA, Perry LA, Savage MO, Wedell A, Ritzen EM: Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatric* 1995; 84: 894–898.
- 32- Ramos, C.C.A.; Bento, L.R.; Gonçalves, E.M.; De-Mello, M.P.; Baptista, M.T.M.; Lemos-Marini, S.H.V.; et al. Avaliação do crescimento, do controle laboratorial e da corticoterapia em um grupo de pacientes com a forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase. *Revista Paulista de Pediatria*; v. 25, n. 4, p. 317-23, 2007.
- 33- Marcondes, Eduardo; Marcondes, E. Idade óssea em pediatria. *Pediatria*, 1980, 2: 297-311.
- 34- Winterer J, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Effect of hydrocortisone dose schedule on adrenal steroid secretion in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1985; 106:137-42
- 35- Menezes Filho, Hamilton C. de et al. Fatores que interferem no crescimento e na altura final de pacientes com hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. 2001, vol.45, n.6 [cited 2013-07-04], pp. 520-532 .
- 36- Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990;117:892-6.
- 37- Migeon CJ, Donohoue PA. Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. Its molecular basis and its remaining therapeutic problems. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:277-97.
- 38- Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4048-53.
- 39- Muirhead S, Sellers EA, Guyda H. Canadian Pediatric Endocrine Group. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2002;141:247-52.
- 40- Saito MI. A avaliação nutricional na adolescência: a escolha do referencial. *J Pediatria*. 1993;69:165-75.
- 41- Tanner JN. Growth at adolescence with a general: consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.

- 42- Manoli I, Kanaka-Gantenbein Ch, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:669-76.
- 43- Brunelli VL, Russo G, Bertelloni S, Gargantini L, Balducci R, Chiesa L, et al. Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(suppl 2): 277-83.
- 44- Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78; 241-6.
- 45- Girgis R, Winter JSD. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:3 926-9.
- 46- Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH, Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr.* 2001; 138: 26-32.
- 47- Neinstein LS. Adolescent health care: a practical guide. In: Neinstein LS, Kaufman FR. *Abnormal growth and development.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
- 48- Saito MI, Silva LEV, Leal MM. *Adolescência: prevenção e risco.* 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2008.
- 49- Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Hydrocortisone in current replacement doses may impair growth in children with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1997;77:214-8.
- 50- Silva IN, Oliveira Jr DF, Simal CJR, Viana MB, Chagas AJ. Morning steroid profile in children with congenital adrenal hyperplasia under different hydrocortisone schedules. *Indian J Pediatr* 1994;61:341-6.
- 51- SILVA, Ivani Novato, et al. Ritmo de crescimento de crianças com hiperplasia congênita da supra-renal em tratamento com baixas doses de hidrocortisona; Growth rate of children with congenital adrenal hyperplasia during treatment with low doses of hydrocortisone. *Arq. bras. endocrinol. metab,* 2005, 49.1: 120-125.