



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



Monografia

**Perfil clínico epidemiológico dos pacientes atendidos
em ambulatório de endocrinologia pediátrica em
hospital universitário**

Lara Damasceno Almeida

Salvador - Bahia,
Setembro, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela bibliotecária Solange Della-Cella, Biblioteca SIBI/HUPES)

A 447 Almeida, Lara Damasceno

Perfil clínico epidemiológico dos pacientes atendidos em Ambulatório de Endocrinologia
Pediátrica em Hospital Universitário / Lara Damasceno Almeida.

Salvador, 2013.

VIII, 49p.

Monografia de Conclusão do Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Bahia,
Universidade Federal da Bahia.

Professor Orientador: Luciana Mattos Barros Oliveira

Palavras-chave: 1. Endocrinologia; 2. Pediatria; 3. Saúde-perfil. I. Oliveira, Luciana Mattos
Barros. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU: 616.43



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



Monografia

Perfil clínico epidemiológico dos pacientes atendidos em ambulatório de endocrinologia pediátrica em hospital universitário

Lara Damasceno Almeida

Professor orientador: **Luciana Mattos Barros Oliveira**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, e 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,
Setembro, 2013

Monografia: *Perfil Clínico Epidemiológico dos pacientes atendidos em Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica em Hospital Universitário*, de **Lara Damasceno Almeida**

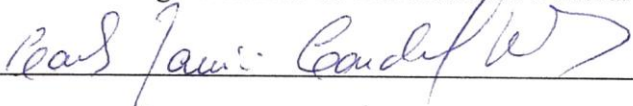
Professor orientador: **Luciana Mattos Barros Oliveira**

COMISSÃO REVISORA


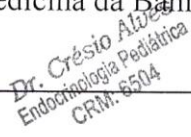
- **Luciana Mattos Barros Oliveira** (Presidente), Professora Associada I do Departamento de Ciências da Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

- **Carlos Maurício Cardeal Mendes**, Preceptor do Programa de Residência Médica em Nutrologia da Comissão de Residência Médica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: 

- **Crésio de Aragão Dantas Alves**, Professor Adjunto III do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura:  

- **Ana Carla Carvalho Coelho**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

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.

“Que ninguém se engane: só se consegue a simplicidade
através de muito trabalho.”
Clarice Lispector

A todos os meus familiares, especialmente meus pais, Antonio Francisco e Roseli, à minha irmã Lis, e ao meu amor, Flávio, por todo o carinho, compreensão e apoio.

EQUIPE

- **Lara Damasceno Almeida**, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio – e: lara.damasceno@yahoo.com.br
- **Luciana Mattos Barros Oliveira**, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA, professora orientadora.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS

- Ambulatório Magalhães Netto/HUPES/UFBA

FONTES DE FINANCIAMENTO

- Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, professora Luciana Mattos, pela generosidade e carinho, sempre disponível.

À funcionária do SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatística) do Ambulatório Magalhães Netto, Edinalva Neves de Oliveira, pela ajuda e colaboração amiga.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	3
ÍNDICE DE TABELAS	5
ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS, FIGURAS E QUADROS	6
I. RESUMO	7
II. OBJETIVO(S)	8
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	9
III.1. ENDOCRINOPATIAS DA INFÂNCIA	9
III.2. ANORMALIDADES DO CRESCIMENTO	9
III.3. TIREOIDOPATIAS	11
III.3.1. GERAL	11
III.3.2. HIPOTIREOIDISMO	11
III.3.3. HIPERTIREOIDISMO	13
III.4. DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL	14
III.4.1. DEFINIÇÃO DE DESENVOLVIMENTO PUBERAL E SUAS VARIAÇÕES	14
III.4.2. PUBERDADE PRECOCE	16
III.4.3. VARIANTES NORMAIS DA PUBERDADE	18
III.5. DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL	19
III.5.1. DEFINIÇÃO	19
III.5.2. DDS CROMOSSÔMICA SEXUAL	20
III.5.2.1. SÍNDROME DE TURNER	20
III.5.2.2. SÍNDROME DE KLINEFELTER	21
III.5.2. DDS EM INDÍVIDUOS 46,XY	22
III.5.3. DDS EM INDÍVIDUOS 46,XX	23
III.6. DISFUNÇÕES DAS GLÂNDULAS ADRENAIS	24
III.6.1. CONCEITOS	24
III.6.2. HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA	25
III.6.3. SÍNDROME DE CUSHING	26
III.6.4. INSUFICIÊNCIA ADRENAL	27
III.7. DIABETES MELLITUS TIPO 1	28
III.8. OBESIDADE	29
IV. METODOLOGIA	31
V. RESULTADOS	32
VI. DISCUSSÃO	37
VII. CONCLUSÕES	40

VIII. SUMMARY	41
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
X. ANEXOS	47
ANEXO 1: Tabela utilizada para preenchimento dos dados coletados	47
ANEXO 2: Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa	48

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial de Saúde
NCHS	<i>National Center of Health Statistics</i>
BEF	Baixa estatura familiar
BEC	Baixa estatura constitucional
BEM	Baixa estatura mista
GH	Hormônio do crescimento
TSH	Hormônio estimulador da tireoide
TH	Tireoidite de Hashimoto
DG	Doença de Graves
HHG	Hipotalâmico-hipofisário-gonadal
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
LH	Hormônio luteinizante
FSH	Hormônio folículo-estimulante
PP	Puberdade precoce
PPC	Puberdade precoce central
PPP	Puberdade precoce periférica
DDS	Distúrbios do desenvolvimento sexual
ST	Síndrome de Turner
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
SK	Síndrome de Klinefelter
AMH	Hormônio anti-mulleriano
DHT	Di-hidrotestosterona
HHA	Hipotalâmico-hipofisário-adrenal
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
AVP	Arginina vasopressina

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
HAC	Hiperplasia adrenal congênita
17-OHP	17- hidroxiprogesterona
FPS	Forma clássica perdedora de sal (da hiperplasia adrenal congênita)
FVS	Forma clássica virilizante simples (da hiperplasia adrenal congênita)
FNC	Forma não clássica (da hiperplasia adrenal congênita)
SC	Síndrome de Cushing
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
IMC	Índice de massa corpórea
DM2	Diabetes mellitus tipo 2

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes atendidos no ambulatório.....	32
Tabela 2 - Procedência e naturalidade	33
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes por faixa etária.....	34
Tabela 4 - Diagnósticos mais frequentes	35
Tabela 5 - Diagnósticos sindrômicos e etiológicos mais frequentes	35

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS, FIGURAS E QUADROS

Figura I - Classificação de Tanner para mamas femininas.....	15
Figura II – Classificação Tanner genitália masculina e pelos pubianos.....	16
Quadro I - Classificação Etiológica da Puberdade Precoce	17
Fluxograma I - Estereoidogênese	26

I. RESUMO

PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DO MAGALHÃES NETTO - HUPES - UFBA NO PERÍODO DE 2009 A 2012

Introdução: Segundo o perfil do ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Presbiteriano em Nova York, as disfunções endócrinas mais prevalentes entre os pacientes pediátricos são: anormalidades do crescimento, tireoidopatias, distúrbios do desenvolvimento e da diferenciação sexual e disfunções das glândulas adrenais. Não é conhecido o perfil dos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica no estado da Bahia. Objetivo: Determinar o perfil clínico-epidemiológico de um Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Magalhães Neto, HUPES - UFBA, na cidade de Salvador, Bahia. Metodologia: Foram incluídos os pacientes com idade inferior ou igual a 18 anos, atendidos no ambulatório entre janeiro de 2009 a dezembro de 2012. Foram revisados os prontuários e avaliados: gênero, data de nascimento, procedência, naturalidade, raça, idade na primeira consulta, diagnóstico sindrômico e etiológico e data da última consulta. Foram excluídos os pacientes maiores de 18 anos. Dados analisados pelo SPSS. Resultados: Foram incluídos 387 pacientes (56,8% do sexo feminino e 43,2% do masculino). A maioria dos pacientes foi identificada como parda. No tocante à procedência, foram encontrados 92 municípios, quanto à naturalidade, foram encontrados 77. Salvador foi o município mais frequente de procedência e naturalidade. A idade média na primeira consulta foi 8,4 anos. E na última consulta, a maioria dos pacientes tinham entre 10 e 14 anos (30,23% dos pacientes). O diagnóstico mais prevalente foi o de baixa estatura, em 117 pacientes (30,2% da amostra). O segundo mais frequente foi obesidade, em 94 pacientes (24,3% da amostra). Discussão: Assim como no nosso trabalho, no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Presbiteriano em Nova York, em 1999, o diagnóstico de baixa estatura foi o mais prevalente. Quanto à etiologia, também há concordância, sendo a forma constitucional a mais comum. A obesidade também obteve alta prevalência. Esse achado está em consonância com dados mundiais. Conclusão: O diagnóstico de baixa estatura é o mais frequente entre os pacientes. Sobre esse diagnóstico, a maioria ainda está em investigação, ou não foi associada à etiologia específica. Obesidade é o segundo diagnóstico mais frequente.

Palavras-chaves: Endocrinologia, pediatria, perfil de saúde.

II. OBJETIVO(S)

PRINCIPAL:

Determinar o perfil clinico-epidemiológico de um Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Endocrinologia Geral do Magalhães Neto, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos - UFBA, na cidade de Salvador, Bahia.

SECUNDÁRIO:

Confrontar prevalência dos diagnósticos encontrados no ambulatório com a prevalência dos mesmos na literatura.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1. ENDOCRINOPATIAS DA INFÂNCIA

As doenças endócrinas na faixa etária pediátrica não estão entre as mais prevalentes. Têm prevalência menor, por exemplo, que as doenças infecciosas, respiratórias e do trato gastrointestinal. No entanto, é importante reconhecê-las e tratá-las adequadamente¹.

Existem poucos trabalhos na literatura que apresentem perfis de ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica. Dessa forma, há uma relativa dificuldade em localizar dados sobre as endocrinopatias mais prevalentes nos serviços de saúde. Além disso, os diagnósticos mais prevalentes podem variar de um serviço a outro em função de características locais e do próprio serviço (objetivos do mesmo, se atendimento privado ou público, por exemplo). Em um trabalho realizado no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Presbiteriano em Nova York, no ano de 1999, foram levantados os diagnósticos mais comuns naquele serviço, em um período de cinco anos (de 1994 a 1999)². Foram identificadas as seguintes desordens endócrinas (ordenadas da mais a menos prevalente) como os diagnósticos mais comuns: anormalidades do crescimento, tireoidopatias, distúrbios do desenvolvimento e diferenciação sexual, disfunções das glândulas adrenais e outros distúrbios relacionados ao sistema endócrino (obesidade, hipertensão, dislipidemia, entre outros). Pacientes com disfunções no metabolismo dos carboidratos, na pituitária anterior, distúrbios minerais e ósseos compreenderam um pequeno grupo. Doenças da pituitária posterior foram raras.

III.2. ANORMALIDADES DO CRESCIMENTO

As anormalidades do crescimento incluem tanto a baixa quanto a alta estatura. Queixas relacionadas ao crescimento são muito frequentes, e o acompanhamento do crescimento é um bom método de avaliação da saúde e nutrição de crianças, rotina recomendada pela OMS³. A baixa estatura é queixa muito mais usual nos ambulatórios de endocrinologia pediátrica do que a alta estatura. A baixa estatura é definida como uma estatura, em relação à idade, abaixo do percentil 3 na curva do NCHS (National Center of Health Statistics) ou abaixo do percentil 2,5 na curva de Marcondes, ou ainda, como altura abaixo de dois desvios-padrão da média para sexo e idade no escore Z⁴.

Na população pediátrica em geral, a maioria das crianças com queixa de baixa estatura são caracterizadas como variante normal de baixa estatura, que por sua vez é composta por: baixa estatura familiar (BEF), baixa estatura constitucional (BEC) e a forma mista (BEM). No primeiro caso, a criança tem estatura abaixo dos valores esperados, com peso e altura de nascimento geralmente abaixo da média, sua velocidade de crescimento é adequada, a idade esquelética é compatível com a idade cronológica e o exame físico encontra-se normal. Na baixa estatura constitucional, a criança tem peso e altura de nascimento na média populacional, pais com altura dentro da média populacional, e o estirão pubertário é tardio em relação à média populacional, constata-

se um atraso na maturação do crescimento ósseo, a fusão epifisária ocorre mais tardiamente, e nenhuma anormalidade é constatada ao exame físico. Consequentemente, a altura potencial geralmente está preservada e a maioria dos indivíduos atinge estatura adequada, para o canal familiar na idade adulta. Pode também ocorrer uma combinação das duas formas citadas anteriormente caracterizando a forma mista⁵.

A forma nosológica de baixa estatura corresponde à cerca de 30% dos casos, com velocidade de crescimento abaixo do esperado⁵. As principais etiologias são: doenças genéticas (como a Síndrome de Turner e a trissomia do cromossomo 21), endocrinológicas (principalmente as diversas causas de insuficiência do hormônio do crescimento - GH, tais como hipopituitarismo ou resistência ao GH), desnutrição, doenças do esqueleto, retardo do crescimento intrauterino, carência psicossocial, entre outras⁵.

O diagnóstico diferencial entre estas várias formas de baixa estatura exige uma anamnese rigorosa, um exame físico cuidadoso, uma vigilância sistemática do crescimento e um cálculo da velocidade de crescimento (cm/ano). Depois de realizados todos esses passos, seguidos por uma avaliação radiológica e laboratorial (que pode incluir avaliação da sensibilidade ao GH), testes genéticos podem ser realizados, caso suspeite-se de uma doença genética⁶.

A queixa de alta estatura é muito menos frequente que a de baixa estatura, nos serviços de saúde. Esse fato é em parte explicado pelo entendimento cultural de que crescimento acima da média é um bom indicador de nutrição, bem-estar social e outras qualidades positivas⁷. Alta estatura é definida como altura acima de dois desvios-padrão da média para sexo e idade⁸. Ela pode ser tanto resultado de uma expressão normal de fatores genéticos e familiares, como pode ter uma causa patológica. Crianças que crescem acima do canal de crescimento correspondente à sua altura-alvo, que tenham velocidade de crescimento excessiva ou que apresentem dismorfismos são aquelas nas quais há uma maior probabilidade de doença subjacente⁹.

A alta estatura é classificada em primária, secundária ou idiopática. As desordens primárias são causadas por defeitos intrínsecos nos ossos ou no tecido conjuntivo. Muitas vezes são de origem genética, podendo estar associadas a anomalias cromossômicas, desordens monogênicas ou síndromes de causa desconhecida. Nesses casos, a alta estatura geralmente tem início no período pré-natal, caracterizando-se por crescimento desproporcional e presença de dismorfismos¹⁰. Compreendidas nesse grupo, estão as Síndromes de Super Crescimento que englobam um grande número de doenças genéticas que tem crescimento excessivo e/ou alta estatura como característica central no seu fenótipo. Podemos citar: síndrome de Klinefelter, síndrome de Marfan, síndrome de Beckwith-Wiedemann, entre outras¹¹. As causas secundárias são, em geral, de origem hormonal, ocorridas por mudanças na velocidade de crescimento. Enquanto que as idiopáticas, que representam as causas mais comuns de alta estatura, incluem a alta estatura constitucional e a familiar¹⁰.

Os distúrbios do crescimento caracterizam-se por uma elevada repercussão na autoestima e autoimagem da criança e do adolescente, tanto na baixa quanto na alta estatura. A detecção e o tratamento precoce da condição subjacente são essenciais para minimizar as consequências comportamentais, físicas e hormonais em alguns casos. Em crianças com baixa estatura, por exemplo, pequenos ganhos de altura adquiridos com o tratamento são superestimados tanto pelos próprios afetados quanto pelos familiares¹².

III.3. TIREOIDOPATIAS

III.3.1. GERAL

No tocante às tireoidopatias, distintamente do que ocorre com o adulto, o hipertireoidismo não é frequente na infância e na adolescência; sendo o hipotireoidismo muito mais comum na faixa etária pediátrica. As doenças da tireoide podem ter graves e irreversíveis efeitos no sistema nervoso e levar ao atraso do desenvolvimento. Isso é percebido de forma especial na primeira infância, quando o sistema tireoidiano é imaturo e o organismo é extremamente vulnerável às disfunções da tireoide¹³.

III.3.2. HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo é entendido como uma produção inadequada de hormônios tireoidianos em face à necessidade do organismo. Ele pode classicamente ser dividido em primário, secundário e terciário (central). O hipotireoidismo central é resultado de uma estimulação insuficiente da tireoide pelo Hormônio Estimulador da Tireoide (TSH), podendo ocorrer ao nível da hipófise (hipotireoidismo secundário) ou do hipotálamo (hipotireoidismo terciário)¹⁴. O hipotireoidismo primário é resultante de desordens que afetam diretamente a glândula tireoide. Em oposição ao hipotireoidismo secundário e terciário, que são raros, a afecção primária da glândula tireoide é a forma mais comum da doença¹⁵.

Na criança, além da classificação citada acima, todos os tipos de hipotireoidismo (primário e central) podem ser divididos em: congênito ou adquirido, temporário ou permanente¹⁶.

O hipotireoidismo congênito é tido como uma urgência pediátrica. Ele ocorre em 1: 2.000 a 4.000 nascidos vivos e afeta duas vezes mais o sexo feminino¹⁷. O diagnóstico precoce e o tratamento iniciado nas primeiras semanas de vida são fundamentais para o desenvolvimento intelectual normal da criança afetada.

A maioria dos recém-nascidos mostra-se normal ao nascer. O feto hipotireóideo está de certo modo protegido pela transferência placentária de hormônio tireoidiano materno (T4) para a circulação fetal. Soma-se a isso o aumento das concentrações cerebrais de tiroxina desidrodase, enzima que converte o T4 em T3, fazendo com que a produção de T3 cerebral fique próxima do normal, em detrimento de outras estruturas, como o esqueleto, o que determina atraso na maturação óssea. Diante desse fato, torna-se essencial a realização de testes de triagem neonatal, objetivando a detecção o mais

previamente possível do hipotireoidismo congênito. A triagem neonatal deve ser realizada 48 horas após o nascimento e até o 5º dia de vida em recém-nascidos a termo. O teste recomendado é a dosagem de TSH por imunofluorimetria em amostra de sangue em papel-filtro¹⁸. No Brasil, a partir da década de 80 do século passado foram iniciados alguns desses programas de triagem e a história natural do hipotireoidismo congênito tem se modificado drasticamente nos últimos anos, graças a esse acontecimento¹⁶.

Os quadros clínicos resultantes da deficiência dos hormônios tireoidianos dependerão do grau e do tempo de duração desta deficiência, afetando praticamente todos os tecidos em maior ou menor intensidade. Entretanto, é já em vida intrauterina que a falta de produção adequada determina consequências mais danosas, uma vez que tais hormônios têm papel importante no desenvolvimento cerebral normal do feto. Os sinais mais precoces são: icterícia prolongada ou recorrente, atraso na queda do funículo umbilical e hérnia umbilical. O choro é rouco, e os sons emitidos são graves. Nos primeiros meses, outros sinais tornam-se presentes: dificuldade alimentar, ganho de peso insuficiente, respiração ruidosa, congestão nasal, distúrbios respiratórios, obstipação, letargia, pele seca, fria, pálida e com *livedo reticularis*. Contudo, como dito acima, esses sinais e sintomas nem sempre se apresentam de modo evidente, podendo dificultar a detecção precoce e perdendo um tempo precioso para o início do tratamento. Como consequência há atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e do crescimento, e as proporções corpóreas são desarmônicas com membros inferiores curtos em comparação ao tronco¹⁹.

Outra entidade clínica, a doença autoimune da tireoide, manifesta-se em várias formas, sendo as mais comuns a Doença de Graves (causa de hipertireoidismo, relatada no tópico seguinte) e a Tireoidite de Hashimoto (TH) que cursa com hipotireoidismo. A TH é nas crianças, a forma mais frequente de tireoidite e a principal causa de hipotireoidismo em regiões sem carência de iodo²⁰.

Tireoidite é definida como a presença de infiltração linfocitária na glândula tireoide, com ou sem evidência de destruição folicular. Existem dois tipos de tireoidite autoimune (ou tireoidite linfocítica crônica): a TH e a tireoidite atrófica (considerada o estágio final da TH, com destruição importante do tecido glandular). A TH é marcada pela presença de bócio, e é a forma mais comum de tireoidite autoimune. Acredita-se que o evento inicial na fisiopatologia da doença seja a ativação de linfócitos T CD4 específicos para antígenos da tireoide. Uma vez ativados, esses linfócitos recrutaram tanto células CD8 (responsáveis por citotoxicidade direta) quanto células B auto reativas que induzem a produção de anticorpos. Os principais alvos desses auto anticorpos são a tireoglobulina (proteína essencial para a síntese e armazenamento dos hormônios tireoidianos), a tireoperoxidase (enzima que participa da síntese dos hormônios tireoidianos), e o receptor do TSH (anticorpo anti-TSHr). O espectro clínico varia desde crianças assintomáticas e oligossintomáticas a crianças com hipotireoidismo franco, com mudanças no padrão de sono, intolerância ao frio, diminuição da performance escolar, diminuição do crescimento, irregularidades menstruais nas meninas, e outras alterações puberais, constipação, ganho de peso, entre outros. Ainda,

no início da apresentação, pode haver quadro de tireotoxicose (elevação dos hormônios tireoidianos) devido à descarga de hormônios pré-formados. Na criança é importante investigar a presença de outras doenças autoimunes que podem estar associadas como diabetes mellitus, doença celíaca e doença de Addison, por exemplo^{21,23}.

III.3.3. HIPERTIREOIDISMO

É importante diferenciar dois termos que comumente são utilizados como sinônimos: hipertireoidismo e tireotoxicose. Esta é uma condição referente a um estado clínico resultante da ação inapropriada dos hormônios tireoidianos nos tecidos, normalmente como resultado de taxas elevadas dos mesmos. O termo hipertireoidismo corresponde a uma forma de tireotoxicose resultante da síntese e liberação de altos níveis dos hormônios tireoidianos. Em síntese, o hipertireoidismo pressupõe hiperatividade da glândula tireoide, enquanto a tireotoxicose refere-se à exacerbação dos efeitos dos hormônios tireoidianos. A tireotoxicose pode ou não ser causada por hipertireoidismo²².

O hipertireoidismo (assim como a tireotoxicose em geral) é pouco comum na faixa etária pediátrica. A forma autoimune, chamada de doença de Graves (DG) ou doença de Von Basedow, é a doença da tireoide mais comum em regiões com abundância de iodo e corresponde a pelo menos 95% dos casos de hipertireoidismo em crianças. Estudos mostram uma incidência de 1: 10.000 do hipertireoidismo autoimune em crianças²⁰. Dados semelhantes exprimem que apenas 1% - 5% das doenças tireoidianas que cursam com hipertireoidismo iniciam antes dos 16 anos. Dessa forma, a incidência do hipertireoidismo aumenta na infância com o passar dos anos, sendo raro antes dos 5 anos, e atinge seu pico na adolescência¹³.

O hipertireoidismo em Graves é causado por anticorpos estimulantes da tireoide, que se ligam aos receptores do TSH, ativando-os. A ativação desses receptores leva à hiperplasia dos folículos tireoidianos e hipersecreção dos hormônios da tireoide com as consequentes manifestações clínicas. A infiltração linfocítica e de glicosaminoglicanos de natureza inflamatória no tecido conectivo orbital e na pele causa as manifestações extra tireoidianas da doença: a oftalmopatia e dermopatia respectivamente²³.

Os sinais e sintomas da Doença de Graves são semelhantes aos apresentados pelos adultos, mas em contraste aos adultos, a Doença de Graves é quase sempre diagnosticada tardiamente em crianças. Esse atraso normalmente não acarreta graves repercussões, mas pode estar associado a distúrbios do desenvolvimento neurológico e da maturação esquelética, incluindo craniossinostose e idade óssea avançada em crianças mais jovens. Queda no desempenho escolar também pode ser observada nas crianças em idade escolar e particularmente pré-adolescentes²⁴.

A apresentação da DG em crianças quase sempre é insidiosa, e a investigação dos sintomas geralmente se passa meses após o surgimento dos primeiros sintomas. Os sinais e sintomas são extremamente variados e resultam de alterações em diversos sistemas e tecidos. Distúrbios comportamentais são mais frequentes nas crianças que

nos adultos. Podem surgir, tais como: dificuldade de concentração, labilidade emocional, irritabilidade, hiperatividade e insônia. Achados cardiovasculares típicos incluem: taquicardia, palpitações, pressão de pulso alargada e precórdio hiperativo. A despeito do aumento do apetite, a criança normalmente perde peso e pode haver diarreia. Fadiga, tremores, intolerância ao calor e queda de cabelo também são comuns. O bócio pode estar presente. Nas garotas pós-púberes normalmente ocorrem irregularidades menstruais. O edema tibial frequentemente visto em adultos é raro em crianças. Oftalmopatia e dermatopatia são mais raras do que em adultos e tendem a ser menos graves. Quando presentes, normalmente desaparecem com o tratamento. Manifestações do hipertireoidismo exclusivas à pediatria são o aceleração do crescimento e da maturação óssea, associados ao hipertireoidismo crônico^{23,24}.

Alguns estudos acreditam que existem diferenças na apresentação clínica da DG de acordo à faixa etária. Por essa corrente, crianças pré-púberes apresentar-se-iam mais comumente com diminuição do ganho de peso e com menos alterações de comportamento que os adolescentes. Isso pode explicar porque crianças mais jovens teriam maior atraso no diagnóstico que os adolescentes. Entretanto, não há consenso, e alguns autores acreditam que as variações nos quadros clínicos devem-se somente às características individuais²⁴.

III.4. DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL

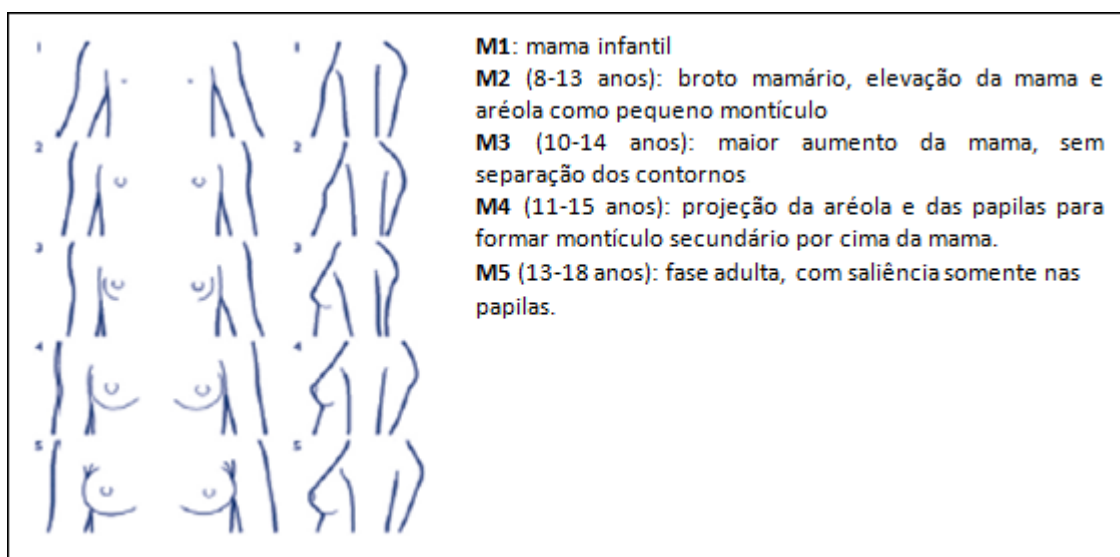
III.4.1. DEFINIÇÃO DE DESENVOLVIMENTO PUBERAL E SUAS VARIAÇÕES

A puberdade é o período de transição biológica entre a infância e a vida adulta e tem como objetivo final a maturação sexual. É caracterizada pelo amadurecimento dos caracteres sexuais primários (genitais e gonádicos), pelo surgimento dos caracteres sexuais secundários (mamas, pelos pubianos e axilares) e pelo rápido crescimento (conhecido como estirão da puberdade)²⁵. A esse período de rápido crescimento, segue-se um período de desaceleração e finalmente parada do crescimento resultante do fechamento das epífises ósseas²⁶.

O eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG) é ativado durante o desenvolvimento fetal e neonatal e depois entra em uma fase de latência que dura o resto da infância até a puberdade. A puberdade normal começa com a ativação do eixo, quando sob a influência do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH), que são as gonadotrofinas, juntamente com os esteroides sexuais estradiol ou testosterona orquestram todas as manifestações da puberdade. Essas manifestações são tanto externas (desenvolvimento de mamas em meninas e da genitália em ambos os sexos) quanto internas (útero, ovários e testículos). Os pelos pubianos desenvolvem-se independentemente da ativação do eixo HHG, através da ação dos androgênios secretados pelas glândulas adrenais. O início da produção desses hormônios pelas adrenais é chamado de adrenarca²⁷.

O acompanhamento do desenvolvimento puberal costuma ser feito utilizando a classificação de Tanner. Essa classificação sistematiza o desenvolvimento puberal em cinco etapas, considerando no sexo feminino, o desenvolvimento mamário e a distribuição e quantidade de pelos pubianos; e no sexo masculino, o aspecto dos órgãos genitais e a distribuição e quantidade de pelos pubianos²⁸. A Figura I exibe a classificação de Tanner para as mamas femininas e a Figura II ilustra a classificação para a genitália masculina e pelos pubianos em ambos os sexos. Nas meninas, o primeiro sinal da puberdade costuma ser o aparecimento dos pelos pubianos que corresponde ao estágio P2 de Tanner. Em seguida ocorre o desenvolvimento das mamas, inicialmente em estágio M2 de Tanner com palpação da aréola até uma mama feminina completamente desenvolvida (estágio M4 ou M5 de Tanner). A realização de uma ultrassonografia nesse início da puberdade revela um aumento do volume uterino e desenvolvimento de cistos foliculares ovarianos. Por fim, ocorre a menarca²⁷.

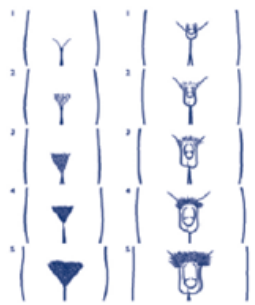
Figura I - Classificação de Tanner para mamas femininas



Fonte: Adaptada de Menezes et al. 2008

Nos meninos, o desenvolvimento puberal inicia-se com aumento do volume testicular. Depois disso, aparecem os pelos pubianos (estágios P2 a P5 de Tanner), pelos faciais, agravamento da voz e aumento no tamanho peniano (estágio G2 a G5 de Tanner). Por fim, a última etapa do desenvolvimento puberal no sexo masculino é a produção de espermatozoides viáveis²⁷.

Figura II – Classificação Tanner genitália masculina e pelos pubianos

	
<p>GENITÁLIA SEXO MASCULINO</p> <p>G1 (9,5 – 13,5 anos): infantil</p> <p>G2 (10 - 13,5 anos): crescimento da bolsa escrotal e dos testículos, sem aumento do pênis</p> <p>G3 (10,5 – 15 anos): ocorre também aumento do pênis, inicialmente em toda a sua extensão</p> <p>G4 (11,5 – 16 anos): aumento do diâmetro do pênis e da glândula, crescimento dos testículos e do escroto, cuja pele escurece</p> <p>G5 (12,5-17 anos): tipo adulto</p>	
<p>SEXO FEMININO</p> <p>P1: não há pelagem</p> <p>P2 (9-14 anos): presença de pelos longos, macios e ligeiramente pigmentados ao longo dos grandes lábios</p> <p>P3 (10-14,5 anos): pelos mais escuros e ásperos sobre o púbis</p> <p>P4 (11-15 anos): pelagem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que a do adulto</p> <p>P5 (12-16,5 anos): pelagem do tipo adulto, cobrindo todo o púbis e a virilha</p>	<p>SEXO MASCULINO</p> <p>P1: não há pelagem</p> <p>P2 (11 – 15,5 anos): pelos longos, macios e ligeiramente pigmentados na base do pênis</p> <p>P3 (11,5 – 16 anos): pelos mais escuros e ásperos sobre o púbis</p> <p>P4 (12 – 16,5 anos): pelagem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que a do adulto</p> <p>P5 (15-17 anos): pelagem do tipo adulto, estendendo-se até a face interna das coxas</p>

Fonte: Adaptada de Menezes et al. 2008

A descrição realizada acima é uma descrição da puberdade normal. Existem variações desse desenvolvimento que podem ser classificadas como variações normais do desenvolvimento puberal ou variações patológicas do desenvolvimento puberal²⁵. As variantes normais incluem atraso ou aceleração constitucional do crescimento e desenvolvimento puberal, telarca precoce isolada, pubarca precoce isolada e ginecomastia puberal. As variantes patológicas incluem principalmente a puberdade precoce e a ausência de puberdade. As variantes da puberdade mais comumente vistas serão exploradas um pouco mais abaixo.

III.4.2. PUBERDADE PRECOCE

Existem algumas controvérsias quanto a definição do ponto de corte para puberdade precoce, especialmente em meninas. Alguns autores estadunidenses consideram normal o desenvolvimento sexual que se inicia após os 6 anos em garotas afro-americanas e após os 7 anos em garotas caucasianas. Excluindo-se as controvérsias, a puberdade precoce (PP) é comumente definida como o surgimento progressivo de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade em meninas e antes dos 9 anos de idade em meninos²⁹. O surgimento de tais caracteres é representado pelo estágio 2 de Tanner (Figura I e Figura II). Ou seja, de acordo com essa definição clássica, PP é a presença do estágio 2 de Tanner antes dos 8 anos em meninas e dos 9 anos em meninos.³⁰ Nas últimas décadas o critério etário para PP tem sido discutido em razão de um estudo americano publicado em 1999 que propôs a adoção de novos critérios: a idade de 6 anos para o sexo feminino e 7 anos para o sexo masculino em crianças brancas e afro-americanas³¹. Apesar dessa publicação e de inúmeras outras, não houve consenso e o critério definido anteriormente prevalece até hoje^{26,30}.

Algumas consequências indesejadas advêm da PP. Podemos citar: rápida maturação óssea com redução da altura final, aparência física inapropriada e alterações psicológicas e de comportamento³². A redução da altura final é resultante da fusão prematura das epífises ósseas decorrentes do alto nível de esteroides observado em todos os tipos de PP²⁶.

Tipicamente a PP é dividida em duas formas: central ou periférica. A puberdade precoce central (PPC) é também chamada de dependente de gonadotrofina (GnRH-dependente) ou de puberdade precoce verdadeira. Esse tipo de PP é causado pela ativação prematura do eixo HHG e assemelha-se ao desenvolvimento puberal normal, diferindo-se deste basicamente pela idade precoce de apresentação. Nos garotos, um aumento no volume testicular de mais de 4 ml representa a primeira manifestação da PPC. Nas garotas, a telarca é o evento inicial. Em ambos os sexos ocorre aumento da velocidade de crescimento³³. A PPC é mais comum em garotas³².

Na grande maioria dos casos a PPC é idiopática. Em uma minoria podem ser detectados tumores e/ou lesões do sistema nervoso central, tais como astrocitoma e hamartoma hipotalâmico. A frequência de causas orgânicas é maior no sexo masculino que no feminino³².

A puberdade precoce periférica (PPP) é também conhecida como pseudopuberdade precoce, ou puberdade precoce independente de gonadotrofina (GnRH-independente). Assim como na PPC, existe uma liberação precoce de hormônios esteroide, mas nesse caso, essa liberação é independente da ativação do eixo HHG. Diferentemente da PPC, a PPP pode ocasionar uma puberdade precoce heterossexual, com virilização em meninas e feminização em meninos. As principais causas de PPP são cistos ovarianos, tumores gonadais, tumores adrenais, administração de esteroide exógeno e mutações gênicas originando defeitos enzimáticos da esteroidogênese³³. O Quadro I resume as principais causas e a classificação da puberdade precoce.

Quadro I - Classificação Etiológica da Puberdade Precoce

Puberdade Precoce	Classificação	
Central (Dependente de Gonadotrofina)	Idiopática (familiar/não-familiar)	
	Tumores do SNC	
	Deficiência de GH	Astrocitoma, glioma óptico Hamartoma hipotalâmico Craniofaringioma, ependimoma
	Outras Lesões do SNC	Abscesso, encefalite, trauma Hidrocefalia Cisto Aracnóide Radiação craniana Quimioterapia
	Puberdade Precoce Combinada (secundária)	Síndrome de McCune-Albright, Hiperplasia Adrenal Congênita
Periférica ou	Gonadal	Síndrome de McCune-Albright

Puberdade Precoce		Classificação
Pseudopuberdade Precoce (Independente de Gonadotrofina)		Puberdade precoce familiar limitada ao sexo masculino Tumores ovarianos Tumor de células de Leydig
	Adrenal	Hiperplasia Adrenal Congênita Virilizante Adenoma/carcinoma funcional de Adrenal
	Tumores produtores de gonadotrofina Coriônica Humana	SNC: Corioepitelioma, disgerminoma, teratoma Coriocarcinoma, hepatoma, teratoma
	Outras	Hipotireoidismo Primário Iatrogenia
Variantes normais da puberdade	Telarca prematura	
	Familiar	
	Adrenarca prematura	
SNC: sistema nervoso central		

Fonte: Adaptada de Berberoğlu, 2009.

III.4.3. VARIANTES NORMAIS DA PUBERDADE

Adicionalmente a essas duas formas de puberdade, existem as variantes normais do desenvolvimento puberal. Tais são: telarca precoce isolada, pubarca precoce e menarca precoce. A telarca precoce normalmente ocorre antes dos 2, 3 anos de idade. A idade óssea é normal e a velocidade de crescimento é adequada para a idade. Não existem outros sinais de secreção de estrogênio e o crescimento mamário pode ser uni ou bilateral. Comumente regride em alguns meses, ou persiste até a puberdade. A condição é geralmente benigna, mas as garotas necessitam de acompanhamento, pois pode representar o primeiro sinal de PP^{32,33}.

A pubarca precoce consiste no surgimento de pelos pubianos antes dos 8 anos no sexo feminino e antes dos 9 anos no sexo masculino. Assim como na telarca, outros sinais da puberdade não podem estar presentes (tais como telarca e crescimento testicular). Surgimento de pelo axilar e avanço da idade óssea com aumento da velocidade de crescimento podem ser vistos, mas não é o usual. No geral não ocorre avanço para PP e altura final é preservada³³. Alguns estudos apontam a prematuridade, tamanho pequeno para idade gestacional, sobrepeso e obesidade como fatores associados à pubarca precoce³⁴. Em todos os casos suspeitos de pubarca precoce é essencial descartar a hiperplasia adrenal congênita que pode apresentar quadro semelhante. A maioria dos casos de pubarca precoce é explicada pela adrenarca precoce que consiste no início de produção de androgênios pelas suprarrenais. Essa é uma variante da puberdade normal e não oferece riscos³⁵.

A menarca precoce isolada é uma variante extremamente rara. É definida como a presença de sangramento menstrual antes dos oito anos de idade, sem outros sinais de

puberdade e sem avanço da idade óssea. Gonadotrofinas e estradiol encontram-se nos níveis esperados para idade pré-púbere. Quando há suspeita clínica, é necessário considerar e afastar outras causas de sangramento genital tais como trauma, infecções, neoplasia ou corpo estranho e manipulação indevida, assim como abuso sexual^{26,33}.

III.5. DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL

III.5.1. DEFINIÇÃO

A diferenciação sexual é resultado de uma série de complexos eventos que acontecem sob a influência de genes e hormônios. Esses eventos direcionam a gônada indiferenciada e bipotencial a se tornar um testículo ou ovário. Na sexta ou sétima semana de vida fetal, fetos de ambos os sexos possuem dois tipos de ductos urogenitais: os ductos de Wolff e os ductos de Muller. O desenvolvimento e a regressão de um ou outro ducto nos passos seguintes do desenvolvimento determinam o sexo do indivíduo. Nesse período a genitália externa se assemelha à uma genitália feminina e contém o tubérculo genital, as pregas genitais, as pregas uretrais e uma abertura urogenital³⁶.

O termo distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) designa um grupo de condições congênitas no qual o desenvolvimento sexual é anômalo, seja por anormalidades cromossômicas, gonadais ou anatômicas³⁷. O resultado do desenvolvimento sexual anormal é muitas vezes a formação de uma genitália ambígua, e por isso os DDS já foram chamados de intersexo³⁸.

Pode-se afirmar que existem várias formas de se classificar o sexo de um indivíduo, a depender do parâmetro utilizado. A partir desse conceito surge a definição de sexo genético, sexo gonadal e sexo fenotípico. O sexo genético é aquele determinado pela constituição cromossômica do sujeito. Todos os que apresentarem cariótipo 46, XX são indivíduos do sexo genético feminino; os que tiverem 46, XY são do sexo genético masculino. O sexo gonadal é condicionado pelo desenvolvimento de um ou outro tecido gonadal (testículo ou ovário), ou ambos. Já o sexo fenotípico é baseado na aparência física do indivíduo, e quando recém-nascidos, basicamente na genitália externa. Na população em geral, normalmente não há dificuldade em estabelecer-se o sexo de uma pessoa, já que as três classificações de sexo acima coincidem. Entretanto, nos DDS ocorre uma discordância entre esses diversos sexos, e daí a dificuldade, às vezes presente, de definir a pessoa como do sexo masculino ou feminino³⁸.

Recentemente foi proposta uma nova classificação dos DDS, juntamente com a proposta da nova nomenclatura. Seguindo essa classificação, os DDS são divididos em três tipos: 1- DDS cromossômica sexual; 2- DDS em indivíduos 46,XY e 3- DDS em indivíduos 46,XX. O primeiro grupo inclui todos os indivíduos com anomalias no número de cromossomos sexuais, tais como Síndrome de Turner (45,X) e Síndrome de Klinefelter (47,XXY). O segundo grupo inclui indivíduos com anomalias no desenvolvimento testicular, distúrbios na síntese e ação dos hormônios androgênicos. Por

fim, o último grupo compreende aqueles com distúrbios no desenvolvimento ovariano, excesso de hormônios androgênicos e outros³⁹.

III.5.2. DDS CROMOSSÔMICA SEXUAL

Esse tipo de DDS é causado por anormalidade no número de cromossomos sexuais com conseqüente desenvolvimento gonadal anormal. Antigamente era utilizado o termo disgenesia gonadal para descrever esses distúrbios. Se há um testículo mal formado ele é denominado testículo disgenético; um ovário mal formado é denominado ovário vestigial³⁶.

Os DDS's cromossômicas sexuais mais comuns são a Síndrome de Turner e a Síndrome de Klinefelter.

III.5.2.1. SÍNDROME DE TURNER

Estima-se que 1 em cada 2.500 crianças do sexo feminino nascidas vivas seja afetada pela Síndrome de Turner (ST)⁴⁰. Essa síndrome é caracterizada pela ausência ou anormalidade de um cromossomo sexual X em algumas ou todas as células da garota afetada⁴¹.

O espectro clínico é amplamente variável. As características mais comuns são baixa estatura, falência ovariana (disgenesia gonadal) com caracteres sexuais infantis e infertilidade. Dismorfismos como cubitus valgo, fácies típica, implantação baixa de cabelos, pescoço alado, mandíbula pequena, múltiplos nevos pigmentados, quarto dedo do pé curto, palato ogival, dobras da nuca, edema de mãos e pés também são comuns e conferem fenótipo característico. Anomalias cardíacas e renais também são comumente vistas. Essas alterações estão associadas à maior morbidade e diminuição da expectativa de vida⁴².

A baixa estatura que é a principal característica da síndrome reflete um normal, mas pequeno tamanho no nascimento, diminuição da velocidade de crescimento precocemente (durante os três primeiros anos de vida) e estirão pubertário insignificante. Os níveis de GH e do fator de crescimento semelhante à insulina (insulin-like growth factor – IGF) são normais. Acredita-se que a baixa estatura deva-se à haploinsuficiência do gene SHOX (short stature homeobox gene)⁴³.

A função ovariana em pacientes com ST é variável. Os ovários podem degenerar já na vida intrauterina, na infância ou nos primeiros anos da vida adulta. A amenorreia primária está presente em cerca de 85% das pacientes, a infertilidade em cerca de 98%. Como conseqüência, a gravidez não assistida é rara, com taxa de 2-5%⁴⁴.

O diagnóstico é feito pelo cariótipo. Dados revelam que metade das pacientes portadoras da síndrome tem um cariótipo 45,X; 20-30% tem mosaicismo (45,X em pelo menos uma linhagem de células) e o restante tem anormalidades cromossômicas estruturais⁴⁵.

III.5.2.2. SÍNDROME DE KLINEFELTER

O termo Síndrome de Klinefelter (SK) refere-se a um grupo de doenças com distúrbios cromossômicos nas quais existe pelo menos um cromossomo X extra adicionado ao cariótipo masculino normal (46, XY). A forma mais comum é a que possui somente um cromossomo X adicionado, resultando no cariótipo 47,XXY. Outras variantes são conhecidas, tais como 48,XXYY; 48,XXXXY e 49,XXXXXY⁴⁶. O cariótipo 47,XXY ocorre em 1 a cada 500 crianças do sexo masculino nascidas vivas, e é a anomalia cromossômica mais comum do ser humano⁴⁷.

A SK tem um número relativamente moderado de manifestações clínicas. Isso provavelmente deve-se a inativação da maioria dos genes supranumerários do cromossomo X⁴⁸. O fenótipo da SK é tipicamente marcado pela presença de alta estatura, ombros estreitos, quadris largos, poucos pelos esparsos pelo corpo, ginecomastia e testículos pequenos e firmes. Esses sinais podem passar despercebidos e na maioria das vezes não resultam em uma investigação clínica. Assim, a principal queixa que leva a uma consulta médica e ao consequente diagnóstico é a infertilidade e/ou azoospermia. Por essa razão, a maior parte dos afetados só é diagnosticada na idade adulta⁴⁹.

Disfunção sexual e comorbidades como doenças endócrinas, metabólicas e cardiovasculares, osteoporose e doenças autoimunes também podem conduzir ao diagnóstico⁴⁹. Em razão dos efeitos da testosterona no tecido adiposo, na sensibilidade insulínica e na função endotelial, a SK pode estar associada à incidência elevada de síndrome metabólica, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. Além disso, os hormônios sexuais desempenham um papel importante na formação de músculo, ossos e tecido adiposo. Dessa forma, os níveis mais altos de estrógenos associados a baixos níveis de andrógenos estão relacionados a um aumento da massa gorda e diminuição da massa magra corpórea, assim como risco aumentado de osteoporose e início precoce de osteopenia⁵⁰.

Na maioria dos pacientes adultos com SK os níveis de testosterona sérica caem para valores abaixo dos normais, enquanto que os valores do estradiol são normalmente mais altos do que o normal⁴⁹. Também ocorre aumento de LH e FSH, principalmente na puberdade, como consequência da ausência do feedback negativo da testosterona. A diminuição da testosterona nesses casos é definida como hipogonadismo hipergonadotrófico. O hipogonadismo refere-se à diminuição da atividade da gônada: no caso da gônada masculina, identificada pela diminuição da produção de testosterona. Já o termo hipergonadotrófico refere-se a uma causa primária, da própria gônada, estando o eixo HHG em funcionamento normal. Esse termo se opõe ao hipogonadotrófico que determina causa secundária (ou hipotalâmica ou hipofisária), não havendo alteração primária na gônada em questão⁵¹.

III.5.2. DDS EM INDÍVIDUOS 46,XY

O desenvolvimento do fenótipo sexual masculino pode ser entendido como um processo de duas etapas. A primeira é a formação do testículo a partir da gônada primitiva (determinação sexual) e a segunda é a diferenciação da genitália interna e externa devido a fatores secretados pelos testículos fetais (diferenciação sexual)⁵².

Para a formação do testículo fetal, que ocorre por volta da sexta semana de gestação, o gene SRY localizado no cromossomo Y codifica um único fator de transcrição que ativa a via de formação testicular, dando início à cascata da determinação sexual. Além do gene SRY, vários outros genes e fatores estão envolvidos no processo, que é bastante complexo. Depois de formados os testículos, a produção de hormônio anti-mulleriano (AMH) pelas células de Sertoli e de testosterona pelas células de Leydig induzem a diferenciação sexual. O AMH age nos ductos de Mullerian levando a sua regressão. A testosterona age nos ductos de Wolff induzindo a formação de epidídimo, ductos deferentes e vesículas seminais. As células de Leydig também produzem o fator semelhante à insulina 3, que ocasiona a descida dos testículos. A testosterona é transformada em di-hidrotestosterona (DHT) que age nos receptores androgênicos da próstata e genitália externa para causar sua masculinização³⁶.

Os indivíduos 46,XY portadores de DDS sofrem uma masculinização intrauterina incompleta, por falhas nos processos de determinação sexual e diferenciação sexual. Como resultado, exibem ao nascimento uma genitália ambígua (antigamente chamado de pseudohermafroditismo masculino) ou completamente feminina. A genitália feminina ocorre se houver ausência completa de virilização. Nesses casos, ao nascimento e durante a infância, normalmente não é notada nenhuma alteração, e a busca por atenção médica só ocorre com na idade puberal devido à ausência de desenvolvimento mamário e/ou amenorreia primária³⁷.

O defeito primário na 46,XY DDS pode estar localizado em qualquer passo do complexo processo de diferenciação sexual. Assim, existem inúmeros tipos de 46,XY DDS. Os principais tipos estão relacionados a anormalidades no desenvolvimento gonadal (agenesia e disgenesia gonadal), defeitos na síntese e secreção de testosterona, defeitos na ação androgênica (resistência androgênica), persistência dos ductos de Mullerian, condições não genéticas e outras formas³⁷.

Dentre as anormalidades no desenvolvimento gonadal, a agenesia gonadal é uma condição rara, caracterizada pela ausência completa de testículos. Defeitos nos genes essenciais ao desenvolvimento da gônada bipotencial parecem estar envolvidos. A disgenesia gonadal é muito mais comum e existe em duas formas: completa ou parcial. A forma completa é caracterizada por genitália feminina interna e externa, ausência de caracteres sexuais secundários e presença de gônadas disgenéticas bilaterais. A forma parcial é caracterizada pela genitália externa ambígua com ou sem persistência dos ductos de Mullerian. Acredita-se que até 20% da disgenesia gonadal 46,XY é causada por mutações no gene SRY. Outros genes estão envolvidos nos outros casos³⁷.

III.5.3. DDS EM INDÍVIDUOS 46,XX

Na ausência do SRY, a diferenciação sexual feminina começa a ocorrer. Primeiro com a diferenciação das células da granulosa que iniciam a via de desenvolvimento do ovário. Os ductos de Muller dão origem às tubas uterinas, útero e os dois terços superiores da vagina. O tubérculo genital da origem ao clitóris, as pregas genitais originam os grandes lábios, e as pregas uretrais os pequenos lábios³⁶.

Existem vários tipos de DDS em indivíduos 46,XX. Assim como no tópico anterior, eles são classificados de acordo ao defeito primário. Dessa forma, existem os distúrbios do desenvolvimento ovariano, excesso de androgênios (anteriormente chamado de pseudohermafroditismo feminino) e outros DDS's como atresia vaginal e anormalidades uterinas⁵³.

Entre os distúrbios do desenvolvimento ovariano podemos destacar o DDS ovotesticular e a disgenesia gonadal. O DDS ovotesticular foi chamado inicialmente de hermafroditismo verdadeiro e é um distúrbio muito raro caracterizado pela presença de tanto ovário quanto testículos normais e funcionais na infância. Entretanto, na idade adulta o tecido testicular regride, havendo presença de fibrose e ausência de espermatogênese. A genitália externa é ambígua e com diferentes graus de virilização. 1/3 dos pacientes com esse distúrbio apresentam anormalmente o gene SRY (que usualmente é restrito ao cromossomo Y). Muitas hipóteses são propostas na tentativa de explicar os casos negativos para SRY, a exemplo de mutações autossômicas ou presença de SRY precocemente com desaparecimento depois⁵⁴.

Na disgenesia ovariana, os pacientes apresentam fenótipo feminino, mas na idade puberal não exibem caracteres sexuais secundários e não iniciam a puberdade propriamente dita. Os níveis de gonadotrofinas são elevados e os ovários são vestigiais, não funcionantes. Essa condição é bastante heterogênea, com muitas causas: mutações do cromossomo X, mutações no receptor do FSH entre outras⁵⁵.

Várias condições podem ser responsáveis pelo excesso androgênico culminando com uma virilização indesejada. A hiperplasia adrenal congênita é um distúrbio da esteroidogênese imperfeita. A deficiência de aromatase é outro distúrbio que resulta em excesso androgênio e é rara. A aromatase é uma enzima que converte os hormônios androgênicos em estrógenos, principalmente estriol, estrona e estradiol. A aromatização dos andrógenos fetais é realizada principalmente pela placenta e sua ineficiência leva à exposição do feto do sexo feminino a elevado grau de andrógenos culminando com virilização. Causas maternas como medicamentos ou luteomas ativos secretores de andrógenos também podem levar à virilização fetal⁵³.

III.6. DISFUNÇÕES DAS GLÂNDULAS ADRENAIS

III.6.1. CONCEITOS

As glândulas adrenais ou suprarrenais são divididas em duas porções: o córtex e a medula. O córtex é objeto privilegiado de estudo e da prática clínica, pois secreta hormônios essenciais para a vida. A medula adrenal sintetiza catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) e essa função é vista como menos nobre das glândulas adrenais, e tida como menos importante⁵⁶.

O córtex adrenal é por sua vez dividido em três zonas: a zona glomerulosa, mais externa, a zona fasciculada (intermediária) que corresponde a mais de 70% do córtex e a zona reticular, mais interna. Todas as zonas do córtex adrenal produzem hormônios esteroides elaborados a partir do colesterol. A zona glomerulosa produz a aldosterona, hormônio responsável pelo aumento da reabsorção do sódio e estimulação da excreção de potássio pelos rins. A aldosterona é um mineralocorticoide, e é importante para a regulação do volume do líquido extracelular. A zona fasciculada é a principal responsável pela produção dos glicocorticoides, hormônios essenciais para a homeostasia corpórea. A zona reticular também produz glicocorticoides e os hormônios androgênicos⁵⁶.

A produção dos glicocorticoides é realizada sob influência do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA). O hormônio liberador de corticotrofina (CRH), produzido e secretado pelo hipotálamo induz a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior, que por sua vez estimula a secreção dos glicocorticoides pelo córtex adrenal. A arginina vasopressina (AVP) sintetizada no núcleo paraventricular do hipotálamo estimula a secreção do CRH e em menor escala do ACTH também. Tanto o CRH quanto o AVP são secretados num ritmo circadiano e pulsátil, em situações de não estresse. Ambos têm pico de secreção pela manhã gerando um pico de concentração do cortisol por volta de oito horas da manhã. O cortisol realiza papel regulador do eixo à medida que exerce feedback negativo sob o mesmo⁵⁷.

Os glicocorticoides representados pelo cortisol desempenham uma variedade de papéis no organismo. O cortisol é conhecido como hormônio do estresse e está aumentado em situações de estresse emocional e também físico, tais como atividade física intensa e doença. Suas funções mais conhecidas são anti-inflamatórias e hiperglicemiantes. Secundariamente, ele influencia os níveis pressóricos do indivíduo, a distribuição de gordura, entre outros⁵⁷.

A secreção dos mineralocorticoides não é influenciada pelo eixo HHA. A secreção de aldosterona é estimulada pela concentração de potássio e pela angiotensina II. A redução da pressão de perfusão glomerular, o aumento do tono simpático e a diminuição da carga filtrada de sódio no túbulo próximo renal estimulam a secreção de renina. A renina, por sua vez, promove clivagem do angiotensinogênio produzido pelo fígado em angiotensina I, a qual é transformada no pulmão em angiotensina II. Além desse sistema, a hipercalemia estimula a secreção de aldosterona enquanto a

hipocalemia leva à redução da resposta das células da zona glomerulosa à angiotensina II⁵⁸.

III.6.2. HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

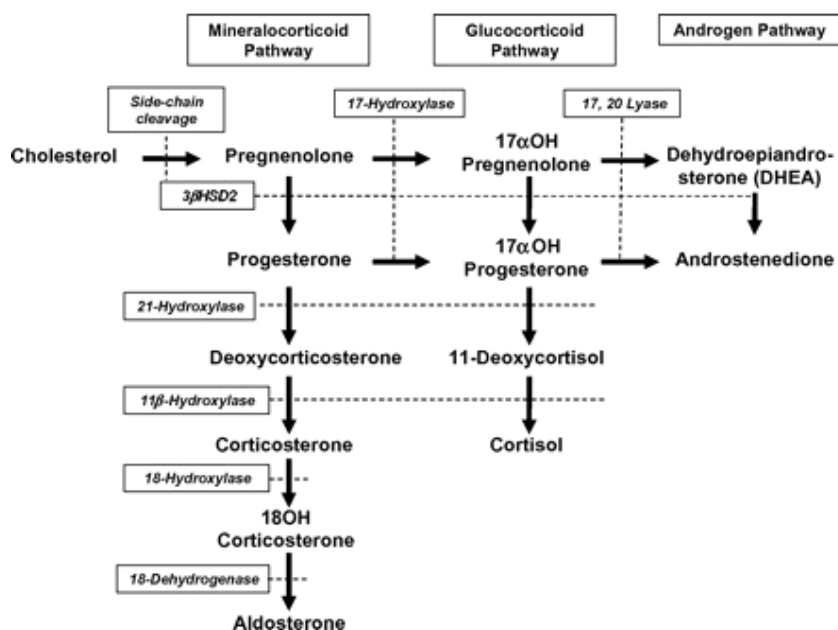
A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um grupo de distúrbios da esteroidogênese adrenal. Como já foi citado em tópicos anteriores, tem como uma de suas consequências a virilização exacerbada em meninos e meninas, sendo por isso incluída entre os DDS. Sendo, entretanto, uma doença das adrenais, foi escolhida para ser discutida neste tópico.

A HAC consiste em um erro inato de metabolismo dos esteroides adrenais, transmitido geneticamente e de caráter autossômico recessivo. O termo hiperplasia refere-se ao aspecto histológico do córtex suprarrenal, resultante da ação do ACTH que se encontra cronicamente elevado nesses casos, em vista da ausência do feedback negativo do cortisol⁵⁸.

Mais de 90% dos casos de HAC são devido à deficiência da enzima 21-hidroxilase. Essa enzima exerce papel fundamental na síntese de mineralocorticoides e glicocorticoides. A depender da gravidade da mutação, têm-se graus variáveis de incapacidade de produção de glicocorticoides e dos mineralocorticoides, cuja síntese pode ou não estar diminuída. A interrupção da via esteroidogênica leva ao acúmulo dos precursores esteroides. O acúmulo de progesterona e 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), os principais precursores acumulados na deficiência da 21-hidroxilase, associado à elevação do ACTH estimulam a via de produção androgênica com consequente aumento na síntese de androstenediona e dehidroepiandrosterona que são periféricamente convertidos em testosterona⁵⁹. O Fluxograma I ilustra a esteroidogênese.

A HAC compreende três formas principais: a forma clássica perdedora de sal (FPS), a forma clássica virilizante simples (FVS) e a não clássica (FNC). O que diferencia as formas clássicas é o comprometimento da secreção de aldosterona, presente na FPS, mas não na FVS. Na forma perdedora de sal o defeito enzimático é completo ou quase completo e não ocorre produção de aldosterona. Já na virilizante simples, a deficiência enzimática é parcial e há produção de aldosterona diante da secreção reflexamente aumentada de renina pelo organismo. A forma não clássica não se apresenta na infância, diferentemente das outras duas formas que comumente são diagnosticadas na primeira infância, com manifestações clínicas logo ao nascimento; sendo diagnosticada somente na adolescência⁶⁰.

Fluxograma I - Estereoidogênese



Fonte: Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. Clin Chem. 2010 Aug;56(8):1245-51.

O quadro clínico é resultado da deficiência de glicocorticoide e excesso de andrógenos em todos os casos, além de deficiência de mineralocorticoide na FPS. A carência de glicocorticóides tem inúmeras repercussões clínicas, mas o mais importante é que ela pode levar à chamada crise adrenal, com hipotensão e hipoglicemia no curso de uma doença ou estresse fisiológico (assim como o próprio nascimento). A falta de mineralocorticóides culmina com a perda de sais pelos rins o que pode gerar uma profunda desidratação. Já o excesso de andrógenos causa virilização no sexo feminino com hirsutismo, clitoromegalia, e em casos mais severos masculinização da genitália externa. No sexo masculino, a característica mais evidente do excesso androgênico é o aparecimento precoce de pelos, mas pode passar despercebido. Em ambos os sexos, o aumento da produção de andrógenos leva à aceleração do crescimento, assim como fechamento prematuro das epífises ósseas, com redução da altura final⁵⁹.

III.6.3. SÍNDROME DE CUSHING

A Síndrome de Cushing (SC) não é comum em crianças e adolescentes. Ela é resultado de altos níveis circulantes de glicocorticoide, seja por síntese endógena ou administração exógena⁶¹.

Em crianças e adolescentes, a SC pode ser classificada em dois grupos: com causa dependente de ACTH e com causa independente de ACTH. As dependentes de ACTH são a doença de Cushing (adenoma pituitário secretor de ACTH) e síndrome de secreção ectópica de ACTH. As independentes são por administração exógena de glicocorticoide, tumores adrenais ou hiperplasia adrenocortical primária. Muito comumente na criança, a hiperplasia adrenocortical primária está relacionada à

Síndrome de McCune-Albright que é uma desordem esporádica causada por mutações genéticas. Essa síndrome ocorre predominantemente no sexo feminino, e além da SC costuma apresentar outras desordens endócrinas associadas tais como hipertireoidismo ou puberdade precoce; e distúrbios não endócrinos como nefrocalcinose, anomalias cardíacas e hepatobiliares. Na Síndrome de McCune-Albright, a SC é usualmente severa e potencialmente letal, devendo ser tratada com adrenalectomia bilateral⁶².

As altas concentrações plasmáticas de glicocorticoide levam a um grande número de sinais típicos. Face em lua cheia, corcova de búfalo, estrias violáceas e hematomas na pele, retardo no crescimento, ganho de peso, hipertensão e alterações de comportamento como ansiedade e nervosismo são alguns dos sinais mais comumente apresentados⁶³.

III.6.4. INSUFICIÊNCIA ADRENAL

Essa é uma condição caracterizada por produção ineficaz de hormônios glicocorticoides e mineralocorticoides. Se não diagnosticada e tratada a tempo é potencialmente fatal. A insuficiência adrenal pode ser classificada em primária ou secundária e em congênita ou adquirida. A insuficiência primária é causada por um distúrbio das próprias glândulas e ambas as produções de mineralocorticoides e glicocorticoides estão prejudicadas. Na forma secundária, há uma hipofunção das adrenais por diminuição da secreção de ACTH pelo hipotálamo ou de CRH pela hipófise. Neste caso a secreção de mineralocorticoides está preservada⁶⁴.

A insuficiência adrenal primária é também chamada de Doença de Addison e é uma patologia rara em adultos e ainda mais rara em crianças e adolescentes. Em adultos, a causa mais comum de doença de Addison em países desenvolvidos é autoimune, com formação de auto anticorpos anti- 21-hidroxilase, sendo infiltração da glândula pela tuberculose a segunda causa mais frequente no mundo⁶⁵. Em crianças, a hiperplasia adrenal congênita é a principal causa de insuficiência adrenal primária, seguida pela etiologia autoimune⁶⁶.

A forma secundária da insuficiência adrenal é muito mais comum. A principal causa é interrupção brusca de tratamento medicamentoso com glicocorticoides, ou inadequação da dose em intercorrência por doença ou estresse. Esse tipo de insuficiência das glândulas adrenais é cada vez mais comum devido ao largo uso desses medicamentos nos tempos atuais⁶⁴.

Os sintomas de ambos os tipos são semelhantes e normalmente apresentam-se distintamente em caso de insuficiência crônica ou aguda. Em casos de insuficiência adrenal aguda os sintomas típicos são: desidratação aguda, hipoglicemia, hipotensão e estado mental alterado. Apesar de a desidratação ser típica da insuficiência primária pela síntese prejudicada de mineralocorticoides, também pode ocorrer na forma secundária devido à retenção hídrica ocasionada pela ausência do cortisol para antagonizar o efeito da secreção de vasopressina. Na insuficiência crônica normalmente são apresentados: fadiga crônica, anorexia, náusea, vômitos, perda de apetite, perda de

peso e dor abdominal recorrente. Além desses, na insuficiência adrenal primária ocorre hiperpigmentação da pele devido à elevação do pro-opiomelanocortina e do hormônio estimulador de melanócitos, derivado da pro-opiomelanocortina⁶⁴.

III.7. DIABETES MELLITUS TIPO 1

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma das patologias mais sérias da infância e da adolescência. Um bom controle glicêmico realizado nesses pacientes está relacionado a menores níveis de complicações crônicas e melhor qualidade de vida⁶⁷.

Diabetes mellitus é uma síndrome metabólica caracterizada por deficiência absoluta ou relativa na produção e/ou ação da insulina nos tecidos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica⁶⁸. A classificação do diabetes inclui quatro categorias clínicas: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional e outros tipos específicos de diabetes devidos a outras causas, como por exemplo defeitos genéticos na produção e ação da insulina, e induzida por drogas (tais como antirretrovirais). O DM1 é o tipo mais comum em crianças e resulta da destruição das células β -pancreáticas usualmente conduzindo a um estado de deficiência total de insulina. O tipo 2 é resultado de um defeito progressivo de secreção de insulina devido a aumento da resistência insulínica nos tecidos. O DM1 ainda pode ser dividido em tipo 1A, se a destruição das células pancreáticas for causada por processo autoimune, e tipo 1B, se a destruição for causada por outros processos de natureza idiopática⁶⁹.

O DM1 A (imune mediado) é a forma mais comum de DM1 e acredita-se que exista uma predisposição genética para desenvolvê-lo. Da predisposição genética para o desenvolvimento da doença seria necessária a existência de um evento precipitante, como um estresse emocional ou físico, uma doença infecciosa, por exemplo. Do início do desenvolvimento da doença sucedem-se fases de diminuição progressiva da secreção de insulina até o estágio final de falência pancreática completa⁷⁰.

Geralmente pessoas com DM1 apresentam-se com sintomas agudos logo após o surgimento da hiperglicemia. Sintomas comuns são perda de peso, poliúria, polidipsia e polifagia. Deficiência de crescimento e susceptibilidade a infecções podem estar presentes em estados de hiperglicemia crônica. Os níveis de glicose sanguínea também são marcadamente elevados. Os critérios diagnósticos são os mesmos para o tipo 2 da doença, que são: hemoglobina glicada superior à 6,5%, ou glicemia 2 horas após a administração oral de 75g de glicose superior a 200mg/dl, ou glicemia de jejum superior a 126 mg/dl ou na presença de sintomas clássicos, dosagem de glicemia em qualquer momento do dia superior à 200mg/dl. Esse último critério é o mais comumente utilizado no diagnóstico⁶⁹.

O tratamento do diabetes objetiva a manutenção de níveis glicose adequados proporcionando equilíbrio metabólico e bem estar ao paciente. Normalmente o tratamento medicamentoso é feito baseado em aplicações de insulina, mas também exige uma série de mudanças comportamentais. Essas mudanças incluem: auto

monitoramento da glicose sanguínea capilar três a quatro vezes por dia, mudanças nos hábitos alimentares, prática de atividades físicas planejadas e ajuste das doses de insulina de acordo com a ingestão alimentar e exercícios⁶⁷.

Níveis glicêmicos persistentemente elevados estão relacionados a complicações em longo prazo, como nefropatia, retinopatia e neuropatia. Essas complicações estão relacionadas ao comprometimento da micro e macrovasculatura presentes na doença⁷¹.

A retinopatia diabética é uma importante causa de cegueira no mundo, e os pacientes diabéticos têm mais chances de desenvolver cegueira que aqueles que não apresentam o diabetes. As alterações oculares vistas na doença são encontradas no fundo do olho e são resultantes da microangiopatia. Esta é caracterizada, nos estágios iniciais, por microaneurismas e oclusões vasculares e nos estágios tardios por formação de cicatrizes vasculares. A retinopatia diabética inicia-se na forma não proliferativa e pode evoluir para a forma proliferativa. A prevalência da retinopatia aumenta com o tempo de duração da doença. Os pacientes com DM1 dificilmente apresentam manifestações oftálmicas nos primeiros anos da doença. A retinopatia manifesta-se principalmente na vida adulta e diante de um controle glicêmico inadequado⁷².

Assim como a retinopatia, a nefropatia diabética é uma complicação tardia do DM1 e em estágios avançados conduz a doença renal crônica em estágio terminal. Além disso, é responsável por complicações cardiovasculares e mortalidade. Controle glicêmico pobre é o principal fator de risco, mas a suscetibilidade genética pode representar um importante fator no desenvolvimento dessa complicação. O marcador da nefropatia é o acúmulo de matriz extracelular nos rins, que se manifesta com expansão mesangial, glomeruloesclerose e fibrose tubulointersticial. Essas lesões morfológicas correlacionam-se com o declínio progressivo da função renal⁷³.

A neuropatia diabética exibe manifestações bastante variadas, com sintomas, padrões do envolvimento neurológico e alterações patológicas variáveis de paciente para paciente. O envolvimento nervoso pode ser generalizado, focal ou multifocal. A forma típica é crônica, simétrica, iniciando em extremidades e com prejuízo sensitivo e motor. Hiperglicemia crônica é tida como o principal fator de risco⁷⁴.

III.8. OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, com sobreposição de fatores genéticos e ambientais. A obesidade exógena é responsável por 95% a 98% dos casos, sendo o restante dos casos causado por síndromes genéticas que evoluem com obesidade (Prader-Willi, Bardet-Biedl), tumores como o craniofaringeoma ou distúrbios endócrinos tais como a síndrome de Cushing⁷⁵.

Atualmente, a obesidade é um dos problemas mais graves de saúde pública. Ela foi considerada pela OMS uma epidemia global em razão do crescimento acentuado de sua prevalência nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos, quanto nos países em desenvolvimento, onde a obesidade convive com a desnutrição⁷⁶.

O conceito de obesidade é o acúmulo excessivo de tecido adiposo que leva a um aumento no risco presente e futuro de apresentar patologias associadas assim como de mortalidade. A quantificação da quantidade de gordura em crianças e adolescentes, necessária para a definição de obesidade pode ser feita de maneira direta por técnicas de bioimpedanciometria, densitometria de absorção de raios-X de dupla energia (DEXA) ou hidrodensitometria. Esses métodos são pouco acessíveis e de alto custo financeiro e por essa razão a porcentagem de gordura corpórea é estimada pelo cálculo do índice de massa corpórea (IMC), embora o mesmo não tenha sido planejado em um primeiro instante para a faixa etária pediátrica⁷⁷. Diferentemente do paciente adulto, não existe um ponto de corte padrão para sobrepeso e obesidade, sendo comum encontrar valores diferentes em variadas referências^{78,79}. Segundo a OMS, na faixa etária de 0 a 5 anos, considera-se sobrepeso um IMC superior ao p97 e inferior ao p99, 9 de IMC para idade e sexo; e obesidade os valores de IMC acima do p99,9. Já para as crianças de 5 a 10 anos incompletos, e também para os adolescentes, um IMC entre o p85 e o p97 já é considerado sobrepeso, e obesidade acima de p97, sendo acima do p99,9 classificado como obesidade grave. Além do IMC, outros índices antropométricos são utilizados para classificar obesidade, como por exemplo, o índice peso/estatura⁸⁰.

Os efeitos deletérios da obesidade são muito conhecidos e ocorrem mais frequentemente na vida adulta. A hiperinsulinemia é uma alteração metabólica bastante encontrada na obesidade. Comumente é encontrada uma hiperinsulinemia basal e pós-sobrecarga de glicose com glicemia normal ou elevada nos pacientes obesos, o que significa resistência insulínica. A resistência insulínica está associada ao desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). A obesidade também está relacionada a dislipidemias com aumento do LDL e colesterol total e diminuição do HDL. Essa alteração da composição dos lipídios corporais está associada a eventos aterogênicos em doenças cardiovasculares. Outra associação conhecida é entre a obesidade e hipertensão arterial, sendo que em crianças, a maior parte dos casos de hipertensão arterial é secundária à obesidade; mas pouco se sabe sobre os mecanismos que promovem essa associação. Complicações ortopédicas devido ao excesso de peso nas articulações, alterações da função pulmonar e renal, e dermatológicas são outras das inúmeras complicações atribuídas ao excesso de gordura corporal⁷⁵.

IV. METODOLOGIA

Este foi um estudo transversal, descritivo e quantitativo. Foram incluídos todos os pacientes com idade inferior ou igual a 18 anos, atendidos em um Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Endocrinologia Geral do Magalhães Neto, pertencente ao Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos (C-HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012 para preenchimento de protocolo digitalizado (ANEXO 1: Tabela utilizada para preenchimento dos dados coletados).

Foram revisados os prontuários e avaliados os seguintes parâmetros: registro HUPES, gênero, data de nascimento, procedência, naturalidade, raça, idade na primeira consulta, diagnóstico sindrômico e etiológico e data da última consulta. Foram excluídos os pacientes adultos, que ainda são acompanhados neste ambulatório, já que o mesmo pertence ao serviço de Endocrinologia de adultos. Não foram avaliados prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira (CPPHO) também pertencente ao C-HUPES e em nenhuma outra instituição do estado da Bahia. Os dados foram coletados durante todo o ano de 2012, de forma retrospectiva quanto aos pacientes atendidos nos anos de 2009 a 2011 e prospectivamente quanto aos pacientes do ano de 2012.

Os dados obtidos foram analisados pelo *IBM SPSS Statistics*, em sua 21^a versão para determinar os diagnósticos mais prevalentes e o perfil dos pacientes atendidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HUPES – UFBA. A análise dos dados foi realizada a partir de variáveis qualitativas (sexo, procedência, naturalidade, diagnósticos sindrômicos e etiológicos) e quantitativas (data de nascimento e idade, idade na primeira consulta, idade na última consulta), utilizando medida de tendência central (média) e medida de dispersão (desvio padrão).

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia (ANEXO 2: Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa).

V. RESULTADOS

Foi atendido no ambulatório, no período de 2009 a 2012, um total de 387 pacientes. Desses, 56,8% foram do sexo feminino e 43,2% do sexo masculino. A Tabela 1 resume as características gerais dos pacientes atendidos no ambulatório.

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes atendidos no ambulatório

	Características	Resultados
Gênero	Feminino	220 (56,8%)
	Masculino	167 (43,2%)
	Total	387 (100%)
Raça	Parda	120 (31%)
	Negra	91 (23,5%)
	Branca	34 (8,8%)
	Outras	47 (12,1%)
	Sem resposta	95 (24,5%)
	Total	387 (100%)
Idade na 1ª consulta	Média (desvio padrão)	8,45 (4,16)
Procedência	Salvador	226 (58,4%)
	Lauro de Freitas	11 (2,8%)
	Camaçari	8 (2,1%)
	Simões Filho	6 (1,5%)
	Outros	121 (31,2%)
	Sem resposta	15 (3,87%)
	Total	387 (100%)
Naturalidade	Salvador	227 (58,6%)
	Lauro de Freitas	11 (2,8%)
	Camaçari	6 (1,5%)
	Santo Amaro	6 (1,5%)
	Valença	6 (1,5%)
	St Antonio de Jesus	6 (1,5%)
	Feira de Santana	5 (1,3%)
	Outros	94 (24,3%)
	Sem resposta	26 (6,7%)
	Total	387 (100%)

Quanto à raça, utilizamos como parâmetro o que estivesse escrito no próprio prontuário. Em caso de mais de uma raça descrita, em pontos distintos do prontuário, prevaleceu a observada em maior número de vezes, ou em caso de empate, a que estivesse presente na consulta mais atualizada. Dessa forma, de acordo ao descrito nos prontuários, a maioria dos pacientes são pardos (31%), seguidos pelos negros que perfazem 23,5% e os brancos 8,8%. Outros termos referentes à raça também foram encontrados nos prontuários: mulato, mulato claro, mulato médio e mulato escuro.

Essas denominações, entretanto obtiveram menores frequências (totalizando 12,1%). Em 24,5% dos prontuários não foi possível identificar uma raça, ou por ausência de resposta (maioria dos casos) ou ilegibilidade.

Em relação à procedência, foram encontrados 92 municípios, todos do estado da Bahia. O município de procedência de maior frequência foi Salvador que responde pela procedência de 226 pacientes (58,4%). Em segundo lugar o município de Lauro de Freitas (2,8%), seguido por Camaçari e Simões Filho, com 2,1% e 1,5% respectivamente. Já em questão à naturalidade, foram encontrados 77 municípios, havendo 8 municípios de outros estados (Sergipe, Pará, Maranhão, Alagoas e São Paulo). São Paulo é o estado, excluindo-se a Bahia, que responde pela maior naturalidade dos pacientes, com um total de 5 pacientes. Entre os municípios do estado, Salvador registra maior naturalidade (58,6%), seguida de Lauro de Freitas (2,8%), Camaçari, Santo Amaro, Valença, Santo Antônio de Jesus (todos com 1,5%) e Feira de Santana (1,3%). A Tabela 2 indica a procedência e naturalidade dos pacientes, destacando o município de Salvador.

Tabela 2 - Procedência e naturalidade

	Características	Resultados
Procedência	Salvador	226 (58,4%)
	Interior da Bahia	146 (37,7%)
	Sem resposta	15 (3,9%)
	Total	387 (100%)
Naturalidade	Salvador	227 (58,6%)
	Outros estados	10 (2,6%)
	Interior da Bahia	127 (32,8%)
	Sem resposta	23 (5,9%)
	Total	387 (100%)

Em relação à idade na primeira consulta, registrou-se uma média de 8,4 anos, com desvio padrão de 4,16. Já na última consulta, a média de idade foi 11,22 com desvio padrão de 4,72 anos. Quanto à faixa etária a maioria dos pacientes tinha na última consulta entre 10 e 14 anos contabilizando 30,23% dos pacientes. Dos restantes 4,9% tinham menos de um ano, 6,45% entre 1 e 4 anos, 28,94% entre 4 e 10 anos e 29,45% entre 14 e 18 anos. A Tabela 3 exibe a composição etária da amostra.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes por faixa etária

Idade na última consulta	% da amostra
Menores de 1 ano	19 (4,9%)
Entre 1 e 4 anos	25 (6,45%)
Entre 4 e 10 anos	112 (28,94%)
Entre 10 e 14 anos	117 (30,23%)
Entre 14 e 18 anos	114 (29,45%)
Total	387 (100%)

Os diagnósticos mais prevalentes na amostra foram baixa estatura e obesidade (a Tabela 4 indica os principais grupos de diagnósticos encontrados). No total, 117 pacientes receberam o diagnóstico de baixa estatura, perfazendo 30,2% dos pacientes. Entre esses, 60,7% não tiveram etiologia atribuída, enquanto 11,1% foram considerados quadros de baixa estatura constitucional, 6,8% por deficiência de GH, 4,3% por Síndrome de Turner, 4,3% por raquitismo hipofosfatêmico e o restante por outras causas. A idade na primeira consulta variou de 8 meses a 17 anos entre os pacientes de baixa estatura, com média de 9,1 anos e desvio padrão de 4 anos. Em relação à idade na última consulta, a maioria dos pacientes encontra-se na faixa etária entre 14 e 18 anos. A distribuição por gênero foi 52 (44,5%) do sexo feminino e o masculino 65 (55,5%).

O diagnóstico de obesidade por sua vez, foi dado a 98 pacientes, totalizando 25,3% da amostra. A idade na primeira consulta dos pacientes obesos variou de 3 meses a 16 anos, com média de 8,7 anos e desvio padrão de 3,9. Em relação à idade na última consulta, a maioria dos pacientes com obesidade encontra-se na faixa etária entre 10 e 14 anos. A distribuição por gênero foi de 53 (54,1%) do sexo feminino e 45 (45,9%) masculino. Proporcionalmente, o diagnóstico de sobrepeso não foi tão frequente, tendo sido dado a 23 pacientes, contabilizando 6% da amostra.

Tabela 4 - Diagnósticos mais frequentes

Diagnóstico	N	% amostra
Baixa Estatura	117	30,2%
Obesidade	98	25,3%
Distúrbios do Desenvolvimento Puberal	86	22,2%
Dislipidemia	51	13,1%
Tireoidopatias	50	12,9%

Dislipidemia também foi um diagnóstico bastante frequente na amostra. Cinquenta e um pacientes, representando 13,1% da amostra, exibiam alguma anormalidade nos níveis séricos de lipídios. A maioria não tinha etiologia definida nos prontuários, apenas 3 pacientes tiveram causa relacionada a uso de antirretrovirais, e 2 causa familiar.

Se analisados em grupo, os distúrbios do desenvolvimento puberal foram mais frequentes que dislipidemias. Um total de 22,2% da amostra, o que equivale a 86 pacientes apresentavam algum distúrbio puberal, dentre eles, os mais comuns foram: puberdade precoce (8% da amostra) e pubarca precoce isolada (também 8% da amostra).

Entre as tireoidopatias, o hipotireoidismo obteve maior expressividade que o hipertireoidismo. Em ambas as patologias, a forma clínica foi mais frequente que a variante subclínica. Em relação ao hipertireoidismo, a etiologia mais frequente foi por Doença de Graves (5 pacientes). Quanto ao hipotireoidismo, a maioria dos casos foi por tireoidite de Hashimoto (7 pacientes). A Tabela 5 exibe os diagnósticos sindrômicos com os principais diagnósticos etiológicos encontrados.

Tabela 5 - Diagnósticos sindrômicos e etiológicos mais frequentes

Diagnósticos e etiologias mais frequentes		N (%)
Baixa Estatura	Em investigação	71 (60,7%)
	Constitucional	13 (11,1%)
	Deficiência de GH	8 (6,8%)
	Síndrome de Turner	5 (4,3%)
	Raquitismo hipofosfatêmico	5 (4,3%)
	Outros	15 (12,8%)
	Total	117 (100%)
Distúrbios do Desenvolvimento Puberal	Puberdade precoce	31 (36%)
	Pubarca precoce isolada	31 (36%)
	Telarca precoce	11 (12,8%)
	Atraso do desenvolvimento puberal	8 (9,3%)
	Outros	5 (5,8%)
Total	86 (100%)	
Dislipidemias	Uso de antirretrovirais	3 (5,9%)
	Familiar	2 (3,9%)

Diagnósticos e etiologias mais frequentes		N (%)
	Glomerulonefrite pós-estreptocócia	1 (2%)
	Glicogenose tipo 1	1 (2%)
	Sem etiologia definida	44 (86,3%)
	Total	51 (100%)
Tireoidopatias	Hipotireoidismo subclínico	8 (16%)
	Hipotireoidismo:	
	Tireoidite de Hashimoto	7 (14%)
	Pós-iodoterapia	3 (6%)
	Ingesta de iodo pela amamentação	2 (4%)
	Congênito	2 (4%)
	Sem etiologia definida	11 (22%)
	Total	25 (50%)
	Hipertireoidismo subclínico	2 (4%)
	Hipertireoidismo	7 (14%)
	Outras alterações da função tireoidiana	8 (16%)
	Total	50 (100%)

VI. DISCUSSÃO

Esse trabalho encontrou como principal dificuldade a falta de qualidade nos registros dos dados em prontuários. Dados como raça, naturalidade e procedência não foram localizados em um número considerável de prontuários, como pôde ser visto na Tabela 1. Quanto à raça, há uma dificuldade ainda maior de padronização, pois esse registro não segue nenhum sistema de classificação existente, sendo realizado de forma praticamente aleatória e inconsistente. Quanto aos diagnósticos encontrados, também existe falta de padronização, havendo registro de patologias utilizando-se termos diferentes em prontuários diferentes.

Importante ressaltar que o ambulatório de Endocrinologia no qual realizou-se esse trabalho é um ambulatório de Endocrinologia voltado a pacientes adultos, e não pediátricos, e que realiza atendimentos pediátricos em um de seus turnos, com médicos e residentes de Endocrinologia Geral. Esse fato pode interferir nos resultados, considerando-se a existência de outros ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica no C-HUPES conduzidos por médicos pediatras. De fato, pode haver um viés de encaminhamento dos pacientes para um ou outro ambulatório.

Os distúrbios do crescimento estão entre as patologias mais estudadas na Endocrinologia Pediátrica, devido a sua alta prevalência. Dentre eles, a baixa estatura, sem dúvidas constitui-se a mais comum. Assim, não foi grande surpresa, detectar que no nosso serviço a baixa estatura é o diagnóstico mais prevalente, em consonância com dados da literatura que apontam a baixa estatura como queixa mais frequente nos ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica⁶. Nosso resultado também se assemelha ao perfil do Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Presbiteriano em Nova York, onde, no ano de 1999, o diagnóstico de baixa estatura foi o mais prevalente em sua população².

Embora a maioria dos diagnósticos de baixa estatura não tenha sido atribuída a uma etiologia específica, muitos estando ainda em investigação, os casos de baixa estatura constitucional foram em maior número que as demais causas de baixa estatura. Isso está de acordo com dados previamente descritos, assim como o resultado de Poiati e Botelho⁵, referente a características antropométricas e diagnósticas dos pacientes com queixa de baixa estatura em um hospital universitário de São José do Rio Preto; no qual, a maioria dos pacientes (45%) apresentava variantes normais do crescimento (a baixa estatura constitucional está entre elas). Um consenso europeu sobre baixa estatura idiopática (ou variantes normais da baixa estatura) publicado em 2008, afirma que essas variantes da baixa estatura são responsáveis por aproximadamente 60-80% de todos os casos da patologia⁸¹. Um novo estudo que analise a altura média dos pacientes com baixa estatura no ambulatório, relacionando-a com a altura alvo do paciente poderia detalhar se os pacientes do nosso serviço, assim como relatado em diversos estudos, apresentam altura observada muito próxima da altura alvo, havendo por vezes, superestimação da altura final por pais e pacientes^{5, 81}.

Em relação a faixa etária, a média de idade com que os pacientes com queixa de baixa estatura procurou o serviço foi de 9,1. Essa idade coincide com as proximidades da puberdade, o que pode explicar a maior preocupação da própria criança com a altura, e também dos pais ao comparar os filhos com outras crianças que já vivenciam o estágio pubertário. Houve uma predominância do sexo feminino em relação ao masculino. Apesar de discreta, essa predominância se opõe ao registrado na literatura, na qual a queixa de baixa estatura era mais frequente no sexo masculino. Entretanto, alguns estudiosos já apontaram essa tendência na homogeneização da frequência de baixa estatura entre os sexos, justificando que a preocupação dos atuais pais em relação a baixa estatura independe do sexo, e que as garotas preocupam-se cada vez mais com altura, na tentativa de atingir um padrão midiático de beleza da mulher alta e magra^{5,82}.

Nossa semelhança, quanto à frequência dos diagnósticos, em relação ao perfil do Hospital Presbiteriano em Nova York, restringe-se ao diagnóstico de baixa estatura. Em contraposição ao nosso serviço, onde obesidade, dislipidemia, distúrbios do desenvolvimento puberal e tireoidopatias são em ordem decrescente de frequência, os mais comumente diagnosticados (excetuando-se baixa estatura); no serviço estadunidense as tireoidopatias perfazem em conjunto, o segundo diagnóstico síndrome mais comum, seguidas pelos distúrbios da diferenciação e desenvolvimento sexual, patologias das adrenais, e só em 5º lugar em frequência, a obesidade.

Diferentemente do estudo citado no parágrafo anterior, em nosso serviço, a obesidade obteve alta prevalência, sendo de fato, o segundo diagnóstico em prevalência. A obesidade infantil é uma patologia que vem despertando crescente interesse nos estudiosos de todo mundo. A Pesquisa sobre Orçamentos Familiares (POF) - 2008-2009 - realizada em parceria do IBGE com o Ministério da Saúde, analisando dados de 188 mil brasileiros - mostrou que a obesidade e o sobrepeso têm aumentado rapidamente nos últimos anos, em todos os grupos etários. Comparando-se os dados de 1974-1975 com os de 2008-2009, na faixa etária entre 10 a 19 anos, o excesso de peso aumentou de 3,7% para 21,7% nos meninos e de 7,6% para 19% nas meninas, oscilando entre 16% e 18% no Norte e no Nordeste e entre 20 e 27% no Sudeste, no Sul e no Centro-Oeste. Foram considerados obesos 6% dos meninos e 4% das meninas⁸³. As causas para explicar esse aumento da obesidade no mundo estão ligadas aos hábitos de vida e estilos alimentares, cada vez mais relacionados ao sedentarismo e alimentos industrializados com alto teor calórico, à custa de gordura saturada e colesterol⁷⁵.

A faixa etária associada a maior índice de obesidade foi entre 10 e 14 anos. Dados da literatura apontam a maior frequência da obesidade no primeiro ano de vida, entre 5 e 6 anos e na adolescência^{84,85}. Não se sabe ao certo a razão dessa distribuição etária. Quanto ao sexo, houve prevalência discretamente maior da obesidade no sexo feminino. Esse dado mais provavelmente indica que a obesidade é uma patologia de incidência crescente em ambos os sexos e todas as faixas etárias.

O diagnóstico de sobrepeso foi consideravelmente menor que o de obesidade. Esse dado não reflete estatísticas nacionais nas quais o sobrepeso é maior em nossa

população do que a obesidade⁸¹. Talvez reflita a especialização do ambulatório, pois provavelmente, casos de sobrepeso ou obesidades mais leves e de mais fácil manejo sejam tratadas e acompanhadas pelo pediatra geral.

Outra análise possível seria considerar obesidade e sobrepeso em conjunto. Nesse caso, poderíamos afirmar que 31,2% dos pacientes atendidos no ambulatório exibem excesso de peso. Esse número é de grande magnitude, pois ultrapassa a porcentagem dos pacientes com baixa estatura. Isso significa que o aumento do peso corpóreo é a principal causa de consultas no ambulatório.

No nosso estudo, entre os pacientes com baixa estatura e aqueles com obesidade, apenas 3 apresentam os dois diagnósticos. Isso significa que 54,8% dos pacientes atendidos no ambulatório apresentam um destes diagnósticos. A outra metade dos pacientes distribui-se por todas as outras endocrinopatias detectadas.

Entre as tireoidopatias, a distribuição dos diagnósticos foi condizente com a literatura, havendo predomínio de hipotireoidismo em relação ao hipertireoidismo. Além disso, o diagnóstico etiológico também foi condizente, com a tireoidite de Hashimoto sendo identificada como a principal causa de hipotireoidismo e a doença de Graves como a principal causa de hipertireoidismo^{20,21,23}.

Os outros diagnósticos encontrados em nossa população não serão discutidos. Existe uma série de correlações que poderiam ser feitas entre características da amostra e alguns diagnósticos, mas essas não serão feitas, pois fogem ao nosso propósito. Futuros trabalhos poderão ser realizados para elucidar possíveis questões sobre peculiaridades outras de nossa população de estudo.

VII. CONCLUSÕES

- 1- A população atendida no ambulatório é predominantemente composta por escolares e ainda em maior grau por adolescentes. Pré-escolares e lactentes não representaram parcela significativa dos pacientes.
- 2- A denominação racial parda foi a mais utilizada para descrever a raça dos nossos pacientes, seguida por negro e branco.
- 3- Mais de metade dos pacientes atendidos são provenientes e naturais de Salvador. A outra parcela se distribui em inúmeros municípios, com pequena representatividade, em geral do interior do estado e do recôncavo baiano.
- 4- O diagnóstico de baixa estatura é o diagnóstico mais frequente entre os pacientes atendidos no ambulatório. A maioria ainda está em investigação, ou não foi associada à etiologia específica.
- 5- Obesidade é o segundo diagnóstico mais frequente.

VIII. SUMMARY

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF AN OUTPATIENT CLINIC OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY – MAGALHÃES NETTO - HUPES - UFBA FROM 2009 TO 2012

Background: According to the profile of the outpatient clinic of Pediatric Endocrinology at Presbyterian Hospital in New York, the most prevalent endocrine disorders among pediatric patients are: growth abnormalities, thyroid disorders, and developmental disorders of sexual differentiation and dysfunction of the adrenal glands. Clinical outpatient of Pediatric Endocrinology profile in the state of Bahia is not known. **Objective:** To determine the clinical-epidemiological profile of the pediatric endocrinology clinic of Magalhães Neto, HUPES - UFBA in Salvador, Bahia. **Method:** We included patients that were less than or equal to 18 years old from the outpatient clinic of Pediatric Endocrinology of the Endocrinology Service – HUPES-UFBA between January 2009 and December 2012. The characteristics evaluated were: gender, date of birth, origin, nationality, race, age at first visit, syndromic and etiologic diagnosis and date of the last visit. We excluded patients older than 18 years. Data was analyzed by SPSS. **Results:** We included 387 patients (56.8% female and 43.2% male). The majority of patients were identified as mulatto. Regarding origin, we found 92 cities, as city of birth, were found 77 cities. Salvador was the most frequent city of origin and birth. The average age at first visit was 8.4 years old. And at last visit, most patients were between 10 and 14 years (30.23% of patients). The most prevalent diagnosis was of short stature in 117 patients (30.2% of the sample). The second most common diagnosis is obesity in 94 patients (24.3% of the sample). **Discussion:** the diagnosis of short stature was the most prevalent, as previously shown. Regarding etiology, the constitutional form is the most common. Obesity also obtained high prevalence. This finding is consistent with worldwide data. **Conclusion:** The diagnosis of short stature is the most frequent among our patients. About this diagnosis, most patients are still under investigation, and was not associated with specific etiology. Obesity is the second most frequent diagnosis.

Key-words: endocrinology, pediatrics, health profile.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Silva LR. Diagnóstico em Pediatria. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- 2 New MI et al. Profile of the Pediatric Endocrine Clinic at New York – Presbyterian Hospital, New York Weill Cornell Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec; 84 (12): 4444.
- 3 Zeferino AMB, Barros Filho AA, Bettiol H, Barbieri MA. Acompanhamento do crescimento. *J Pediatr (Rio de J.)* 2003;79(supl 1):S23-S32.
- 4 Brooks CGD, Clayton P, Brown R. *Clinical Pediatric Endocrinology* 2005, 5: 101. Blackwell Publishing Ltd.
- 5 Poiati Junior, P; Botelho Filho, W. Características antropométricas e diagnósticos dos pacientes com queixa de baixa estatura encaminhados ao ambulatório de crescimento em um Hospital Universitário. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. *Arq Ciênc Saúde.* 2007 jan-mar;14(1):35-40.
- 6 Deodati A, Cianfarani S Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ.* 2011 Mar 11;342:c7157.
- 7 Drop SL, Greggio N, Cappa M, Bernasconi S; International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Current concepts in tall stature and overgrowth syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 Jul;14 Suppl 2:975-84.
- 8 Kochi C, Longui CA. Critérios de avaliação do crescimento normal. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C, editors. *Endocrinologia para o pediatra.* 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 31-6.
- 9 Barnard ND, Scialli AR, Bobela S. The current use of estrogens for growth-suppressant therapy in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002 Feb;15(1):23-6.
- 10 Alves C, Lima DS. Casuística de pacientes com queixa principal de alta estatura atendidos em serviço de referência em Salvador, Bahia. *Rev Paul Pediatr.* 2008; 26(4): 329-35.
- 11 Sabin MA, Werther GA, Kiess W. Genetics of obesity and overgrowth syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;25(1):207-20.
- 12 Chaplin JE, Kriström B, Jonsson B, Halldin Stenlid M, Aronson AS, Dahlgren J, Albertsson-Wikland K. When do short children realize they are short? Prepubertal short children's perception of height during 24 months of catch-up growth hormone treatment. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(4):24 1-9.
- 13 Bettendorf M. Thyroid disorders in children from birth to adolescence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Aug;29 Suppl 2:S439-46. Epub 2002 Jul 3.
- 14 Gupta V, Lee M. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Jul;15(Suppl 2):S99-S106.
- 15 Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Fam Med.* 2000 Aug;9(8):743-7.
- 16 Pezzuti IL, Lima PP, Dias VM. Congenital hypothyroidism: the clinical profile of affected newborns identified by the Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil. *J Pediatr (Rio J.)*. 2009 Jan-Feb;85(1):72-9.
- 17 Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J; AFPDPE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant). Nineteen years of national screening for congenital

- hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):2009-14.
- 18 Nascimento ML. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: críticas e perspectivas. Current situation of neonatal screening for congenital hypothyroidism: criticisms and perspectives. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55/8.
 - 19 Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2007 Nov;83(5 Suppl):S209-16. Epub 2007 Nov 14.
 - 20 De Luca F, Santucci S, Corica D, Pitrolo E, Romeo M, Aversa T. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Ital J Pediatr.* 2013 Jan 30;39:8.
 - 21 Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5 Suppl 1:45-9.
 - 22 Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011 May-Jun;17(3):456-520.
 - 23 Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res.* 2010 Dec 14;2011:675703.
 - 24 Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):580-8.
 - 25 Carvalho MN, Sá MFS, Silva ACJSR, Nascimento AD, Junqueira FRR, Reis RM. Puberdade precoce: a experiência de um ambulatório de Ginecologia Infanto-Puberal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007; 29(2):96-102.
 - 26 Silva ACCS, Adan LFF. Crescimento em Meninos e Meninas Com Puberdade Precoce. *Arq Bras Endocrinol Metab.* vol 47, 4 Agosto 2003.
 - 27 Brämwig J, Dübbbers A. Disorders of pubertal development. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Apr;106(17):295-303; quiz 304.
 - 28 Menezes C, Ocampos DL, Toledo TB. Estagiamento de Tanner: um estudo de confiabilidade entre o referido e o observado. *Adolesc & saúde, v.5, n 3, p. 54-6, 2008.*
 - 29 Brown DB, Loomba-Albrecht LA, Bremer AA. Sexual precocity and its treatment. *World J Pediatr.* 2013 May;9(2):103-11.
 - 30 Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):2366-77.
 - 31 Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics.* 1999 Oct;104(4 Pt 1):936-41.
 - 32 Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(4):164-74.
 - 33 Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Feb;52(1):18-31.
 - 34 Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child.* 2005 Mar;90(3):258-61.

- 35 Borges MF, Maria BFP, Tavares FS, Fonseca ER, Ferreira BP, Mendonça BB. Pubarca Precoce: Estudo Retrospectivo Clínico e Laboratorial. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44/5: 405-412.
- 36 Öçal G. Current concepts in disorders of sexual development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(3):105-14.
- 37 Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DDS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Feb;70(2):173-87.
- 38 Looijenga LH, Hersmus R, de Leeuw BH, Stoop H, Cools M, Oosterhuis JW, Drop SL, Wolffenbuttel KP. Gonadal tumours and DDS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;24(2):291-310.
- 39 Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;22(1):119-34.
- 40 Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004 Dec;151(6):657-87.
- 41 Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, Limoni C, Carel JC, Chaussain JL; French Collaborative Young Turner Study Group. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jun;164(6):891-7.
- 42 Collett-Solberg PF, Gallicchio CT, Coelho SC, Siqueira RA, Alves ST, Guimarães MM. Endocrine diseases, perspectives and care in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011 Nov;55(8):550-8.
- 43 Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, Robson SC, Binder G, Glass I, Strachan T, Lindsay S, Rappold GA. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet.* 2000 Mar 22;9(5):695-702.
- 44 Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005 Nov;1(1):41-52.
- 45 Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;95(4):1487-95.
- 46 Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Oct 24;1:42.
- 47 Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med.* 1998 Jun 22;158(12):1309-14.
- 48 Heard E, Clerc P, Avner P. X-chromosome inactivation in mammals. *Annu Rev Genet.* 1997;31:571-610.
- 49 Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Feb;88(2):622-6.
- 50 Radicioni AF, De Marco E, Gianfrilli D, Granato S, Gandini L, Isidori AM, Lenzi A. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2010 Jun;16(6):434-40.
- 51 Pantalone KM, Faiman C. Male hypogonadism: more than just a low testosterone. *Cleve Clin J Med.* 2012 Oct;79(10):717-25.
- 52 MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med.* 2004 Jan 22;350(4):367-78.
- 53 Kousta E, Papataniasiou A, Skordis N. Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46,XX individuals. *Hormones (Athens).* 2010 Jul-Sep;9(3):218-131.

- 54 Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur J Pediatr*. 1994 Jan;153(1):2-10.
- 55 Migeon CJ, Wisniewski AB. Human sex differentiation and its abnormalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Feb;17(1):1-18.
- 56 Rosol TJ, Yarrington JT, Latendresse J, Capen CC. Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity. *Toxicol Pathol*. 2001 Jan-Feb;29(1):41-8.
- 57 Chrousos GP, Kino T, Charmandari E. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in childhood and adolescence. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):272-83.
- 58 Gadelha MM. Hiperplasia adrenal congênita: revisão e perfil dos pacientes do serviço de Endocrinologia pediátrica do HRAS/SES/DF [monografia]. Distrito Federal: Hospital Regional da Asa Sul, Residência Médica em Pediatria; 2003.
- 59 Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem*. 2010 Aug;56(8):1245-51.
- 60 Keil MF, Bosmans C, Van Ryzin C, Merke DP. Hypoglycemia during acute illness in children with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Nurs*. 2010 Feb;25(1):18-24.
- 61 Magiakou MA, Chrousos GP. Cushing's syndrome in children and adolescents: current diagnostic and therapeutic strategies. *J Endocrinol Invest*. 2002 Feb;25(2):181-94.
- 62 Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 May-Jun;18(4):167-74. Epub 2007 Apr 6.
- 63 Honour JW. Diagnosis of diseases of steroid hormone production, metabolism and action. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(5):209-26.
- 64 Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF; Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e484-94.
- 65 Baker PR, Baschal EE, Fain PR, Nanduri P, Triolo TM, Siebert JC, Armstrong TK, Babu SR, Rewers MJ, Gottlieb PA, Barker JM, Eisenbarth GS. Dominant suppression of Addison's disease associated with HLA-B15. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):2154-62.
- 66 Simm PJ, McDonnell CM, Zacharin MR. Primary adrenal insufficiency in childhood and adolescence: advances in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health*. 2004 Nov;40(11):596-9.
- 67 Jose LP, Cardoso-Demartini Ade A, Liberatore Junior RD, Paulino MF, Lemos-Marini SH, Guerra-Júnior G, Rodrigues AG. Clinical and laboratory profile of pediatric and adolescent patients with type 1 diabetes. *J Pediatr (Rio J)*. 2009 Nov-Dec;85(6):490-4.
- 68 Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):847-58.
- 69 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.
- 70 Eisenbarth GS, Jeffrey J. The natural history of type 1A diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Mar;52(2):146-55.
- 71 Fernández PG, Gonzáles CMAA, Rode CEC, Reyes CJB, López MA. Caracterización del control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev cub endocrinol*. 2012;23(2):117-127.

- 72 Pereira DS, Reis FAC, Waetge RTL, Caliari LE, Aihara T. Prevalência da retinopatia diabética no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. *Arq Bras Oftalmol* 2004;67:111-4.
- 73 Kure M, Pezzolesi MG, Poznik GD, Katavetin P, Skupien J, Dunn JS, Mychaleckyj JC, Warram JH, Krolewski AS. Genetic variation in the matrix metalloproteinase genes and diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Mol Genet Metab*. 2011 May;103(1):60-5.
- 74 Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93.
- 75 Escrivão MAMS, Oliveira FLC, Taddei, JAAC, Lopez, FA. Obesidade exógena na infância e na adolescência. *J Pediatr (Rio J)* 2000;76(Supl.3):s305-s10.
- 76 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
- 77 Martos-Moreno GA, Argente J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescência. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(1):63.e1—63.e23.
- 78 Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000 May 6;320(7244):1240-3.
- 79 Mantovani RM, Viana MFS, Cunha SB, Moura LCR, Oliveira JM, Carvalho FF, Castro JC, Silva ACS. Obesidade na infância e adolescência. *Rev Med Minas Gerais* 2008; 18(4 Supl 1): S107-S118.
- 80 Organización Mundial de la Salud. Curso de capacitación sobre la evaluación del crecimiento del niño. Versión 1, noviembre, 2006. Ginebra, OMS, 2006.
- 81 Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM; 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4210-7.
- 82 de Muinck Keizer-Schrama SM. [Consensus 'diagnosis of short stature in children.' National Organization for Quality Assurance in Hospitals]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998 Nov 14;142(46):2519-25.
- 83 IBGE [homepage na Internet]; Pesquisa do Orçamento Familiar – IBGE, 2008-2009 [acesso em: 2013, mai]. Disponível em: www.ibge.gov.br.
- 84 Dietz WH. The obesity epidemic in young children. Reduce television viewing and promote playing. *BMJ*. 2001 Feb 10;322(7282):313-4.
- 85 Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet*. 2002 Aug 10;360(9331):473-82.

ANEXO 2: Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



PROJETO DE PESQUISA

Título: PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DO MAGALHÃES NETTO e HUPES e UFBA NO PERÍODO DE 2009 A 2012

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02615112.3.0000.5531

Pesquisador: LUCIANA MATTOS BARROS OLIVEIRA

Instituição: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 92.053

Data da Relatoria: 01/08/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo sobre PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO a ser desenvolvido, pela pesquisadora Luciana Mattos Barros Oliveira, com dados referentes ao período de 2009 a 2012 no AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA MAGALHÃES NETO do complexo HUPES/UFBA.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar o perfil clínico-epidemiológico do Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Magalhães Neto, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgar Santos - UFBA, na cidade de Salvador, Bahia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

segundo o Projeto "O estudo não apresenta riscos físicos, psíquicos ou emocionais para os sujeitos envolvidos nesta pesquisa por tratar-se de pesquisa retrospectiva epidemiológica". Entretanto a Resolução 196/96 em seu capítulo 4 considera que toda a pesquisa que envolve seres humanos envolve riscos. Os benefícios apresentados estão dirigidos para a aquisição de conhecimentos mais prevalentes no nosso meio e auxiliar na elaboração de medidas de saúde pública para diagnóstico e tratamento destas patologias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Segundo o perfil do ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Presbiteriano em Nova York, as disfunções endócrinas mais prevalentes entre os pacientes pediátricos são: anormalidades do crescimento, tireoidopatias, distúrbios do desenvolvimento e da diferenciação sexual e disfunções das glândulas adrenais. Entre as anormalidades do crescimento, a busca pelo atendimento médico se dá muito mais pelas queixas de baixo crescimento do que pelas de crescimento excessivo. Tem como Objeto da pesquisa as disfunções de glândulas adrenais, destacando a hiperplasia adrenal congênita e a síndrome de Cushing. A hiperplasia adrenal congênita é causa importante de puberdade precoce. Ela corresponde a um grupo de desordens caracterizadas por defeitos em uma das enzimas das vias metabólicas adrenais de síntese de esteróides. Dependendo da severidade do defeito enzimático, devido a inabilidade de sintetizar cortisol e aldosterona, ocorre a hiperplasia adrenal congênita que leva variação nos graus de deficiências de glicocorticóides e mineralocorticóides.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O risco presumido referente a confidencialidade dos dados não foi contemplado no Relatório do Projeto apresentado. A anuência da instituição responsável pela guarda das informações foi

Endereço: Rua Augusto Viana S/N 3º Andar

Bairro: S/N

UF: BA

Telefone: (71)3283-7615

Município: SALVADOR

CEP: 75.000-000

E-mail: cepee.ufba@ufba.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



contemplada na Folha de Rosto. Apresenta coerência entre as fontes de dados (200 prontuários) e a metodologia.

Recomendações:

Recomenda-se que a pesquisadora ajuste o Projeto no seu item riscos, informando que serão tomar todas as providências para garantir a confidencialidade e o sigilo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclui-se que ao ser assinada a Folha de Rosto o pesquisador compromete-se em respeitar a Resolução 196/96.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado do CEP concorda com o Parecer emitido pelo relator.

SALVADOR, 06 de Setembro de 2012

Assinado por:

DARCI DE OLIVEIRA SANTA ROSA

Endereço: Rua Augusto Viana S/N 3º Andar

Bairro: S/N

CEP: 75.000-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7615

E-mail: cepee.ufba@ufba.br