

SUELY KEIKO KOHARA

**AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E ESTATURA FINAL DE
PACIENTES COM HIPERPLASIA CONGÊNITA DE SUPRA-RENAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Endocrinologia Pediátrica.

**Orientador:
Prof. Dr. Romolo Sandrini Neto**

**Co-orientadora:
Prof.^a Dr.^a Margaret C. S. Boguszewski**

CURITIBA

2007

Aos meus pais, Emiko e Yoshitero, pelo amor incondicional aos filhos e por serem um exemplo de honestidade, determinação e humildade.

Ao Anderson, pelo infinito apoio, constante incentivo, e por compartilhar todos os momentos importantes da minha vida.

Ao Daniel (in memoriam), por ter ensinado tanto em tão pouco tempo.

Ao André e Ana Clara, meus eternos amores, por compreenderem minha ausência nesses últimos anos.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Rômolo Sandrini Neto, pelos importantes ensinamentos, que vão além da orientação desta dissertação, e pela carinhosa acolhida neste meu retorno à UEP.

À Professora Dr.^a Margaret Cristina Silva Boguszewski, pelas valiosas sugestões e objetividade na co-orientação, e pelo incentivo e amizade desde o início deste trabalho.

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, a quem considero um pai na profissão, por ter me guiado na escolha desta especialidade, e pelo exemplo de dedicação à busca constante do conhecimento.

À Professora Dr.^a Mônica Nunes Lima Cat, pela análise estatística e pelas correções na qualificação.

À Professora Dr.^a Rosana Marques Pereira, pelas importantes sugestões na qualificação desta dissertação.

À Professora Dr.^a Suzana Nesi França, pelo apoio e amizade.

À Assistente Social Francisca de Lara, pelo auxílio na busca de informações sobre os pacientes.

À UNIVILLE, pelo apoio financeiro através do Programa de Qualificação Docente.

Às amigas do Curso de Pós-Graduação Mariana Schmitt, Roberta Savaris Dondoni e Maria Cláudia S. Lobe, pelo incentivo e companheirismo.

Às minhas novas amigas, Ana Vlândia e Lethusa, pelo apoio, cumplicidade e inúmeras caronas...

Aos médicos residentes e especializando da UEP Mariana, Flaviana, Gigliola, Juliana, Luciana, Rodrigo, Alexandre, Lícia e Gabriela, pelo apoio e por me lembrarem de como é bom conviver com pessoas mais jovens.

À minha sogra, Elódia C. Roman, pelo incentivo e pela revisão ortográfica.

Ao meu irmão, Mário, pelo apoio em todas as horas, mesmo estando longe.

À Dr.^a Zuleica Isabel Zarabia, pela inestimável ajuda no ambulatório de endocrinologia pediátrica da UNIVILLE.

Aos meus sócios do IEJE-CAD: Luiz Antonio, Goretti, Rejane e Dalisbor, pelo incentivo constante.

Às funcionárias do IEJE-CAD: Luciane, Gisele, Elaine, Gisa e Bárbara, pela compreensão e ajuda nas mudanças de agendamento dos pacientes.

Às funcionárias da UEP: Neusa, Vera, Marília, Marli, Dirce, Mariângela, Terezinha e Lourdes, por toda a ajuda e carinho durante este período de convivência.

A todos os que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste estudo e que, infelizmente, não pude citar.

A Deus, pela família, pela vida e pelos grandes amigos que tem me colocado no caminho.

*Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!*

(Mário Quintana)

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	lix
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS.....	2
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 FISIOPATOLOGIA DA HCSR 21-OH.....	3
2.2 FORMAS CLÍNICAS.....	4
2.3 GENÉTICA MOLECULAR.....	8
2.4 TRATAMENTO.....	9
2.4.1 Reposição de Glicocorticóide.....	9
2.4.1.1 Situações de estresse.....	11
2.4.1.2 Controle do tratamento.....	12
2.4.2 Reposição de Mineralocorticóide.....	13
2.4.3 Tratamento Cirúrgico.....	14
2.4.4 Outras Abordagens Terapêuticas.....	15
2.4.4.1 Tratamento farmacológico.....	15
2.4.4.2 Adrenalectomia.....	16
2.5 CRESCIMENTO E ESTATURA FINAL.....	16
2.5.1 Androgênios e Crescimento.....	17
2.5.2 Efeito dos Glicocorticóides sobre o Crescimento.....	17
2.5.2.1 Dose de GCT.....	18
2.5.2.2 Tipo de glicocorticóide.....	19
2.5.3 Outros Fatores que Podem Influenciar a Estatura Final.....	19
2.5.3.1 Forma clínica.....	19
2.5.3.2 Idade de início de tratamento.....	20
2.5.3.3 Aderência ao tratamento.....	21
2.5.3.4 Excesso de peso.....	21

2.5.3.5	Puberdade.....	21
3	MATERIAL E MÉTODOS	22
3.1	CARACTERÍSTICA DO ESTUDO.....	22
3.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	22
3.3	COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIOS MÉDICOS.....	23
3.3.1	Dados Clínicos.....	23
3.3.2	Dados Laboratoriais.....	24
3.3.3	Idade Óssea.....	24
3.3.4	Previsão de Estatura Final.....	25
3.3.5	Avaliação da Aderência ao Tratamento.....	25
3.3.6	Avaliação de Crescimento.....	25
3.4	AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE RENDA E ESCOLARIDADE DOS PAIS.....	26
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
4	RESULTADOS	28
4.1	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	28
4.1.1	Forma Clínica e Sexo.....	28
4.1.2	Características Antropométricas.....	28
4.1.3	Avaliação Laboratorial na Primeira Consulta.....	29
4.1.4	Idade de Início de Tratamento e Tempo de Seguimento.....	30
4.1.5	Idade de Início de Puberdade.....	31
4.1.6	Informação Sobre Renda e Escolaridade dos Pais.....	32
4.1.7	Tipo e Dose de Glicocorticóide e Aderência ao Tratamento.....	33
4.2	DADOS DO CRESCIMENTO E ESTATURA FINAL.....	33
4.2.1	Estatura-Alvo e Estatura Final.....	33
4.2.2	Variação do Escore Z da Estatura.....	35
4.3	OUTROS TRATAMENTOS.....	37
4.4	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ACORDO COM A ESTATURA FINAL.....	38
4.4.1	Divisão dos Pacientes Conforme a Estatura Final.....	38
4.4.2	Idade de Início de Tratamento e Estatura Final.....	39
4.4.3	Glicocorticóide e Estatura Final.....	41
4.4.3.1	Tipo de glicocorticóide.....	41

4.4.3.2	Dose de glicocorticóide.....	42
4.4.4	Aderência ao Tratamento e Estatura Final	43
4.4.5	Nível de Renda e Estatura Final.....	45
4.4.6	Escolaridade dos Pais e Estatura Final	45
4.4.7	Variação do Escore Z de Estatura nos Grupos A e B.....	47
4.4.8	Variação do Peso nos Grupos A e B	48
4.5	PREVISÃO DE ESTATURA FINAL.....	48
4.5.1	Previsão de Estatura Final aos 7 e aos 10 ou 12 Anos.....	48
4.5.2	Correlação da Previsão de Estatura com Estatura Final.....	49
4.6	FATORES QUE INFLUENCIAM A ESTATURA FINAL.....	51
5	DISCUSSÃO	54
5.1	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	55
5.2	DADOS DO CRESCIMENTO E ESTATURA FINAL	58
5.2.1	Variação do Escore Z da Estatura.....	58
5.2.2	Estatura Final	59
5.3	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ACORDO COM A ESTATURA FINAL	60
5.4	PREVISÃO DE ESTATURA FINAL.....	65
5.5	FATORES QUE INFLUENCIAM A ESTATURA FINAL.....	66
6	CONCLUSÕES	67
	REFERÊNCIAS	68
	APÊNDICE 1 - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	78
	APÊNDICE 2 - DADOS GERAIS DAS CRIANÇAS	80
	APÊNDICE 3 - TAMANHO DA AMOSTRA POR PERÍODO DE AVALIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA	81
	ANEXO - TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA	82

LISTA DE TABELAS

1	PESO E COMPRIMENTO DE NASCIMENTO DAS CRIANÇAS PORTADORAS DE HCSR DE ACORDO COM O SEXO	28
2	IDADE, CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E IDADE ÓSSEA NO MOMENTO DA PRIMEIRA CONSULTA, DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E SEXO	29
3	CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS NO MOMENTO DA PRIMEIRA CONSULTA DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E SEXO	30
4	MEDIANA DA IDADE DE INÍCIO DE TRATAMENTO E TEMPO DE SEGUIMENTO CONFORME A FORMA CLÍNICA.....	31
5	IDADES CRONOLÓGICA E ÓSSEA (EM ANOS) DE INÍCIO DE PUBERDADE E MENARCA DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E SEXO.....	31
6	SCORE Z DA ESTATURA-ALVO E ESTATURA FINAL E DIFERENÇA DO zEA e zEF DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA	34
7	CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS DO GRUPO DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E SEXO.....	34
8	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM PPC OU QUE RECEBERAM OUTROS TRATAMENTOS	38
9	CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ACORDO COM A ESTATURA FINAL.....	39
10	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME O TRATAMENTO, ADERÊNCIA, RENDA FAMILIAR E ESCOLARIDADE DOS PAIS NOS GRUPOS A E B.....	40
11	SCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL, DA ESTATURA-ALVO E DA ESTATURA FINAL	49
12	ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO MÚLTIPLA). VARIÁVEL DEPENDENTE SCORE Z DA ESTATURA FINAL.....	52
13	ANÁLISE MULTIVARIADA AJUSTADA (REGRESSÃO MÚLTIPLA). VARIÁVEL DEPENDENTE SCORE Z DA ESTATURA FINAL	52

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	ESQUEMA DE ESTEROIDOGÊNESE ADRENAL.....	4
GRÁFICO 1	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E SEXO.....	28
GRÁFICO 2	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE DOS PAIS.....	32
GRÁFICO 3	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFORME A ADERÊNCIA AO TRATAMENTO	33
GRÁFICO 4	CORRELAÇÃO ENTRE ESTATURA FINAL E ESTATURA ALVO	35
GRÁFICO 5	VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA – FORMA PERDEDORA DE SAL (0-18 ANOS).....	36
GRÁFICO 6	VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA – FORMA VIRILIZANTE (0-18 ANOS)	36
GRÁFICO 7	ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO	40
GRÁFICO 8	Escore Z DA ESTATURA FINAL E TIPO DE GLICOCORTICÓIDE.....	41
GRÁFICO 9	DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS A E B DE ACORDO COM O TIPO DE GLICOCORTICÓIDE.....	42
GRÁFICO 10	PROBABILIDADE DE DOSE ACUMULADA DE GCT SUPERIOR A 15 mg/m ² /d INFLUENCIAR ESCORE Z DA ESTATURA AOS 9 ANOS.....	43
GRÁFICO 11	ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E ADERÊNCIA AO TRATAMENTO	44
GRÁFICO 12	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A ADERÊNCIA E CRESCIMENTO FINAL.....	44
GRÁFICO 13	ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E NÍVEL DE RENDA	45
GRÁFICO 14	ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E ESCOLARIDADE MATERNA	46
GRÁFICO 15	ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E ESCOLARIDADE PATERNA.....	46
GRÁFICO 16	VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA NOS GRUPOS A E B	47
GRÁFICO 17	VARIAÇÃO DO PESO NOS GRUPOS A E B	48
GRÁFICO 18	ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA E DA ESTATURA FINAL AOS 7 ANOS (<i>AVERAGE</i>).....	49
GRÁFICO 19	ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA E DA ESTATURA FINAL AOS 10-12 ANOS (<i>AVERAGE</i>).....	50
GRÁFICO 20	ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA E DA ESTATURA FINAL AOS 10-12 ANOS (<i>ACCELERATED</i>).....	50
GRÁFICO 21	ESCORE Z DA ESTATURA FINAL CONFORME A RENDA E ADERÊNCIA AO TRATAMENTO.....	51

RESUMO

Uma das maiores dificuldades no tratamento de crianças com hiperplasia congênita de supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase (HCSR) é permitir um crescimento adequado. Diversos estudos retrospectivos têm mostrado que a estatura adulta média termina abaixo da altura média de controles saudáveis. O tratamento com glicocorticóides é essencial para evitar crises adrenais e permitir a supressão dos androgênios, mas altas doses podem prejudicar o crescimento. Por outro lado, o hiperandrogenismo leva a avanço anormal da maturação esquelética, com fusão epifisária precoce e baixa estatura. O objetivo deste estudo foi avaliar o padrão de crescimento e a estatura final (EF) de pacientes com a forma clássica de HCSR e correlacionar a EF destes pacientes com o tratamento utilizado e com suas condições sócio-econômico-culturais. Foram avaliados 42 pacientes com forma clássica de HCSR que houvessem atingido EF. Destes, 18 pacientes eram portadores da forma perdedora de sal (PS) (17F: 1M) e 24 da forma virilizante simples (VS) (13F: 11M). A idade de início de tratamento foi significativamente menor no grupo PS do que no grupo VS (1 vs 63 meses, $p < 0,01$). A EFI foi de 151,7 cm nas meninas e de 160,9 cm nos meninos, e o escore Z da EF (zEF) foi de -1,76 e -2,17, respectivamente. Os pacientes com forma VS tiveram menor zEF que os PS (-2,17 vs -1,50, $p=0,04$). O zEF foi menor que o escore Z da estatura-alvo (zEA) tanto no grupo PS ($p=0,01$) como no grupo VS ($p=0,0077$). Foram divididos em: grupo A, aqueles pacientes com crescimento adequado, ou seja, que atingiram a estatura alvo e estatura $> 3.^{\circ}$ percentil ($n=20$) e grupo B, ou com crescimento inadequado, se não foram atingidos estes dois parâmetros ($n=22$). O grupo A apresentou: menor idade de início de tratamento, maior tempo de seguimento, melhor estatura final corrigida (zEF-zEA), a maioria foi tratada com hidrocortisona, tinha boa aderência ao tratamento e boa renda familiar. Observou-se: um menor zEF nos pacientes que usaram prednisona ($p<0,001$); quanto melhor a aderência ao tratamento, melhor era o zEF ($p=0,02$); melhor zEF nos pacientes cujas mães têm mais tempo de estudo ($p=0,03$). Concluímos que os pacientes avaliados ficaram com EF abaixo do seu potencial genético, e que o tratamento com hidrocortisona, o diagnóstico precoce com menor idade óssea inicial e a boa aderência ao tratamento contribuem para uma melhor estatura final.

Palavras-chave: Hiperplasia congênita de supra-renal, crescimento, estatura final.

ABSTRACT

Achievement of optimal growth is one of the major problems in the management of children affected by congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency (21-OHD). Several retrospective studies have demonstrated that the mean adult height reached by patients with CAH is below the mean height of healthy controls. Glucocorticoid replacement is vital for preventing adrenal crisis and reducing androgen excess, but results in growth inhibition when administered in larger doses. If the androgens are not suppressed, there is advancement of bone age with premature fusion of the epiphyses and ultimate short stature. The aim of this study was to evaluate growth and final height (FH) of patients with the classic form of 21-OHD and correlate FH with treatment and economic status. We evaluated 42 patients who had attained FH: 18 salt-wasting (SW) (17F: 1M) and 24 simple virilizing (SV) (13F: 11M). Mean age at onset of treatment was significantly lower in SW patients than SV (1 vs 63 months, $p < 0,01$). FH was 151.7 cm in girls and 160.9 cm in boys, and FH-SDS (standard deviation score) was -1,76 and -2,17, respectively. Patients with SV form had lower FH-SDS than SW (-2,17 vs -1,50, $p=0,04$). FH-SDS was lower than target height (TH) SDS in both SW ($p=0,01$) and SV groups ($p=0,0077$). Patients were divided in 2 groups, according to FH: group A, when patient attained both TH and the 3rd centile ($n=20$) and group B, when neither TH nor the 3rd centile was attained ($n=22$). Patients from group A had: lower age at onset of treatment, longer time of treatment, higher corrected FH (FH-SDS – TH-SDS), the majority was treated with hydrocortisone, had good compliance and higher economic level. We observed: lower FH-SDS in prednisone-treated patients ($p<0,001$); higher FH-SDS when the compliance was better ($p=0,02$); better FH-SDS in patients whose mother had studied for more time ($p=0,03$). We concluded that FH of CAH patients was below the genetic target, and that treatment with hydrocortisone, early diagnosis with lower initial bone age and good compliance improve the adult height outcome.

Key words: Congenital adrenal hyperplasia, growth, final height.

1 INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1865 por Crecchio (WHITE, NEW e DUPONT, 1987a), a hiperplasia congênita de supra-renais (HCSR) compreende um grupo de doenças autossômicas recessivas que têm uma etiologia em comum: a deficiência de uma das enzimas necessárias para a biossíntese do cortisol. Cada uma dessas deficiências enzimáticas resulta em diminuição da produção de cortisol, com conseqüente aumento na secreção de fator liberador de corticotropina (CRF) e Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH). A hipersecreção do ACTH resulta em hiperplasia do córtex adrenal, de onde deriva o nome desta síndrome, e em produção excessiva de outros precursores hormonais que são metabolizados a androgênios (WHITE e SPEISER, 2000).

A forma mais comum é causada pela deficiência da enzima 21-hidroxilase, e representa cerca de 95% dos casos de HCSR (MERKE e BORNSTEIN, 2005). Ela é caracterizada pela deficiência de cortisol, associada ou não à deficiência de aldosterona, e excesso de androgênios. O fenótipo clínico da HCSR por deficiência de 21-hidroxilase (HCSR 21-OH) é utilizado para classificá-la em forma clássica, a forma mais severa, e forma não-clássica, a mais leve ou de início tardio (*late-onset*). A HCSR 21-OH clássica se subdivide em: forma perdedora de sal e forma não-perdedora de sal (ou virilizante simples), refletindo o grau de deficiência de aldosterona. Na forma clássica, ocorre virilização pré-natal da genitália externa de fetos femininos e virilização pós-natal em ambos os sexos, decorrente do excesso de androgênios. Na forma não-clássica, os indivíduos podem permanecer assintomáticos ou desenvolver sinais de virilização durante a infância, adolescência ou vida adulta (BACHEGA, 2001). A incidência da forma clássica de HCSR, baseada em programas de triagem neonatal para HCSR, é de 1:15.000 nascidos vivos (MERKE e BORNSTEIN, 2005).

O tratamento da HCSR consiste na reposição de glicocorticóide com ou sem mineralocorticóide, com o objetivo de evitar as crises de insuficiência adrenal, que podem levar ao óbito e suprimir a secreção de hormônios virilizantes pela supra-

renal (MIGEON e WISNIEWSKI, 2001). Além disso, o tratamento deve permitir que as crianças com HCSR atinjam uma estatura adulta normal.

Diversos estudos retrospectivos têm mostrado que a estatura adulta média termina abaixo da altura média de controles saudáveis (DiMARTINO-NARDI et al., 1986; YOUNG, RIBEIRO e HUGHES, 1989; YU e GRANT, 1995; EUGSTER et al., 2001; HARGITALI et al., 2001; BRUNELLI et al., 2003; BALSAMO et al., 2003). Isso acontece por dois motivos: primeiro, se a secreção de androgênios adrenais não for adequadamente controlada com a reposição de glicocorticóides, o aumento de androgênios irá estimular o crescimento e avançar anormalmente a maturação esquelética, com fusão epifisária precoce e baixa estatura adulta; segundo, o excesso de glicocorticóides, particularmente nos primeiros anos de vida, pode afetar permanentemente a estatura final (BROOK et al., 1974; SAVAGE et al., 2002).

A Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), um serviço de referência no estado do Paraná, atende crianças com diagnóstico de HCSR desde janeiro de 1973. Porém, não existe ainda uma avaliação sobre a estatura final destas crianças, o que motivou a realização deste trabalho.

1.1 OBJETIVOS

- a) Avaliar o padrão de crescimento e a estatura final de pacientes com a forma clássica de HCSR 21-OH atendidos na UEP;
- b) Analisar a associação da estatura final destes pacientes com: a estatura-alvo, a idade de início de tratamento, o esquema de tratamento utilizado e com suas condições sócio-econômico-culturais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FISIOPATOLOGIA DA HCSR 21-OH

A glândula supra-renal sintetiza, a partir do colesterol e mediante uma série de conversões enzimáticas, três classes de hormônios: glicocorticóides (GCT), mineralocorticóides e androgênios.

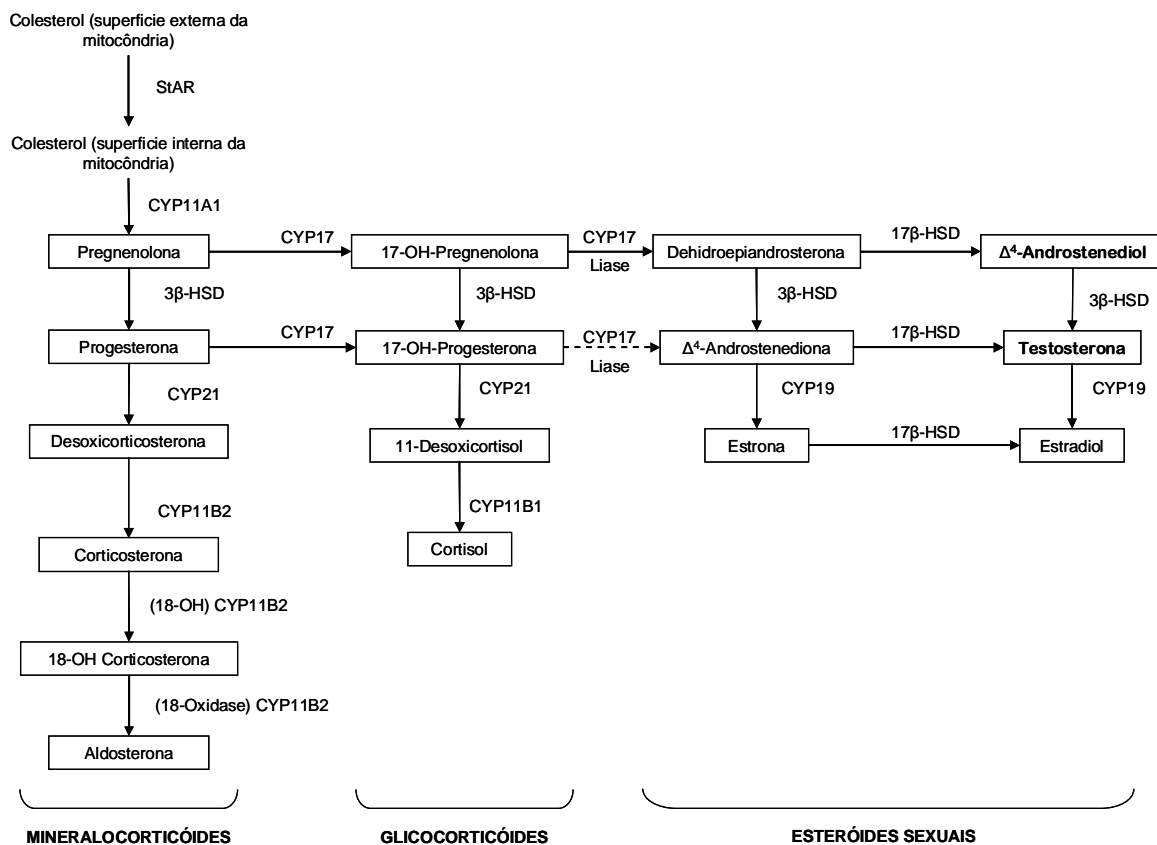
O ACTH, um hormônio produzido pela hipófise e regulado por um fator liberador hipotalâmico, o CRF, controla a esteroidogênese supra-renal ao estimular a conversão de colesterol em pregnenolona. Isso dá início à síntese do cortisol que, por sua vez, regula a secreção de CRF, fechando assim o sistema hipotálamo-hipófise-supra-renal (OLIVER, EZQUIETA e GUSSINYÉ, 2000).

A esteroidogênese (figura 1) inicia-se com o transporte do colesterol à mitocôndria mediado pela proteína StAR (*Steroid Acute Regulatory protein*), e sua conversão em pregnenolona por ação da enzima 20,22-desmolase. A pregnenolona é o precursor comum de todos os outros esteróides e, portanto, sofre ação de diversas outras enzimas. Para sintetizar mineralocorticóides na zona glomerulosa, a 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase converte pregnenolona em progesterona. Esta é convertida em desoxicorticosterona pela 21-hidroxilase (21-OH), e depois em corticosterona pela 11 β -hidroxilase, seguido de 18-hidroxilação e 18-oxidação para aldosterona. Para a síntese do cortisol, o GCT mais importante, a pregnenolona é convertida em 17 α -hidroxipregnenolona por ação da CYP17 (17 α -hidroxilase/17,20-liase) nas zonas fasciculada e reticulada. A 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase, na zona fasciculada, converte a 17 α -hidroxipregnenolona em 17 α -hidroxiprogesterona (17-OHP), que é 21-hidroxilada para formar o 11-desoxicortisol. Este é convertido em cortisol pela 11 β -hidroxilase. Na zona reticulada predomina a ação da 17,20-liase, que converte 17 α -hidroxipregnenolona em dehidroepiandrosterona. Esta é convertida em androstenediona. Na supra-renal também é sintetizada a testosterona, embora a

maior parte deste androgênio se origina de conversão periférica a partir da androstenediona (WHITE e SPEISER, 2000).

A deficiência da 21-OH é responsável por cerca de 95% dos casos de HCSR (MERKE e BORNSTEIN, 2005; SPEISER e WHITE, 2003).

FIGURA 1 - ESQUEMA DE ESTEROIDOGÊNESE ADRENAL



FONTE: Adaptado de White e Speiser (2000)

2.2 FORMAS CLÍNICAS

Em relação ao fenótipo, a HCSR 21-OH é classificada em forma clássica, a forma mais grave, e forma não-clássica, a mais leve ou de início tardio (*late-onset*). Existe ainda a forma assintomática, também chamada de críptica, em que os indivíduos apresentam apenas anormalidades bioquímicas. A forma clássica se subdivide em: forma perdedora de sal (PS) e não-perdedora de sal, ou virilizante simples (VS), refletindo o grau de deficiência de aldosterona. Como em outras doenças metabólicas,

os sintomas da HCSR são relacionados tanto à diminuição dos produtos finais do metabolismo como ao acúmulo de precursores que não são normalmente secretados ou o são em pequena quantidade (MIGEON e DONOHOUE, 1991). Um dos precursores do cortisol que tem um papel importante na HCSR 21-OH é a 17-OHP. Este esteróide, junto com a progesterona, quando secretado em grande quantidade, induz a perda de sal. Como consequência, a atividade da renina plasmática aumenta, levando à secreção aumentada de aldosterona pela zona glomerulosa da córtex adrenal. Entretanto, a síntese de aldosterona também requer a ação da 21-OH. Se a deficiência desta enzima for parcial, a córtex adrenal será capaz de aumentar a secreção de aldosterona e compensar a tendência à perda de sal (forma não-perdedora de sal). Porém, este mecanismo compensatório não acontecerá se a deficiência for completa ou quase completa, o que ocorre na forma perdedora de sal, que compreende 75% dos casos de HCSR 21-OH (SCHWARTZ, 2001; SPEISER e WHITE, 2003).

O aumento de 17-OHP leva a uma elevação nos níveis de androstenediona, um androgênio com pouca atividade biológica. Porém, 10% da androstenediona é metabolizada periféricamente em testosterona (MIGEON e DONOHOUE, 1991). Como o desenvolvimento da genitália externa do feto é controlado por androgênios, e há produção de quantidades excessivas de testosterona durante a vida fetal, ocorre a masculinização do feto feminino. No feto masculino isso não acontece porque ele já está masculinizado por efeito da testosterona e dihidrotestosterona produzidas normalmente pelos testículos (SPEISER e WHITE, 2003).

As meninas com a forma clássica de HCSR 21-OH apresentam genitália ambígua ao nascimento. O quadro clínico inclui hipertrofia de clitóris com graus variados de fusão e corrugamento dos grandes lábios e algum grau de fusão de uretra e vagina, chegando a um seio urogenital comum. A genitália interna feminina (ovários, útero e trompas de Falópio) é normal, pois estas estruturas não são influenciadas pelos androgênios (NEW, 2004). Os meninos com a forma clássica apresentam, ao nascimento, apenas hiperpigmentação e aumento peniano (MERKE e BORNSTEIN, 2005). Se não forem tratados, apresentarão virilização por volta dos 2 aos 4 anos de

idade. As crianças de ambos os sexos irão apresentar crescimento somático acelerado, fechamento precoce de epífises e baixa estatura, se não receberem tratamento. Outros sintomas de excesso de androgênios incluem: aparecimento precoce de pelos pubianos, acne, odor e pilificação axilar e crescimento aumentado de clitóris ou pênis, podendo evoluir com puberdade precoce central (LIN-SU et al., 2005). Há uma considerável variação inter-individual nos sinais de hiperandrogenismo, que pode ser atribuída às diferenças nos níveis absolutos de precursores androgênicos secretados pelas adrenais, ou à eficiência da conversão destes precursores em androgênios mais potentes. Ainda, variações na expressão ou atividade dos receptores androgênicos podem contribuir para o fenótipo (WHITE e SPEISER, 2000).

Os recém-nascidos com a forma perdedora de sal apresentam, entre 7 e 14 dias de vida, vômitos, perda de peso, letargia, desidratação, hiponatremia e hipercalemia e, na ausência de tratamento, podem evoluir para choque hipovolêmico e até óbito (OLIVER, EZQUIETA e GUSSINYÉ, 2000). Este é um problema principalmente para os meninos, que não têm ambigüidade genital para alertar ao médico sobre o diagnóstico de HCSR antes do início da desidratação e do choque. A taxa de mortalidade persiste elevada nessa população, como é demonstrado pelo número relativamente pequeno de pacientes masculinos nos relatos de casos (MURTAZA et al., 1980; WHITE e SPEISER, 2000). Por essa razão, muitos países têm adotado os testes de triagem neonatal para HCSR 21-OH (THERREL, 2001).

O déficit de GCT pode acompanhar-se de hipoglicemia, que representa uma alteração da neoglicogênese, e levar a seqüelas neurológicas se não for adequadamente tratado (OLIVER, EZQUIETA e GUSSINYÉ, 2000).

Além do comprometimento da função adrenocortical, a HCSR 21-OH clássica se caracteriza por alteração na função adrenomedular. Isto ocorre porque os GCT são essenciais ao desenvolvimento e regulação contínua da medula adrenal, estimulando a expressão de uma enzima (feniletanolamina-N-metiltransferase) que converte a norepinefrina em epinefrina (MERKE et al., 2000a). A epinefrina exerce um papel na homeostase da glicose, especialmente em crianças menores, e parece ser importante

na hipoglicemia observada em associação com intercorrências nos pacientes com HCSR 21-OH. Estes pacientes também apresentam redução da resposta de epinefrina e glicose sérica a exercícios de alta intensidade (MERKE e BORNSTEIN, 2005).

Na forma não-clássica, as meninas nascem sem ambigüidade genital, e as crianças afetadas de ambos os sexos irão apresentar manifestações de hiperandrogenismo mais tardiamente, como: pubarca precoce, hirsutismo, axilarca, e velocidade de crescimento e maturação óssea aumentadas. As meninas podem apresentar ainda hipertrofia de clitóris e, no período puberal, oligo-amenorréia, ovários policísticos, acne ou esterilidade, se não forem tratadas. Cada um destes sintomas pode se apresentar isolado ou em associação. Alguns casos podem manifestar obesidade, intolerância à glicose e hiperinsulinismo (OLIVER, EZQUIETA e GUSSINYÉ, 2000). A síntese de aldosterona e o balanço de sódio não estão comprometidos em pacientes com a forma não-clássica (KATER, 1985).

Há controvérsias se a altura final está comprometida na forma não-clássica. Um estudo demonstrou que os pacientes com essa forma clínica também apresentam redução da estatura, embora menos intensa que na forma clássica (NEW et al., 1989). Porém, outros autores não encontraram diferenças entre os pacientes com a forma não-clássica e seus irmãos não afetados (CAMERON et al., 1996).

Existe também preocupação quantos aos heterozigotos, que carregam um único alelo mutado, e que apresentam discreta elevação dos níveis de 17-OHP após estímulo com ACTH. Os níveis de 17-OHP, após 60 minutos da estimulação com ACTH, variam de 200 a 1000ng/dl na maioria destes casos, e existe uma superposição com a resposta de indivíduos normais (WILSON et al., 1995). Em face das dificuldades ao diagnóstico baseado nos níveis hormonais, parece que o melhor método para detecção de heterozigotos é a genotipagem (WHITE e SPEISER, 2000; BACHEGA, 2002).

2.3 GENÉTICA MOLECULAR

O gene *CYP21* (também denominado *CYP21A2* ou *CYP21B*), que codifica a enzima 21-OH, está localizado no braço curto do cromossomo 6, dentro do complexo maior de histocompatibilidade HLA. Um pseudogene altamente homólogo (denominado de *CYP21P*, *CYP21A1P* ou *CYP21A*) está localizado a aproximadamente 30 kilobases (kb) do *CYP21*, e ambos contêm 10 exons. Eles estão intercalados com os genes *C4B* e *C4A*, que codificam o quarto componente do complemento sérico. Como suas seqüências de nucleotídeos têm alto grau de identidade, isto favorece o emparelhamento desigual dos cromossomos homólogos durante a meiose e predispõe ao aparecimento de mutações (WHITE e SPEISER, 2000).

A grande maioria das mutações que causam a deficiência da 21-hidroxilase resulta de dois tipos de mecanismos: a conversão gênica, quando seqüências deletérias normalmente presentes no pseudogene são transferidas ao gene ativo, tornando-o incapaz de codificar uma enzima normal, e a recombinação assimétrica durante a meiose. A maioria dos pacientes são heterozigotos compostos, isto é, têm mutações diferentes nos dois alelos, sendo o fenótipo geralmente relacionado ao alelo com mutação menos severa e, conseqüentemente, à atividade residual da enzima (MERKE e BORNSTEIN, 2005).

A classificação das mutações se faz pelo grau de comprometimento enzimático. White e Speiser (2000) dividiram as mutações em três grupos: grupo A, quando aboliam a atividade enzimática; grupo B, com atividade enzimática moderada (1 a 2%); e grupo C, as mutações que conferiam mais de 20% da atividade enzimática. As mutações do grupo A são associadas mais freqüentemente com a forma perdedora de sal, as do grupo B são mais encontradas em pacientes com a forma virilizante simples, e as do grupo C são associadas com a forma não-clássica.

Existe uma forte correlação genótipo-fenótipo nesta doença, porém muitos autores afirmam que a taxa de concordância é diferente nas 3 formas clínicas (BACHEGA et al., 2000). Um estudo realizado em uma amostra da população helênica

mostrou: a) concordância completa nos genótipos que prediziam o fenótipo perdedor de sal; b) uma concordância discretamente menor (95,2%) nos genótipos que prediziam o fenótipo virilizante simples, e c) a menor concordância (67,6%) nos genótipos preditores do fenótipo não-clássico (DRACOPOULOU, MANIATI e DACOU, 2001). Outros autores afirmam que a forte correlação genótipo-fenótipo se aplica aos homozigotos para mutações severas ou leves, e que esta correlação tende a ser menor em pacientes heterozigotos compostos para duas mutações diferentes ou que carregam mutações de severidade intermediária (TRAKAKIS et al., 2005). Em um estudo brasileiro foi demonstrado que todos os pacientes com genótipo do grupo A apresentaram a forma clássica, e houve associação em 77% dos casos deste genótipo com a forma PS. O genótipo do grupo B esteve associado com a forma VS em 98% dos casos e o do grupo C com a forma não clássica em 92% dos casos (BACHEGA, 2004).

2.4 TRATAMENTO

2.4.1 Reposição de Glicocorticóide

Desde 1949, quando Wilkins et al. demonstraram sua eficácia, sabe-se que a base do tratamento da HCSR é a reposição de GCT (MIGEON e DONOHOUE, 1991). Ele normaliza a secreção excessiva de CRF e de ACTH, além de diminuir os níveis elevados de esteróides adrenais, e está indicado em todas as formas clássicas e nos pacientes sintomáticos com a forma não-clássica.

Os objetivos do tratamento são: repor os esteróides deficitários, evitar o excesso de GCT e androgênios, evitar a virilização, otimizar o crescimento e proteger o potencial de fertilidade (CLAYTON et al., 2002).

Nas crianças em fase de crescimento, a medicação de escolha é a hidrocortisona, na dose de 10-15mg/m²/dia, dividida em três doses. Durante os primeiros anos de vida, podem ser necessárias doses de até 25mg/m²/dia. Não está recomendado o uso da hidrocortisona na forma de suspensão oral, mesmo em crianças menores.

Neste caso, os comprimidos devem ser divididos ou amassados antes de serem administrados (CLAYTON et al., 2002).

É importante lembrar que a via de administração também influencia sua absorção, e as preparações orais não conseguem reproduzir a secreção fisiológica de cortisol. Além disso, a acidez gástrica destrói parcialmente o cortisol, e estudos sugerem que apenas metade do cortisol administrado via oral é absorvido (MIGEON e WISNIEWSKI, 2001).

Embora alguns autores recomendem uma dose noturna maior, com o intuito de diminuir o pico de secreção de ACTH da madrugada, não existem dados suficientes para recomendar doses maiores matinais ou noturnas (CLAYTON et al., 2002). Além disso, quanto maior a dose noturna, maior a supressão de crescimento (BROOK et al., 1974).

O acetato de cortisona, um outro GCT, tem 80% da biodisponibilidade da hidrocortisona e aproximadamente dois terços de sua potência (HEAZELWOOD¹, 1984, citado por WHITE e SPEISER, 2000), e necessita ser convertido em cortisol para ser biologicamente ativo (NORDENSTROM², 1999, citado por WHITE e SPEISER, 2000). Como uma deficiência na atividade da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase redutase pode reduzir a eficácia desta droga, ela não é indicada como primeira escolha (WHITE e SPEISER, 2000; CLAYTON et al., 2002; MERKE e BORNSTEIN, 2005).

A meia-vida mais curta da hidrocortisona diminui os efeitos colaterais dos GCT mais potentes, de longa duração, em particular o efeito sobre o crescimento, porém prejudica a aderência ao tratamento, por necessitar de 3 doses diárias, e pode contribuir para falhas na supressão de androgênios. Estudos mostram que os níveis de androgênios elevam-se em 4 a 6 horas após a dose de hidrocortisona, e

¹HEAZELWOOD, V. J. et al. Plasma cortisol delivery from oral cortisol and cortisone acetate: relative bioavailability. **Br J Clin Pharmacol**, v.17, p.55-59, 1984.

²NORDENSTROM, A. et al. Failure of cortisone acetate treatment in congenital adrenal hyperplasia because of defective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase reductase activity. **J Clin Endocrinol Metab**, v.84, p.1210-1213, 1999.

isto pode contribuir para o avanço na maturação esquelética (RODRIGUEZ-LEON, BAUTISTA-ROJAS e DORANTES-ALVAREZ, 1990; YOUNG e HUGHES, 1990).

Adolescentes que já terminaram o crescimento e adultos podem ser tratados com doses pequenas de GCT de longa duração, como prednisona, prednisolona ou dexametasona. Teoricamente, a prednisolona é preferível por ser a droga ativa e a dose deve ser de 2 a 4mg/m²/d (aproximadamente um quinto da dose de hidrocortisona), dividida em 2 tomadas (CLAYTON et al., 2002). A dose recomendada de prednisona é de 5 a 7,5mg/d, dividida em duas doses, e a de dexametasona é de 0,25 a 0,5mg, em uma ou duas doses (WHITE e SPEISER, 2000; MERKE e BORNSTEIN, 2005). Em crianças na fase de crescimento estes GCT geralmente são evitados devido à preocupação com a supressão do crescimento. Porém, os efeitos prejudiciais ao crescimento parecem ser dose-dependentes (SILVA et al., 1997; STIKKELBROECK et al., 2003).

2.4.1.1 Situações de estresse

Os indivíduos com a forma clássica não conseguem aumentar a secreção de cortisol em resposta a situações de estresse, como infecções, trauma ou cirurgia e, nestes casos, necessitam de doses farmacológicas de GCT. É recomendado duplicar ou triplicar a dose de manutenção e, se o paciente não tiver condições de tomar a medicação por via oral, deve recebê-la por via parenteral ou retal (CLAYTON et al., 2002). Em situações mais graves, pode haver necessidade de hidratação endovenosa também (WHITE e SPEISER, 2000). Tanto os pacientes como seus pais devem receber instruções para esses tipos de emergência, e devem carregar uma identificação e informações sobre a terapia em situações de estresse, inclusive contendo as doses recomendadas de GCT (CLAYTON et al., 2002).

Como existe a deficiência combinada de cortisol e epinefrina, esses pacientes estão mais sujeitos à hipoglicemia durante jejum prolongado ou doenças. Por isso, eles são estimulados a ingerir carboidratos e líquidos contendo glicose na vigência

de qualquer doença, bem como devem ter a glicemia monitorada (MERKE e BORNSTEIN, 2005).

Não há evidências de que, em situações de estresse mental ou emocional, haja necessidade de aumento da dose de glicocorticóide (MERKE e BORNSTEIN, 2005).

2.4.1.2 Controle do tratamento

A eficácia do tratamento e a determinação da dose mais apropriada de cortisol são baseadas em dados clínicos e dosagens hormonais. Um dos melhores parâmetros clínicos é a monitoração do crescimento (APPAN, HINDMARSH e BROOK, 1989; EINAUDI et al., 1993). Antes dos 18 meses de idade as crianças, geralmente, ainda não alcançaram seu canal de crescimento, tornando este parâmetro de controle pouco eficaz. Porém, após esta idade, deve-se tentar manter o crescimento dentro da estatura-alvo e, ao mesmo tempo, a idade óssea entre ± 1 desvio-padrão para a idade (MIGEON e WISNIEWSKI, 2001).

Simultaneamente, exames laboratoriais devem ser realizados a cada 3 meses na infância e a cada 4 a 12 meses posteriormente. Essas dosagens incluem: eletrólitos, 17-OHP sérica, androstenediona e renina (ou PRA) (CLAYTON et al., 2002). A testosterona também é um parâmetro útil em mulheres e meninos pré-púberes (SPEISER e WHITE, 2003). Anteriormente, utilizava-se a dosagem de esteróides urinários, como o pregnanetriol (PGT), o principal metabólito da 17-OHP e 17-cetosteróides (17-KS, derivados de androgênios circulantes), para diagnóstico e controle de tratamento, pois os pacientes com HCSR 21-OH têm excreção aumentada destes metabólitos (WHITE, NEW e DUPONT, 1987b).

Não é recomendado tentar manter níveis normais de 17-OHP, porque para isso é necessária uma dose supra-fisiológica de GCT, que pode causar síndrome de Cushing (SPEISER e WHITE, 2003). Os valores de 17-OHP séricos devem se manter entre 100 a 1.000ng/dl, ou 3 a 30nmol/L (BODE, 1999; SPEISER e WHITE, 2003).

A monitorização também pode ser feita com dosagens salivares ou amostras de sangue coletadas em papel-filtro da 17-OHP (BODE, 1999; WHITE e SPEISER, 2000).

Os níveis de androgênios não devem ser suprimidos, e sim permanecer dentro dos valores de referência para idade e sexo (MERKE e BORNSTEIN, 2005; SPEISER e WHITE, 2003). Assim, recomenda-se manter a androstenediona entre 20 a 50ng/dL antes da puberdade (MIGEON e WISNIEWSKI, 2001).

As amostras para dosagem de hormônios devem ser colhidas preferencialmente às 8:00h da manhã, no pico fisiológico da secreção de ACTH, ou logo antes da próxima dose ser administrada (WHITE e SPEISER, 2000).

2.4.2 Reposição de Mineralocorticoide

O único medicamento para retenção de sódio disponível é o acetato de 9 α -fluorocortisol (ou fludrocortisona). Ele está indicado em todos os pacientes com a forma perdedora de sal, na dose usual de 0,05 a 0,2mg/dia. A dose é independente do peso corporal, embora geralmente sejam necessárias doses maiores nos primeiros anos de vida (SANDRINI, JOSPE e MIGEON, 1993). Clayton et al. (2002) recomendam seu uso em todas as formas clássicas no período neonatal.

Os pacientes com a forma clássica VS, por definição, secretam quantidades adequadas de aldosterona, porém muitos são tratados com fludrocortisona porque o tratamento com mineralocorticoide reduz os níveis de vasopressina e ACTH e diminui a necessidade de GCT (SPEISER e WHITE, 2003).

Os lactentes com a forma PS também necessitam de suplementação com cloreto de sódio (1 a 2g ou 17 a 34mEq/dia em situações normais, podendo chegar a 4g por dia), pois o conteúdo de sódio do leite humano ou de fórmulas (8mEq/litro) é insuficiente para compensar as perdas de sódio nestas crianças (SPEISER e WHITE, 2003). Em geral, após os primeiros 6 a 12 meses de idade, esta suplementação não é mais necessária. Entretanto, os pacientes devem ser estimulados a usar sal sem

parcimônia, e pode ser necessária ingesta adicional de sal se houver exposição a climas quentes ou exercícios intensos (MERKE e BORNSTEIN, 2005).

A dosagem de renina ou da atividade de renina plasmática (PRA) pode ser usada para a adequação da reposição de sódio e mineralocorticóide, levando-se em conta os valores de referência específicos para idade de cada laboratório (SPEISER e WHITE, 2003). A presença de hipertensão arterial, edema, taquicardia e PRA suprimida pode indicar dose excessiva de mineralocorticóide, que também pode retardar o crescimento (WHITE e SPEISER, 2000).

2.4.3 Tratamento Cirúrgico

Ainda há controvérsias a respeito de quando e como realizar a correção cirúrgica da genitália ambígua, pois existem poucos dados disponíveis de acompanhamento a longo prazo sobre os efeitos da cirurgia na função sexual e psicológica na fase adulta (CREIGHTON, 2003).

Porém, revisões mais atuais recomendam sua realização em meninas virilizadas entre 2 e 6 meses de idade, pela maior facilidade técnica e menor trauma psicológico (SPEISER e WHITE, 2003). A cirurgia deve ser realizada com as novas técnicas de vaginoplastia e clitoroplastia em um tempo único, e somente em serviços com experiência de, pelo menos, 3 a 4 casos por ano (CLAYTON et al., 2002).

Geralmente é necessária uma segunda intervenção na época da puberdade para correção da estenose vaginal (OLIVER, EZQUIETA e GUSSINYÉ, 2000). Não se recomenda a cirurgia entre os 12 meses e a adolescência, a menos que haja complicações que causem problemas clínicos (CLAYTON et al., 2002).

A decisão da cirurgia é tomada pela família, orientada por uma equipe multidisciplinar, após receberem todas as informações concernentes aos riscos e resultado cirúrgico. Os objetivos da cirurgia são: proporcionar uma aparência da genitália compatível com o gênero, desobstruir o trato urinário sem causar incontinência ou

infecções e permitir função sexual e reprodutiva satisfatória na vida adulta (CLAYTON et al., 2002).

2.4.4 Outras Abordagens Terapêuticas

2.4.4.1 Tratamento farmacológico

Com base nos bons resultados do tratamento da puberdade precoce em meninos, alguns autores sugerem que os efeitos deletérios dos androgênios sobre o crescimento possam ser evitados com o uso de anti-androgênios e/ou inibidores da aromatase (que bloqueiam a conversão de androgênios a estrogênio). Um anti-androgênio que pode ser utilizado é o acetato de ciproterona, que atua por inibição competitiva dos receptores intracelulares de androgênios e, em doses elevadas, suprime o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por ser um progestágeno (LARON e KAULI, 2000; OLIVER, EZQUIETA e GUSSINYÉ, 2000).

Um estudo utilizando hidrocortisona em baixas doses, fludrocortisona, flutamida (um bloqueador do receptor de androgênio) e testolactona (um inibidor da aromatase) em crianças com HCSR mostrou crescimento normal e menor avanço da idade óssea que no grupo controle (MERKE et al., 2000b).

Alguns estudos demonstram melhora na estatura final ou em sua previsão com o tratamento com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas, associado ou não ao hormônio de crescimento (QUINTOS et al., 2001; LIN-SU et al., 2005).

O uso de antagonistas do CRF para reduzir a hiperestimulação adrenal ou o tratamento com carbenoxolona, um inibidor da 11 β -hidroxisteróide desidrogenase, uma enzima que inativa o cortisol, são outras terapias experimentais interessantes (MERKE et al., 2002).

Porém, nenhuma dessas terapias pode ser recomendada por não se dispor de dados a longo prazo.

2.4.4.2 Adrenalectomia

A adrenalectomia por laparoscopia com reposição de esteróides em baixas doses tem sido indicada como alternativa terapêutica nos casos de mais difícil controle, principalmente em mulheres. Teoricamente, é mais fácil manejar a doença de Addison com baixas doses de glicocorticóides do que glândulas adrenais que secretam esteróides sexuais em excesso (VAN WYK et al., 1996). Os argumentos contrários são de que este é um tratamento muito radical, e que expõe o paciente ao risco de insuficiência de supra-renal iatrogênica e morte súbita (WHITE e SPEISER, 2000; SPEISER e WHITE, 2003; MERKE e BORNSTEIN, 2005). Além disso, a perda da secreção de dehidroepiandrosterona pode ter efeitos adversos no perfil lipídico, na libido e na qualidade de vida (HUNT et al., 2000). O paciente também deve ser monitorado para a ativação de restos de tecido adrenal ectópico causado por níveis elevados de ACTH (SPEISER e WHITE, 2003).

Entretanto, essa abordagem não resolve a dificuldade de administração de uma dose apropriada para reposição de cortisol (MIGEON e WISNIEWSKI, 2001).

2.5 CRESCIMENTO E ESTATURA FINAL

Um dos maiores desafios do tratamento da HCSR é conseguir um crescimento adequado que permita ao paciente atingir uma estatura final normal. Uma meta-análise contendo dados de 18 centros, mostrou que a média do escore Z da estatura final (zEF) ou de sua previsão foi de -1,37 em 561 pacientes com HCSR (EUGSTER et al., 2001). Nesse mesmo estudo, havia informação da estatura-alvo em 204 pacientes, e a diferença do zEF menos o escore Z da estatura-alvo (zEA) foi de -1,21, mostrando que os pacientes com HCSR terminam o crescimento abaixo do seu potencial genético.

O crescimento destes pacientes pode ser afetado tanto pela falta como pelo excesso de tratamento. Um “sub-tratamento” expõe o paciente ao risco de crises de insuficiência adrenal e produção aumentada de androgênios, que leva ao avanço

da idade óssea e perda do potencial de crescimento. Além disso, a maturação óssea acelerada pode desencadear puberdade precoce central. E o “super-tratamento” resulta em retardo do crescimento, obesidade truncal e osteopenia, devido aos efeitos dos esteróides na secreção de GH e no metabolismo ósseo (MANOLI et al., 2002; BACHELOT et al., 2007).

2.5.1 Androgênios e Crescimento

Os esteróides sexuais são essenciais para o crescimento e maturação óssea durante o período puberal. As células ósseas contêm receptores de estrogênios e androgênios, e os estrogênios são importantes para a fusão epifisária (STEWART, 2003).

Os androgênios são importantes no metabolismo ósseo de ambos os sexos, seja pela aromatização em estrógeno, seja pelo efeito direto nas células ósseas. Estudos *in vitro* têm demonstrado que os androgênios aromatizáveis e não-aromatizáveis estimulam a proliferação e diferenciação de osteoblastos, além de prevenir sua apoptose (LEDER et al., 2003). Eles parecem afetar o crescimento das células ósseas, tanto direta como indiretamente, por meio do sistema IGF (CUNHA et al., 2004). Os estrogênios, derivados da produção excessiva de androgênios, parecem ser a principal causa de fusão epifisária precoce em crianças com HCSR (MIGEON e WISNIEWSKI, 2001).

2.5.2 Efeito dos Glicocorticóides sobre o Crescimento

O excesso de GCT por longo período causa retardo de crescimento e osteoporose. Por outro lado, os GCT aumentam a liberação de hormônio de crescimento (GH) *in vitro* (GIUSTINA et al., 1992), e um estudo mostrou que crianças com HCSR apresentam um padrão de secreção de GH mais regular e sincrônico com o cortisol do que crianças normais (CHARMANDARI, 2002).

Alguns estudos com indivíduos normais recebendo doses farmacológicas de GCT e pacientes com doença de Cushing mostram uma diminuição da resposta do GH a diferentes estímulos. Um dos mecanismos deste efeito inibitório sobre a secreção

do GH é o aumento do tônus hipotalâmico de somatostatina, que resulta em inibição da secreção de GH e supressão do crescimento (GIUSTINA et al., 1992). Outros fatores potenciais na supressão do crescimento mediada pelo GCT incluem: diminuição da síntese de colágeno do tipo 1, inibição da bioatividade da IGF-1, inibição da mitose de condrócitos e da função de osteoblastos, aumento do número de osteoclastos, inibição da absorção intestinal e aumento da excreção renal de cálcio, com conseqüente aumento do PTH, e diminuição da mineralização da matriz óssea, além de reduzir a expressão do receptor de GH (ALLEN, 1992; ARLT e STEWART, 2005).

2.5.2.1 Dose de GCT

Vários estudos foram realizados para se determinar a taxa normal de secreção diária de cortisol, e assim definir a dose ótima de reposição. Anteriormente recomendava-se uma dose de 25mg/m²/dia, baseada numa estimativa de secreção de cortisol em torno de 12mg/m²/d e numa inativação de 50% da hidrocortisona oral, mas que parece ser excessiva (CIACCIO et al., 2002). Atualmente, aceita-se que a taxa média de secreção fisiológica de cortisol esteja entre 7 e 9mg/m²/dia em neonatos e 6 a 8mg/m²/dia em crianças e adolescentes (LINDER, 1990; SPEISER e WHITE, 2003), sendo recomendada uma dose de 10-15mg/m²/dia de hidrocortisona.

Embora muitos autores não mostrem associação entre a dose de GCT e a estatura final (CAMERON et al., 1995; MANOLI et al., 2002; MUIRHEAD et al., 2002), vários trabalhos demonstram um prejuízo maior do crescimento quando doses maiores são utilizadas (RASAT, ESPINER e ABBOTT, 1995; SILVA et al., 1997; STIKKELBROECK et al., 2003), particularmente no primeiro ano de vida (BALSAMO et al., 2003; CIACCIO et al., 2002; JÄÄSKELÄINEN e VOUTILAINEN, 1997; GUSSINYÉ et al., 1997; EINAUDI et al., 1993).

2.5.2.2 Tipo de glicocorticóide

O GCT recomendado durante a fase de crescimento é a hidrocortisona, devido à sua meia-vida mais curta. Parece não haver diferença entre a hidrocortisona e o acetato de cortisona em relação ao crescimento (HORROCKS e LONDON, 1982). O tratamento com dexametasona pode permitir um melhor controle hormonal, porém causa uma maior redução na secreção noturna de GH (BALSAMO et al., 1993).

Rivkees e Crawford (2000) demonstraram que o crescimento não foi prejudicado ao tratarem 26 crianças com HCSR com dose única de dexametasona, numa potência de 70 para 1 relativa à hidrocortisona. Essa potência relativa é substancialmente maior do que a utilizada no passado (30 para 1), o que justifica os relatos de manifestações cushingóides e supressão do crescimento em pacientes tratados com dexametasona em trabalhos anteriores.

Outros autores também mostraram que o uso de prednisolona em dose única permitiu um bom controle hormonal e de maturação óssea, sem prejuízo do crescimento a curto prazo, com a vantagem de melhor ajuste de dose por ter apresentação líquida (CALDATO et al., 2004; PUNTHAKEE, LEGAULT e POLYCHRONAKOS, 2003). Punthakee, Legault e Polychronakos (2003) sugerem que a dose de prednisolona seja calculada com base em uma potência relativa de 15 para 1 com a hidrocortisona. Em outro estudo, Khadilkar, Khadilkar e Maskati (2005) relataram um menor crescimento nos pacientes que usaram prednisolona em comparação com os que receberam hidrocortisona.

2.5.3 Outros Fatores que Podem Influenciar a Estatura Final

2.5.3.1 Forma clínica

Nas formas clássicas de HCSR, o crescimento parece estar mais comprometido nas formas VS do que nas PS, apesar de nem sempre ser de uma forma significativa (LEMOS-MARINI et al., 2005; MANOLI et al., 2002; NEW et al., 1989; MULAİKAL, MIGEON e ROCK, 1987). Uma das explicações para esta diferença pode ser o atraso

no diagnóstico das formas VS, levando à exposição prolongada ao excesso de androgênios, avanço da idade óssea e puberdade precoce. Outros autores afirmam que a forma clínica das HCSR clássicas parece não influenciar a estatura final (DiMARTINO-NARDI et al., 1986; KIRKLAND et al., 1978).

Os pacientes com a forma não-clássica praticamente não apresentam comprometimento da estatura final (NGUYEN, BROWN e WARNE, 2006; BRUNELLI et al., 2003). Porém, há relato de uma tendência a menor estatura nos pacientes não-tratados (NEW et al., 1989).

2.5.3.2 Idade de início de tratamento

A maioria dos estudos mostra melhores resultados em relação à altura final em pacientes diagnosticados e tratados mais cedo, em geral antes de um ano de idade (BALSAMO et al., 2006; BRUNELLI et al., 2003; EUGSTER et al., 2001; DAVID et al., 1994; KLINGENSMITH et al., 1977). Isso provavelmente se deve ao maior período de hiperandrogenismo nos pacientes cujo tratamento foi iniciado mais tarde. Em um estudo retrospectivo envolvendo 92 pacientes, Jääskeläinen e Voutilainen (1997) mostraram que a altura final foi afetada apenas em meninos com diagnóstico tardio.

Entretanto, outros trabalhos mostram que a idade de diagnóstico não tem influência sobre a estatura final (DiMARTINO-NARDI et al., 1986; URBAN, LEE e MIGEON, 1978; KIRKLAND et al., 1978). Inclusive, alguns autores afirmam que pacientes femininas que nunca receberam tratamento podem apresentar uma estatura final normal, semelhante às que foram tratadas (KIRKLAND et al., 1978; BROOK et al., 1974). Como esses trabalhos são mais antigos, uma explicação seria o uso de altas doses de GCT no início do tratamento, com efeitos deletérios sobre o crescimento, que anulariam os efeitos benéficos do tratamento precoce. Por isso, apesar do tratamento precoce melhorar a estatura final, deve-se utilizar a menor dose possível nos primeiros anos, uma vez que o crescimento nesta fase é menos sensível à ação dos

androgênios, como foi demonstrado por Thilen et al. (1995) e por Claahsen-van der Grinten et al. (2006).

2.5.3.3 Aderência ao tratamento

Em geral, os estudos mostram que uma boa aderência ao tratamento está associada a melhor crescimento (EUGSTER et al., 2001; KIRKLAND et al., 1978). Porém, outros autores não mostram esta associação (CABRERA, VOGIATZI e NEW, 2001; GIRGIS e WINTER, 1997; DiMARTINO-NARDI et al., 1986). Talvez isto se deva às diferenças nos critérios utilizados para classificar a aderência: alguns autores usam critérios subjetivos e outros se baseiam em resultados laboratoriais (DiMARTINO-NARDI et al., 1986; BACHEGA, 2005).

2.5.3.4 Excesso de peso

Existe uma correlação negativa entre a estatura final e o peso médio durante a infância (JÄÄSKELÄINEN e VOUTILAINEN, 1997; YU e GRANT, 1995), e relatos de efeito “rebote” de adiposidade ocorrendo mais cedo em crianças com HCSR, o que leva a um aumento do risco de obesidade (CORNEAN, HINDMARSH e BROOK, 1998). Ao contrário, Manoli et al. (2002) não demonstraram correlação entre o índice de massa corpórea (IMC) e a estatura final nesses pacientes.

2.5.3.5 Puberdade

Este é outro período importante no tratamento, pois vários estudos sugerem que os primeiros 2 anos de vida e a puberdade são as fases de maior prejuízo do crescimento (STIKKELBROECK et al., 2003; MUIRHEAD et al., 2002; GUSSINYÉ et al., 1997; SANDRINI, JOSPE e MIGEON, 1993), e que o tratamento durante estes períodos são os fatores que mais influenciam a estatura final (MANOLI et al., 2002; RASAT, ESPINER e ABBOTT, 1995; YOUNG e HUGHES, 1990).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CARACTERÍSTICA DO ESTUDO

Estudo observacional baseado em análise retrospectiva de prontuários. O projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram revisados os prontuários de pacientes com diagnóstico de HCSR 21-OH, em sua forma clássica, acompanhados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas da UFPR e em uma clínica privada de endocrinologia pediátrica de Curitiba, no período de julho de 1975 a julho de 2006 e que houvessem atingido estatura final.

Foi considerado que o paciente alcançou a estatura final quando a idade óssea estivesse maior que 15 anos para o sexo feminino ou maior que 17 anos para o sexo masculino, e/ou com velocidade de crescimento inferior a 1cm/ano nos últimos 12 meses.

Dezesseis pacientes foram excluídos: 3 crianças cujos diagnóstico e tratamento foram realizados em outros serviços e que iniciaram o acompanhamento na UEP com idade cronológica acima de 8 anos; 11 pacientes que interromperam o acompanhamento; uma criança com suspeita de raquitismo e um paciente com uso muito irregular da medicação, que ficava por meses sem receber tratamento.

Quarenta e dois pacientes foram incluídos: 34 acompanhados na UEP e 8 provenientes da clínica privada.

O diagnóstico de HCSR 21-OH foi baseado na avaliação clínica e dosagens urinárias de PGT e 17-KS até meados da década de 80. A partir dessa data, passou-se a utilizar também os níveis plasmáticos de 17-OHP, androstenediona e testosterona.

A classificação em forma perdedora de sal foi baseada na presença de crise adrenal ou de desidratação com hiperpotassemia e hiponatremia, e na necessidade de mineralocorticoide no tratamento.

3.3 COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIOS MÉDICOS

3.3.1 Dados Clínicos

Foram coletados dados da primeira consulta em relação ao peso e ao comprimento ao nascer, estatura dos pais e idade de início do tratamento. Também foram anotadas medidas de peso, estatura e desenvolvimento puberal, tipo e dose de GCT usado, e dose de mineralocorticoide (se utilizado) a cada consulta.

As medidas de estatura foram transformadas em escore Z (desvio padrão da estatura) por meio do programa STAT GrowthCharts™ (2000), utilizando-se como referência os dados do NCHS/CDC/2000 (*National Center of Health Statistics/ Center for Disease Control and Prevention, 2000*). Como as crianças com idade cronológica acima de dois anos são medidas em pé, o escore Z foi calculado por esta medida a partir de dois anos. O cálculo do escore Z da estatura final foi baseado em uma idade óssea de 19 anos. Todas as medidas foram plotadas num gráfico adequado ao sexo do paciente. Diante de suspeita de possíveis erros de medição de estatura durante a evolução, foi estabelecido o valor que seguisse o padrão do canal de crescimento da criança.

A média da estatura dos pais foi calculada pela soma das estaturas materna e paterna (em centímetros) + 13 cm para meninos ou - 13cm para meninas, e o resultado dividido por 2. A estatura-alvo compreendeu o intervalo de 8,5cm acima ou abaixo deste valor. O grau de maturação puberal foi avaliado pelos critérios de Tanner (TANNER, 1962), e a mensuração do volume testicular pelo orquidômetro de Prader (PRADER, 1966), sendo considerado início de puberdade a presença de mamas grau II nas meninas e testículos com volume igual ou maior que 4ml nos meninos.

A superfície corporal foi calculada pela fórmula: $(\text{Peso} \times 4+7)/(90+\text{Peso})$, conforme a rotina do Departamento de Pediatria da UFPR.

A dose de GCT utilizada foi transformada em equivalente de hidrocortisona, calculada para a superfície corpórea, e expressa em $\text{mg}/\text{m}^2/24\text{hs}$. A equivalência foi calculada da seguinte maneira: 1mg dexametasona = 10mg metilprednisolona = 16mg prednisona = 80mg hidrocortisona = 96mg acetato de cortisona (STYNE³, 1977, citado por STEWART, 2003). Optou-se por utilizar essa tabela por expressar melhor o efeito do GCT sobre o crescimento.

No caso de pacientes com registro de uso de diferentes apresentações de GCT, foi considerado como o tipo de GCT usado pelo paciente aquele utilizado em mais de 50% das consultas.

3.3.2 Dados Laboratoriais

A cada consulta, foram coletados os valores de 17 OH, 17 KS, PGT urinários e níveis séricos de sódio, potássio, 17-OHP, androstenediona, testosterona e cortisol. Os valores normais de androstenediona, 17-KS, 17-OH, PGT, androstenediona e testosterona foram estabelecidos de acordo com os valores de referência para sexo, idade e desenvolvimento puberal do Guia de Referência em Endocrinologia Pediátrica do Instituto *Nichols/Quest Diagnostics* (2004). A 17-OHP foi considerada adequada se inferior a 1000ng/dl.

3.3.3 Idade Óssea

As radiografias de mãos e punhos foram avaliadas pelo médico examinador, conforme os critérios de Greulich e Pyle (1959), e os resultados também foram anotados.

³STYNE, D. M. et al. Growth patterns in congenital adrenal hyperplasia: Correlation of glucocorticoid therapy with stature. In: LEE, P. A. et al. (Eds.). **Congenital Adrenal Hyperplasia**. Baltimore: University Park Press, 1977. p.247-261.

3.3.4 Previsão de Estatura Final

A previsão de estatura foi calculada pelo método de Bayley-Pinneau. Foi feita a previsão aos 7 anos de idade óssea em ambos os sexos, e aos 10 e 12 anos de idade óssea em meninas e meninos, respectivamente. De acordo com a diferença em relação à idade cronológica, foi calculada pelas tabelas *retarded* ou *accelerated*, e pela *average* em todos.

3.3.5 Avaliação da Aderência ao Tratamento

A aderência ao tratamento foi classificada da seguinte maneira:

- Boa aderência (B): pelo menos duas consultas por ano, e exames realizados em pelo menos 70% das consultas; mais de 70% dos resultados normais, sendo valorizados conforme a seqüência: androstenediona, se não houvesse dosagem naquela consulta, era avaliado 17KS, depois 17-OHP e, se não houvesse nenhum destes exames, testosterona.
- Regular (R): pelo menos duas consultas anuais, exames realizados em 50 - 69% das consultas; resultados normais em 50 - 70% das vezes.
- Má aderência (M): menos de 2 consultas por ano e/ou exames em menos de 50% das consultas e resultados normais em menos de 50% dos exames solicitados.

3.3.6 Avaliação de Crescimento

Foi considerado crescimento adequado quando foram preenchidos os dois critérios: a estatura final atingiu o alvo genético e ficou acima do 3.^o percentil para o sexo (151cm para meninas e 163cm para meninos), segundo a referência do NCHS 2000. Os dois critérios foram utilizados para evitar que a presença de estatura parental abaixo do 3.^o percentil influenciasse positivamente os resultados.

Os pacientes foram divididos em: grupo A, aqueles com crescimento adequado, e grupo B, os que não atingiram o alvo genético ou que ficaram abaixo do 3.º percentil para o sexo, segundo a referência do NCHS 2000

3.4 AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE RENDA E ESCOLARIDADE DOS PAIS

Por meio de consulta ao Serviço Social da UEP, foram coletadas informações quanto ao nível de renda familiar de 31 pacientes e da escolaridade dos pais de 24 pacientes.

O nível de renda foi classificado em: baixo (BX), quando a renda familiar estava abaixo do necessário, e sem casa própria; médio (M), se a renda familiar atendia às necessidades básicas (pelo menos 0,3 salários-mínimos/pessoa) e com casa própria; e bom (B), se a renda atendia às necessidades básicas e era superior a 1 salário-mínimo por pessoa, com casa própria. Optou-se por utilizar o critério de *renda atendendo às necessidades básicas* devido ao fato de muitas famílias serem provenientes de zona rural e possuírem meios próprios de subsistência (como plantio de alimentos), que permitiam uma alimentação adequada e boas condições de higiene, mesmo com baixos salários. Isso foi possível através da avaliação contínua destas famílias realizada pela assistente social.

A escolaridade dos pais foi classificada em: fundamental, se estudou, no máximo, até a 8.ª série do ensino fundamental; médio, se cursou o ensino médio e superior, se cursou o ensino superior.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos dos prontuários foram digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), conferidos e transportados para o programa Statistica® (licença do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente – UFPR).

Os dados antropométricos, laboratoriais e de tratamento foram agrupados por intervalos de 3 meses no primeiro ano de vida, de 6 meses até 4 anos, e depois

anualmente. Utilizou-se a consulta mais próxima nos meses antecedentes ou no primeiro mês que sucedia o mês em análise. Por exemplo, para os dados de 9 meses, utilizou-se a consulta mais próxima no intervalo de 7 a 10 meses de idade.

As variáveis de distribuição normal (simétrica) estão expressas em média e desvio-padrão, e as variáveis de distribuição não-normal (assimétricas) estão expressas em mediana e percentis (nos gráficos), ou intervalos mínimo e máximo (nas tabelas).

Para estimar possíveis diferenças entre as variáveis contínuas de distribuição simétrica foi aplicado o teste *t de student*, enquanto que para as de distribuição assimétrica foi aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, ou ANOVA de Kruskal-Wallis.

Para estimar possíveis diferenças entre as variáveis categóricas foram aplicados os testes Exato de Fisher e qui-quadrado de Pearson.

O modelo de análise multivariada por regressão múltipla foi aplicado considerando como variável dependente o escore Z da estatura final e variáveis independentes: o tipo de GCT, a aderência ao tratamento, o zEA, a idade ao diagnóstico, a forma da doença, o nível de renda, a escolaridade dos pais e a idade óssea.

Para todos os testes foi considerado o valor de 5% como nível mínimo de significância ($p < 0,05$).

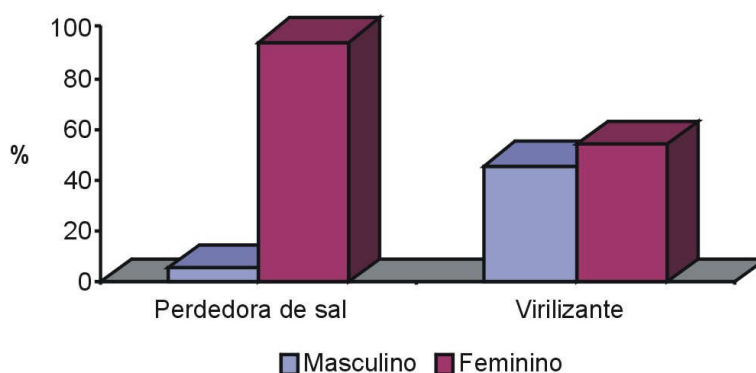
4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

4.1.1 Forma Clínica e Sexo

Constituíram a amostra deste estudo quarenta e dois pacientes, sendo 30 (71,4%) do sexo feminino e 12 (28,6%) do sexo masculino. Dezoito pacientes eram portadores da forma perdedora de sal (17F: 1M) e 24 da forma virilizante simples (13F: 11M).

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E SEXO



É evidente o predomínio de meninas na forma PS.

4.1.2 Características Antropométricas

O peso de nascimento constava em 38 prontuários e o comprimento ao nascer em 18 prontuários. Não havia referência de prematuridade. As médias de peso e comprimento ao nascer encontram-se na tabela 1.

TABELA 1 - PESO E COMPRIMENTO DE NASCIMENTO DAS CRIANÇAS PORTADORAS DE HCSR DE ACORDO COM O SEXO

	FEMININO (média ± DP)	n	MASCULINO (média ± DP)	n	p
Peso (g)	3211,8 ± 453,7	27	3550,9 ± 785,7	11	0,10
Comprimento (cm)	49,5 ± 1,0	12	50,2 ± 1,6	6	0,29

NOTA: Teste t de Student para amostras independentes.

Não houve diferença do peso ou comprimento ao nascer entre os sexos. Os valores médios de peso e comprimento de nascimento das tabelas do NCHS/CDC/2000 são de 3.200g e 49,9cm para meninas e 3.300g e 50,5cm para meninos.

Na tabela 2, vêem-se as características antropométricas e idade óssea do grupo estudado no momento da primeira consulta.

TABELA 2 - IDADE, CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E IDADE ÓSSEA NO MOMENTO DA PRIMEIRA CONSULTA, DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E SEXO

	VIRILIZANTE SIMPLES					PERDEDORA DE SAL			
	Masculino	n	Feminino	n	p	Masculino	n	Feminino	n
Idade (anos)	5,4 (4,0 – 9,5)	11	4,4 (0,1 – 11,2)	13	0,31	0,2	1	0,1 (0,006 – 4,6)	17
Escore Z da estatura	2,03 (0,49 – 4,37)	11	0,19 (-2,46 – 2,78)	12	0,01	-2,48	1	-0,93 (-2,78 – 1,71)	15
Peso (Kg)	27,2 (18,4 – 44,0)	11	16,8 (3,6 – 43,7)	13	0,05	3,5	1	3,1 (2,6 – 21,3)	15
SC (m ²)	0,98 (0,74 – 1,36)	11	0,69 (0,23 – 1,35)	13	0,05	0,22	1	0,20 (0,18 – 0,82)	17
Idade óssea (anos)	12,2 (9,0 – 14,5)	11	9,5 (0,1 – 15,0)	11	0,03	-----	0	8,7 (6,5 – 11,0)	02

NOTA: Teste de Mann-Whitney.

A idade dos pacientes à primeira consulta variou de 0,1 a 134,1 meses (2 dias a 11,2 anos), sendo maior nos pacientes com a forma VS do que com a forma PS (63,5 vs 1,1 meses, $p < 0,001$). No grupo VS, o escore Z da estatura, peso, superfície corporal e idade óssea das meninas eram significativamente menores que os dos meninos (tabela 2). Como havia apenas um menino no grupo PS, não foi possível fazer análise estatística.

4.1.3 Avaliação Laboratorial na Primeira Consulta

Os pacientes que iniciaram acompanhamento antes da década de 80, dispunham apenas de dosagens de metabólitos urinários (17-KS, 17-OH, PGT) para avaliação diagnóstica. A partir de então, foram feitas também as dosagens séricas (17-OHP, testosterona, androstenediona), embora houvesse alguns períodos em que estes exames não estavam disponíveis.

As médias das dosagens hormonais e eletrólitos dos pacientes na primeira consulta estão apresentadas na tabela 3.

Não houve diferença destes resultados quanto ao sexo dos pacientes. Porém, quando se dividiu o grupo pela forma clínica, houve uma diferença significativa nos valores de 17-KS, sódio e potássio.

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS NO MOMENTO DA PRIMEIRA CONSULTA DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E SEXO

	VIRILIZANTE SIMPLES					PERDEDORA DE SAL				
	Masculino	n	Feminino	n	p	Masculino	n	Feminino	n	p #
17-OH (mg/24hs)	4,5 (1,2 – 17,0)	6	3,1 (0,5 – 14,1)	13	0,38 ⁽²⁾	3,0	1	2,2 (0,1 – 0,5)	9	0,18 ⁽²⁾
17-KS (mg/24hs)	11,1 (3,9 – 22,5)	7	6,9 (0,7 – 47,0)	13	0,17 ⁽²⁾	3,7	1	2,5 (0,9 – 17,9)	9	0,01 ⁽²⁾
PGT (mg/24hs)	1,9	1	3,8 (0,04 – 28,2)	12	1,00 ⁽²⁾	3,2	1	0,9 (0,2 – 2,8)	5	0,59 ⁽²⁾
Androstenediona (ng/ml)	3,5 (1,4 – 13,0)	6	2,8 (2,4 – 6,0)	4	1,00 ⁽²⁾	--	0	3,4 (2,8 – 4,1)	2	1,00 ⁽²⁾
Testosterona	81,6 (13,0 – 1419,0)	10	150,0 (120,0 – 180,0)	4	0,57 ⁽²⁾	--	0	250,7 (18,7 – 2031,6)	6	0,32 ⁽²⁾
17-OHP (ng/ml)	34,1 (0,1 – 245,4)	10	2,9 (1,7 – 19,8)	5	0,07 ⁽²⁾	--	0	4,4 (0,9 – 178,9)	8	0,49 ⁽²⁾
Cortisol	12,5 (3,0 – 15,3)	3	7,8 (7,0 – 8,7)	2	0,56 ⁽²⁾	--	0	13,5 (6,6 – 20,5)	2	0,69 ⁽²⁾
Sódio (mEq/L)	140,7 ± 3,9	4	140,5 ± 5,1	10	0,93 ⁽¹⁾	135,0	1	127,1 ± 10,4	15	<0,001 ⁽¹⁾
Potássio (mEq/L)	4,0 ± 0,4	5	4,3 ± 0,6	10	0,38 ⁽¹⁾	5,6	1	6,0 ± 1,3	15	<0,001 ⁽¹⁾

NOTA: p# comparação entre formas virilizante simples e perdedora de sal, independente do sexo.

(1) Teste t de Student para amostras independentes.

(2) Teste de Mann-Whitney.*

Os pacientes com a forma PS apresentaram níveis inferiores de 17-KS e de sódio e superiores de potássio em relação aos pacientes com a forma VS.

4.1.4 Idade de Início de Tratamento e Tempo de Seguimento

A mediana da idade de início do tratamento e o tempo de seguimento estão apresentados na tabela 4.

TABELA 4 - MEDIANA DA IDADE DE INÍCIO DE TRATAMENTO E TEMPO DE SEGUIMENTO CONFORME A FORMA CLÍNICA

	TOTAL	PS	VS	p (PS x VS)
Idade de início de tratamento				
meses	30,5 (0,2 – 134,0)	1,0 (0,2 – 30,0)	63,0 (1,0 – 134,0)	< 0,01
anos	2,5 (0,01 – 11,2)	0,9 (0,01 – 2,5)	5,2 (0,1 – 11,2)	
Tempo de seguimento				
meses	130,5 (44,0 – 242,0)	181,5 (113,0 – 242,0)	109,0 (44,0 – 195,0)	< 0,0001
anos	10,9 (3,7 – 20,2)	15,1 (9,4 – 20,2)	9,1 (3,7 – 16,2)	

NOTA: Teste de Mann-Whitney.

A idade de início de tratamento foi significativamente menor no grupo PS do que no grupo VS (1 vs 63 meses, $p < 0,01$). Conseqüentemente, o tempo de seguimento até a estatura final foi maior no grupo PS que no grupo VS (15,1 vs 9,1 anos, $p < 0,0001$).

Duas meninas com a forma PS iniciaram tardiamente o tratamento (aos 20 e 30 meses): uma foi tratada de 1 a 3 meses, depois abandonou o tratamento e internou em crise adrenal aos 20 meses, e a outra paciente teve o diagnóstico aos 9 meses, depois de ter sido submetida a 2 laparotomias em outro serviço, mas parou a medicação aos 12 meses, apresentou várias crises adrenais e reiniciou a terapêutica aos 2 anos e 6 meses.

4.1.5 Idade de Início de Puberdade

O início de puberdade foi documentado em 39 pacientes (11 meninos), e as medianas da idade cronológica (IC) e idade óssea (IO) iniciais encontram-se na tabela 5.

TABELA 5 - IDADES CRONOLÓGICA E ÓSSEA (EM ANOS) DE INÍCIO DE PUBERDADE E MENARCA DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E SEXO

	FEMININO					MASCULINO			
	PS	n	VS	n	p	PS	n	VS	n
IC início puberdade	9,7 (5,0 – 13,0)	17	10,0 (7,0 – 12,1)	11	0,62	10,5	1	6,7 (5,0 – 12,5)	10
IO início puberdade	11,0 (7,8 – 13,7)	17	11,5 (10,5 – 15,0)	10	0,03	10,0	1	13,0 (11,0 – 14,0)	10
IC menarca	13,6 (10,5 – 17,0)	11	12,8 (11,1 – 14,6)	7	0,47				
IO menarca	13,5 (12,0 – 17,0)	11	14,0 (13,0 – 17,0)	7	0,26				

NOTA: Teste de Mann-Whitney.

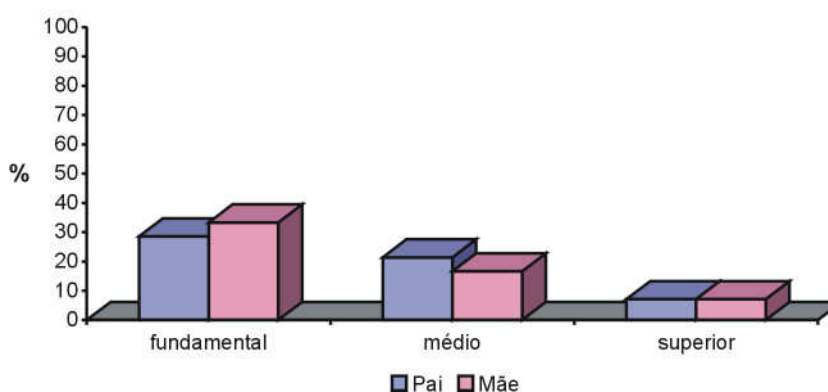
Não houve diferença na IC de início da puberdade entre as meninas com a forma PS e VS, porém a IO foi diferente. Percebe-se um início precoce de puberdade nos meninos. De fato, dez crianças com a forma VS (8 meninos) e três meninas com a forma PS apresentaram puberdade precoce central (PPC), definida pelo aparecimento de mamas antes de 8 anos nas meninas e testículos de volume superior a 4ml antes dos 9 anos em meninos. As características dessas crianças e o tratamento a que foram submetidas estão descritas na seção 4.3 deste capítulo.

4.1.6 Informação Sobre Renda e Escolaridade dos Pais

Da informação sobre a renda, obtida em 31 casos, observa-se que em 15 casos (48,4%) foi classificada como boa, em 12 (38,7%) como média e em 4 (12,9%), baixa, conforme os critérios estabelecidos na metodologia da pesquisa.

Foi obtida informação sobre a escolaridade dos pais de 24 pacientes, e sua distribuição está apresentada no gráfico 2.

GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE DOS PAIS



Observa-se que 14 mães e 12 pais cursaram até a 8.^a série do ensino fundamental, 7 mães e 9 pais cursaram até o ensino médio e 3 mães e 3 pais cursaram o ensino superior.

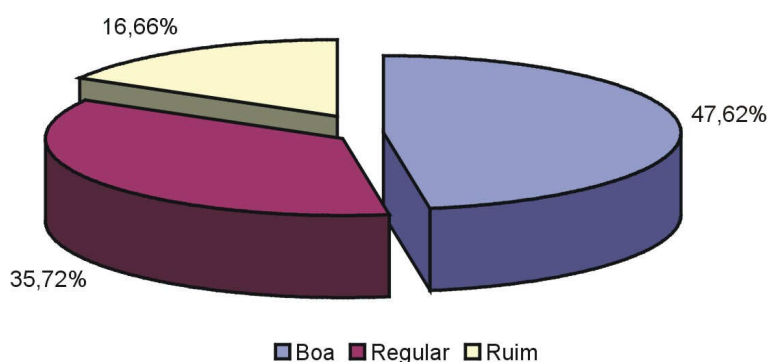
4.1.7 Tipo e Dose de Glicocorticoide e Aderência ao Tratamento

Em 26 casos (61,9%) o GCT utilizado foi a hidrocortisona, em 14 casos (33,3%) prednisona e em 2 casos (4,8%), acetato de cortisona. Nenhum paciente com nível de renda classificado como bom fez uso de prednisona.

A dose total média de GCT foi de $19,7 \pm 4,7\text{mg/m}^2/\text{d}$, sendo de $18,4 \pm 3,7\text{mg/m}^2/\text{d}$ no grupo PS e $20,8 \pm 5,0\text{mg/m}^2/\text{d}$ no grupo VS ($p=0,09$).

Todos os pacientes foram classificados conforme a aderência ao tratamento (gráfico 3).

GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS CONFORME A ADERÊNCIA AO TRATAMENTO



A aderência ao tratamento foi classificada como boa em 20 (47,6%), regular em 15 (35,7%) e má em 7 (16,7%) pacientes.

4.2 DADOS DO CRESCIMENTO E ESTATURA FINAL

4.2.1 Estatura-Alvo e Estatura Final

A estatura da mãe estava registrada em 38 casos e a estatura do pai em 39 casos. A estatura-alvo pôde ser calculada em 38 pacientes, com mediana de 158,7 cm nas meninas e 167,8 cm nos meninos. A mediana do escore Z da estatura-alvo (zEA) foi de -0,69 para as meninas e -1,22 para os meninos.

A estatura final foi atingida numa IC mediana de 15,2 anos, sendo de 15,2 nas meninas e 14,8 nos meninos.

A estatura final foi de 151,7 cm nas meninas e de 160,9 cm nos meninos, e o escore Z da estatura final (zEF) foi de -1,76 e -2,17, respectivamente. O zEF foi menor que o zEA tanto no grupo PS ($p = 0,0108$) como no grupo VS ($p = 0,0077$).

Na tabela 6 estão apresentadas a mediana de escore Z das estaturas alvo e final, de acordo com a forma clínica.

TABELA 6 - ESCORE Z DA ESTATURA-ALVO E ESTATURA FINAL E DIFERENÇA DO zEA e zEF DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA

	VIRILIZANTE SIMPLES	n	PERDEDORA DE SAL	n	p
zEA	-1,19 (-2,64 – 0,50)	21	-0,42 (-1,50 – 1,04)	17	0,07
zEF	-2,17 (-4,00 – 0,14)	24	-1,50 (-3,57 – 0,88)	18	0,04
zEF - zEA	-0,80 (-2,84 – 1,08)	21	-0,70 (-2,66 – 0,93)	17	1,00

NOTA: Teste de Mann-Whitney.

Nota-se que os pacientes com forma VS tiveram menor zEF que os com a forma PS. Embora a zEA também fosse menor no grupo VS, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Para efeito de comparação das estaturas alvo e final, conforme a forma clínica e sexo, fizemos essa divisão e os resultados estão apresentados na tabela 7.

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS AUXOLÓGICAS DO GRUPO DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E SEXO

	FEMININO					MASCULINO			
	PS	n	VS	n	p	PS	n	VS	n
Estatura-alvo (cm)	160,2 (153,5 a 170,0)	16	156,5 (150,0 a 166,5)	10	0,62	184,0	1	167,7 (160,5 a 177,0)	11
zEA	-0,46 (-1,50 a 0,42)	16	-1,00 (-2,04 a 0,50)	10	0,62	1,03	1	-1,20 (-2,64 a -0,05)	11
Estatura-final (cm)	153,0 (140,0 a 169,0)	17	151,0 (138,4 a 164,2)	13	0,15	177,5	1	160,0 (147,5 a 176,0)	11
zEF	-1,58 (-3,57 a 0,88)	17	-1,90 (-3,81 a 0,14)	13	0,14	0,12	1	-2,30 (-4,00 a -0,08)	11
zEF - zEA	-0,70 (-2,66 a 0,93)	16	-1,10 (-2,84 a 1,08)	10	0,81	-0,91	1	-0,80 (-2,67 a 0,91)	11
Escore Z início puberdade	-0,61 (-3,53 a 2,18)	17	-0,30 (-1,55 a 2,54)	12	0,58	0	1	1,50 (-1,07 a 4,37)	10
IC EF	15,3 (11,1 a 20,0)	17	15,1 (12,3 a 16,3)	13	0,66	17,7	1	14,3 (12,4 a 16,2)	11

NOTA: Teste de Mann-Whitney.

GRÁFICO 5 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA – FORMA PERDEDORA DE SAL (0-18 ANOS)

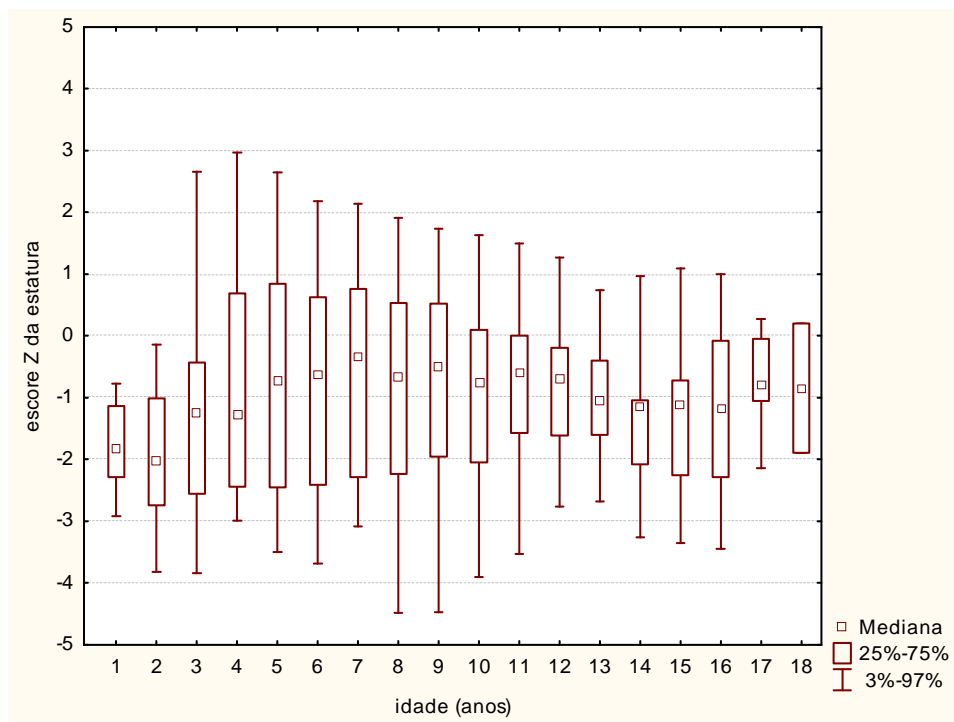
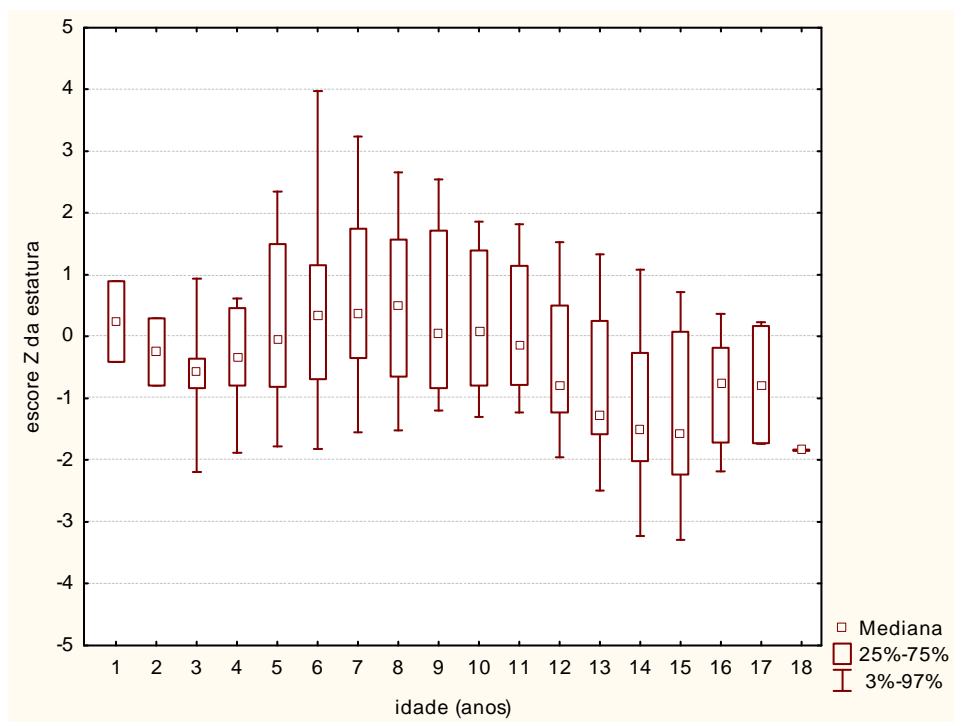


GRÁFICO 6 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA – FORMA VIRILIZANTE (0-18 ANOS)



Ao se dividir o grupo pela forma clínica, nota-se um escore Z de estatura mínimo de -2,02 aos 2 anos, e outra diminuição na fase de puberdade (13 a 16 anos), nos pacientes com a forma PS (gráfico 5). No grupo VS, esta diminuição é observada aos 3 anos e entre 14 e 15 anos, quando atinge um mínimo de -1,57 (gráfico 6). Nessa fase, eles estão atingindo a altura final.

4.3 OUTROS TRATAMENTOS

Nessa casuística, cinco meninas (3PS, 2VS) e oito meninos (todos VS) apresentaram PPC. As três meninas com a forma PS fizeram uso de acetato de ciproterona (AC) por cerca de 5 anos (dos 5 aos 10 anos), na dose de 50 a 100mg/dia, por apresentarem IO com avanço médio de 6 anos. As duas meninas com forma VS não receberam tratamento, possivelmente por terem apresentado progressão lenta da puberdade.

Uma paciente PS recebeu tratamento com agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH α) e hormônio de crescimento biossintético (rhGH) dos 11 aos 13,7 anos de idade, cresceu 19 cm neste período, e atingiu estatura final de 157,5cm.

Entre os meninos, 7 receberam outros tipos de tratamento com intuito de melhorar a estatura final: 2 foram tratados com GnRH α , por um período de 4 e 6 anos; 1 foi tratado com AC durante 2 anos e meio; 4 receberam AC por um período e GnRH α em outro, durante 4 a 8 anos, sendo que um destes recebeu tratamento combinado com rhGH durante 14 meses. Todos apresentavam avanço de IO superior a 5 anos, e testículos de tamanho puberal antes dos 9 anos. Um paciente não foi tratado por ter iniciado a puberdade próxima dos 9 anos e atingiu estatura final de 168cm.

Na tabela 8 estão representados os pacientes que apresentaram PPC ou que fizeram uso de outros tratamentos na tentativa de melhorar o crescimento.

TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM PPC OU QUE RECEBERAM OUTROS TRATAMENTOS

PACIENTE	SEXO	FORMA CLÍNICA	IC INICIAL (anos)	IO INICIAL (anos)	IC FINAL (anos)	IO FINAL (anos)	TRATAMENTO	EF (cm)	EA (cm)
1	F	PS	5,7	10,5	10,7	14,0	AC	143,0	160,5
2	F	PS	4,7	11,0	10,3	13,5	AC	147,0	160,0
3	F	PS	5,0	11,0	9,6	13,5	AC	150,0	154,2
4	F	PS	11,0	10,0	13,7	12,5	rhGH, GnRHα	157,5	166,0
5	F	VS	7,0	11,5	—	—	—	138,4	—
6	F	VS	7,8	10,5	—	—	—	148	166,5
7	M	VS	7,4	13,0	11,0	15,5	AC, GnRHα	155,0	164,0
8	M	VS	6,1	14,0	10,1	15,0	AC, GnRHα	156,0	169,0
9	M	VS	9,5	14,5	12,1	17,0	AC	153,0	160,5
10	M	VS	5,5	13,0	14,0	15,5	AC, GnRHα, GH	153,0	166,7
11	M	VS	5,6	12,0	11,5	15,0	GnRHα	161,8	168,0
12	M	VS	4,5	13,0	11,7	14,5	AC, GnRHα	147,5	167,0
13	M	VS	7,1	13,5	11,0	14,5	GnRHα	166,0	171,5
14	M	VS	8,5	12,0	—	—	—	168,0	169,5

NOTA: IC e IO iniciais referem-se ao início do tratamento ou, nos pacientes que não foram tratados, ao início de puberdade; EF: Estatura final; EA: Estatura-alvo

A paciente no. 4 recebeu tratamento devido à baixa previsão de estatura final (PEF). Com exceção dela, todas as meninas com PPC ficaram com estatura abaixo do 3.º percentil. Entre os meninos que foram tratados pela PPC, apenas o paciente 13 atingiu estatura acima do 3.º percentil.

4.4 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ACORDO COM A ESTATURA FINAL

4.4.1 Divisão dos Pacientes Conforme a Estatura Final

O grupo A foi composto pelos pacientes que apresentaram crescimento adequado, conforme os critérios estabelecidos na metodologia da pesquisa (n=20) e o grupo B foi composto pelos pacientes com crescimento inadequado (n=22). O grupo A foi composto de 15 meninas (10 PS: 5 VS) e 5 meninos (1 PS: 4 VS), e o grupo B foi composto por 15 meninas (7 PS: 8 VS) e 7 meninos (todos VS).

Na tabela 9 estão as características dos pacientes de acordo com a estatura final.

TABELA 9 - CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ACORDO COM A ESTATURA FINAL

	GRUPO A (n = 20)	GRUPO B (n = 22)	p
Sexo			
Feminino	15	15	0,44 ⁽²⁾
Masculino	5	7	
Forma clínica			
PS	11	7	0,21 ⁽²⁾
VS	9	15	
Idade Início de tratamento (m)	3,5 (0,2-87)	56,5 (0,5-134)	0,01 ⁽¹⁾
Tempo de seguimento (a)	14,5	9,0	0,001 ⁽¹⁾
IC início da puberdade (a)	10,3 ± 1,5	8,2 ± 2,5	0,01 ⁽³⁾
IO início da puberdade (a)	11,4 ± 1,8	11,8 ± 1,3	0,49 ⁽³⁾
Menarca (IC)	13,6 ± 1,7	12,9 ± 1,7	0,44 ⁽³⁾
Menarca (IO)	14,1 ± 1,6	14,0 ± 1,4	0,91 ⁽³⁾
zEA	-0,93	-1,19	0,28 ⁽¹⁾
zEF	-1,00	-2,93	<0,0001 ⁽¹⁾
zEF - zEA	-0,22	-1,74	<0,0001 ⁽¹⁾

(1) Teste de Mann-Whitney.

(2) Teste de Fisher.

(3) Teste t de student para amostras independentes.

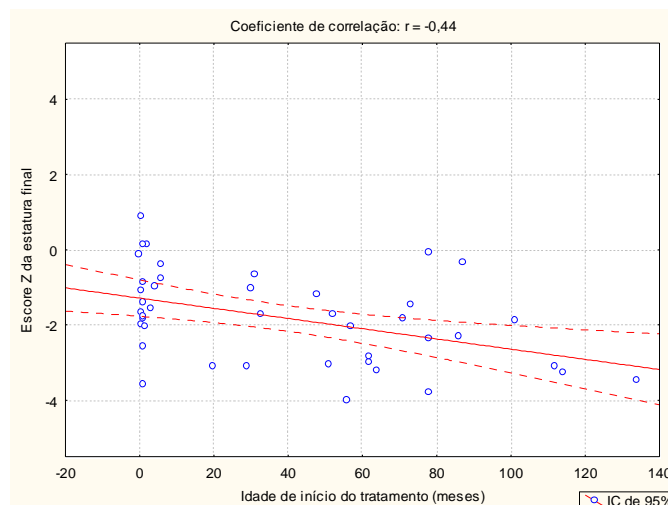
Podemos observar que o grupo A apresentou menor idade de início de tratamento, maior tempo de seguimento e melhor estatura final corrigida (zEF-zEA). Embora houvesse meninos e meninas em ambos os grupos, a proporção era semelhante, o que nos permitiu comparar a idade de início da puberdade, que foi menor no grupo B.

4.4.2 Idade de Início de Tratamento e Estatura Final

A idade de início do tratamento foi significativamente menor no grupo A (tabela 9).

O gráfico 7 ilustra a correlação do zEF e idade de início de tratamento.

GRÁFICO 7 - ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E IDADE DE INÍCIO DO TRATAMENTO



Observa-se que não houve correlação da idade de início de tratamento com o zEF (gráfico 7).

Na tabela 10 estão distribuídos os pacientes dos grupos A e B conforme o tipo de tratamento, aderência, renda familiar e escolaridade dos pais.

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES CONFORME O TRATAMENTO, ADERÊNCIA, RENDA FAMILIAR E ESCOLARIDADE DOS PAIS NOS GRUPOS A E B

	GRUPO A (n=20)	GRUPO B (n=22)	p
Tipo GCT			0,003 ⁽¹⁾
Hidrocortisona	17	9	
Prednisona	2	12	
Acetato de cortisona	1	1	
Dose de GCT (mg/m ² /dia)	média ± DP (n)	média ± DP (n)	
Até 1 ano	26,6 ± 8,9 (12)	16,3 ± 5,1 (4)	0,048 ⁽²⁾
Total	18,3 ± 3,0 (20)	21,0 ± 5,5 (22)	0,06 ⁽²⁾
Aderência			0,09 ⁽¹⁾
Boa	13	7	
Regular	5	10	
Má	2	5	
Renda ¹			0,22 ⁽¹⁾
Boa	10	5	
Média	5	7	
Baixa	1	3	
Escolaridade do Pai ²			0,41 ⁽³⁾
Fundamental	5	7	
Médio	5	4	
Superior	3	-	
Escolaridade da Mãe ³			0,03 ⁽¹⁾
Fundamental	5	9	
Médio	6	1	
Superior	2	1	

NOTA: Para as variáveis: 1, 2 e 3, o n foi de 31, 24 e 24, respectivamente.

(1) Teste Qui-Quadrado de Pearson.

(2) Teste t de student.

(3) Teste Exato de Fisher.

Pode-se observar que a maioria dos pacientes do grupo A foi tratada com hidrocortisona, tinha boa aderência ao tratamento e boa renda familiar. E a maioria dos pacientes do grupo B apresentava baixo nível de escolaridade materna e paterna. A dose de GCT no primeiro ano de vida foi calculada através da média das doses até um ano de vida e a dose total foi obtida por meio da média de todo o período de acompanhamento. Em ambos os cálculos não foi incluída a dose da primeira consulta, devido à constatação de doses excessivas em alguns pacientes, geralmente justificadas pela crise adrenal.

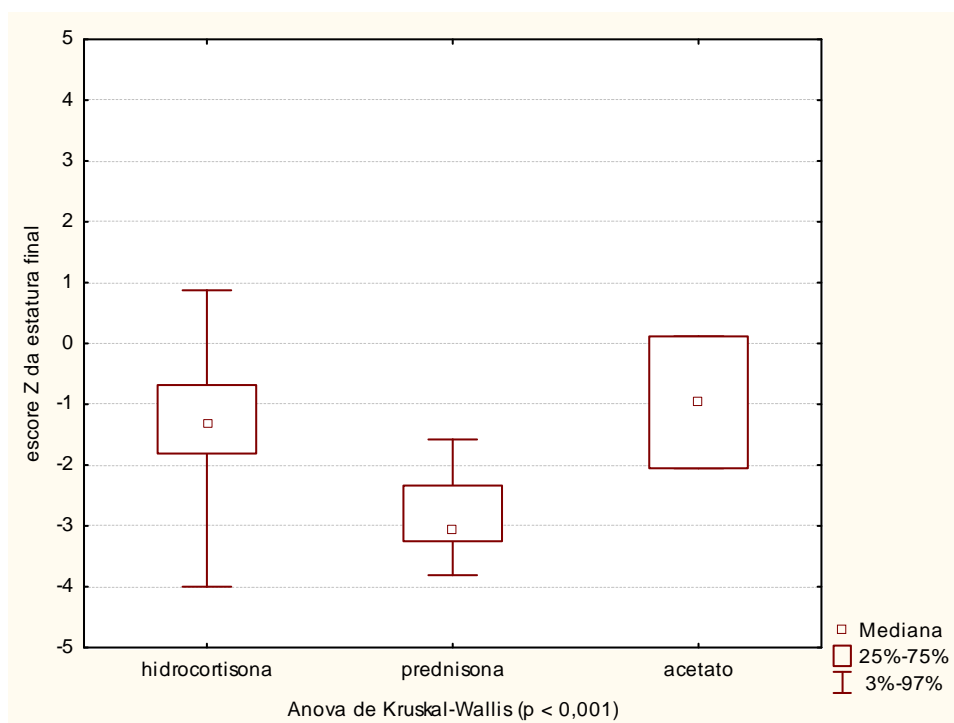
Os tópicos a seguir se referem a cada uma dessas variáveis.

4.4.3 Glicocorticóide e Estatura Final

4.4.3.1 Tipo de glicocorticóide

O gráfico 8 mostra a zEF de acordo com o tipo de GCT utilizado.

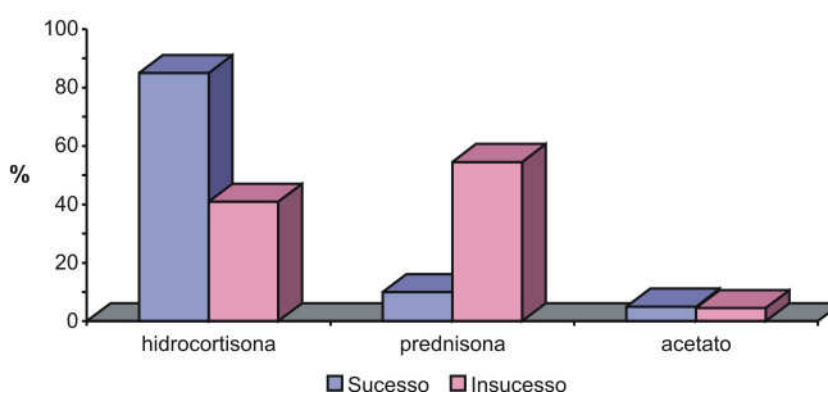
GRÁFICO 8 - ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E TIPO DE GLICOCORTICÓIDE



Observamos um menor zEF nos pacientes que usaram prednisona, enquanto este valor esteve semelhante nos que utilizaram hidrocortisona e acetato de cortisona. Porém, apenas duas crianças usaram acetato de cortisona.

Com o intuito de ilustrar o que já foi mostrado na tabela 10, foi construído o gráfico 9, com a distribuição dos casos de acordo com o tipo de GCT e o padrão de crescimento.

GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS A E B DE ACORDO COM O TIPO DE GLICOCORTICÓIDE



NOTA: Teste Qui-quadrado de Pearson ($p=0,003$).

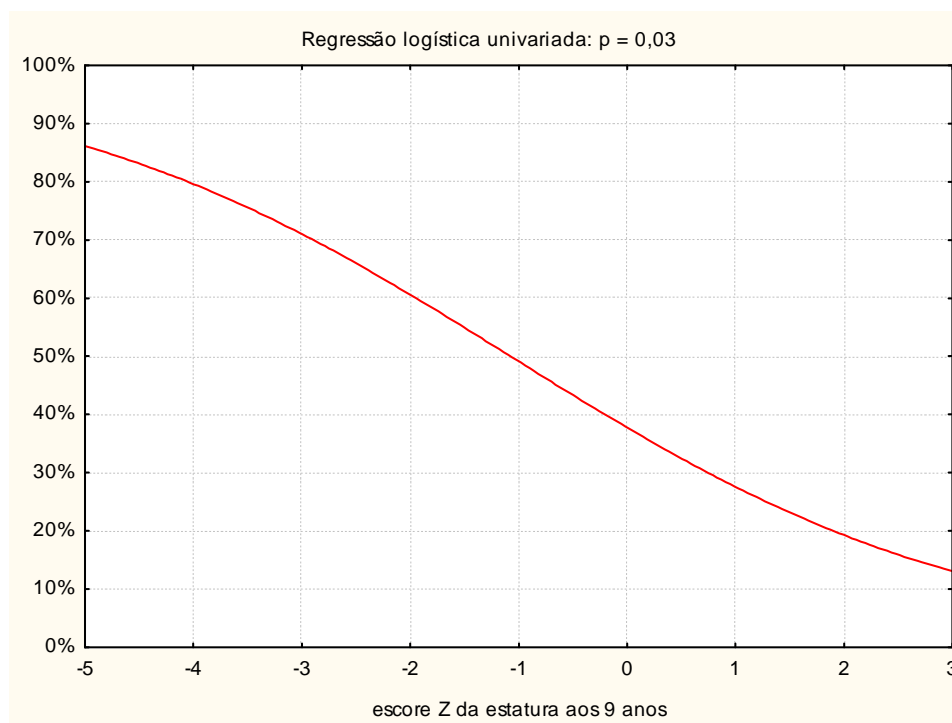
Pode-se notar que a maioria dos pacientes que utilizou prednisona teve crescimento inadequado, enquanto que a maioria dos que utilizaram hidrocortisona apresentou crescimento adequado.

4.4.3.2 Dose de glicocorticoide

A dose acumulada de GCT no primeiro ano de vida foi significativamente maior no grupo A, embora a dose acumulada total mostre uma tendência a ser maior no grupo B. Para avaliar o efeito da dose acumulada de GCT no crescimento, dividiu-se o grupo por faixa etária (aos 2, 9, 14 anos e ao final do crescimento), e de acordo com a dose (inferior ou superior a $15 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$). O limite de $15 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ foi escolhido por ser a dose máxima recomendada atualmente pela maioria dos autores. Foi calculada

a probabilidade de doses superiores influenciarem o escore Z de estatura ao final de cada faixa etária, e no gráfico 10 está demonstrado o resultado aos 9 anos.

GRÁFICO 10 - PROBABILIDADE DE DOSE ACUMULADA DE GCT SUPERIOR A 15 mg/m²/d INFLUENCIAR ESCORE Z DA ESTATURA AOS 9 ANOS



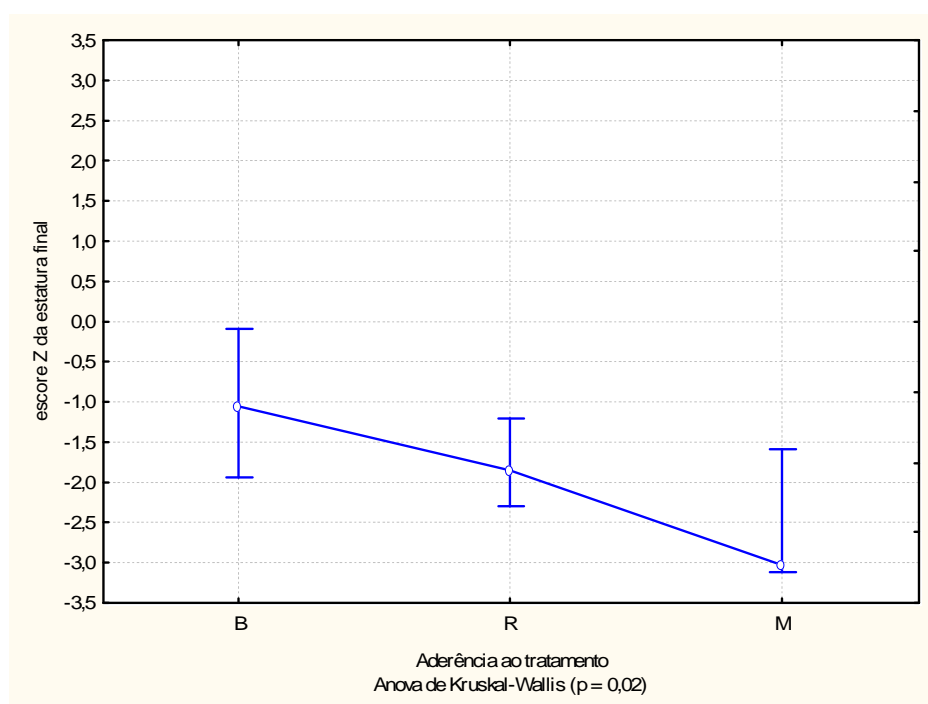
Observa-se que, quanto menor o escore Z aos 9 anos, maior a probabilidade de uso de dose alta de GCT ($p=0,03$). Este gráfico indica uma probabilidade de 60% de doses superiores a 15mg/m²/d dos 3 aos 9 anos levarem a um escore Z de estatura de -2,0 aos 9 anos. Aos 2 e 14 anos, não houve diferenças estatisticamente significativas.

Por outro lado, a dose maior de GCT dos 15 aos 19 anos esteve relacionada com um maior zEF, embora houvesse apenas dois pacientes utilizando dose superior a 15mg/m²/d.

4.4.4 Aderência ao Tratamento e Estatura Final

Os pacientes foram divididos de acordo com a aderência ao tratamento, e as medianas de zEF de cada grupo estão ilustradas no gráfico 11.

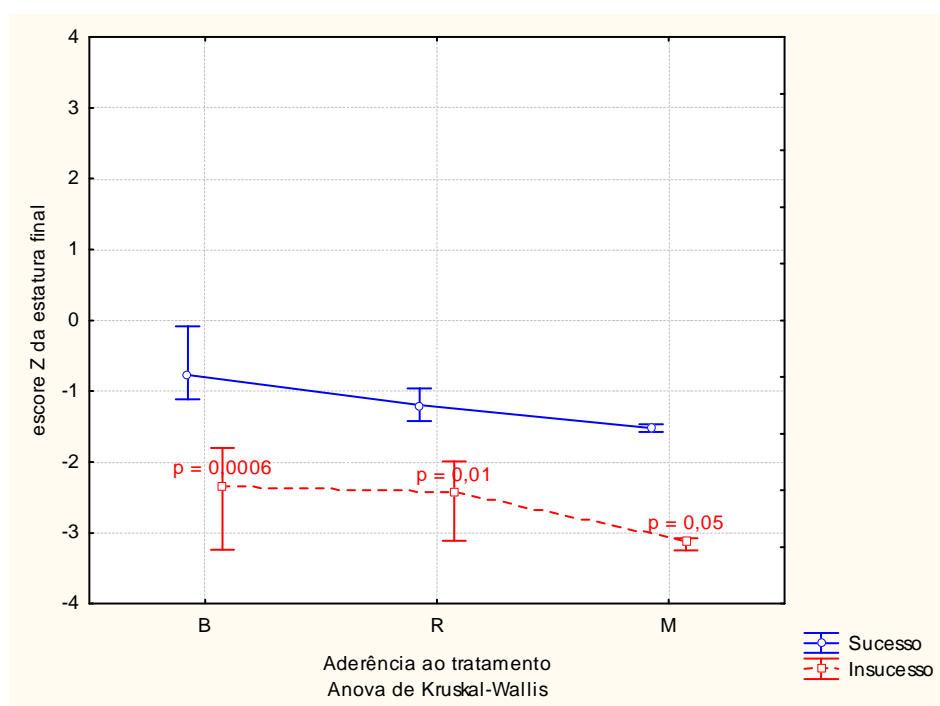
GRÁFICO 11 - ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E ADERÊNCIA AO TRATAMENTO



Foi observado que, quanto melhor a aderência ao tratamento, melhor era o zEF. Nos pacientes com boa, regular e má aderência ao tratamento, a mediana do zEF foi de -1,11; -1,93 e -3,08, respectivamente.

O gráfico 12 ilustra a distribuição dos pacientes quanto à aderência e estatura final.

GRÁFICO 12 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A ADERÊNCIA E ESTATURA FINAL

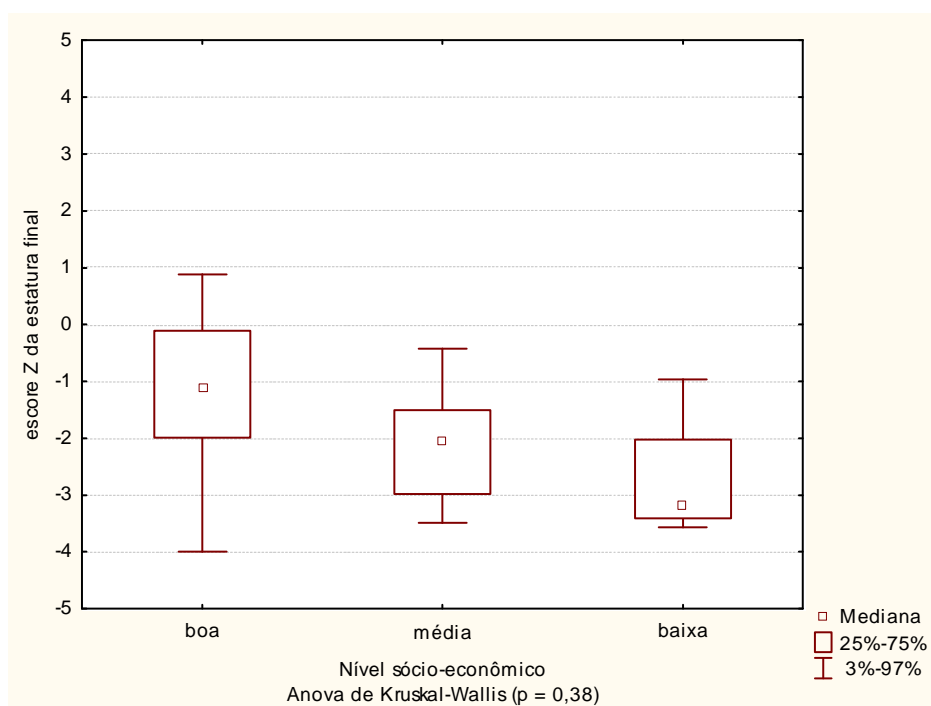


Comparando-se a aderência com o zEF, houve uma diferença entre os zEF dos grupos A e B a cada classe de aderência.

4.4.5 Nível de Renda e Estatura Final

Foi realizada uma avaliação do zEF conforme o nível de renda dos 31 pacientes que tinham essa informação e o resultado encontra-se no gráfico 13.

GRÁFICO 13 - ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E NÍVEL DE RENDA



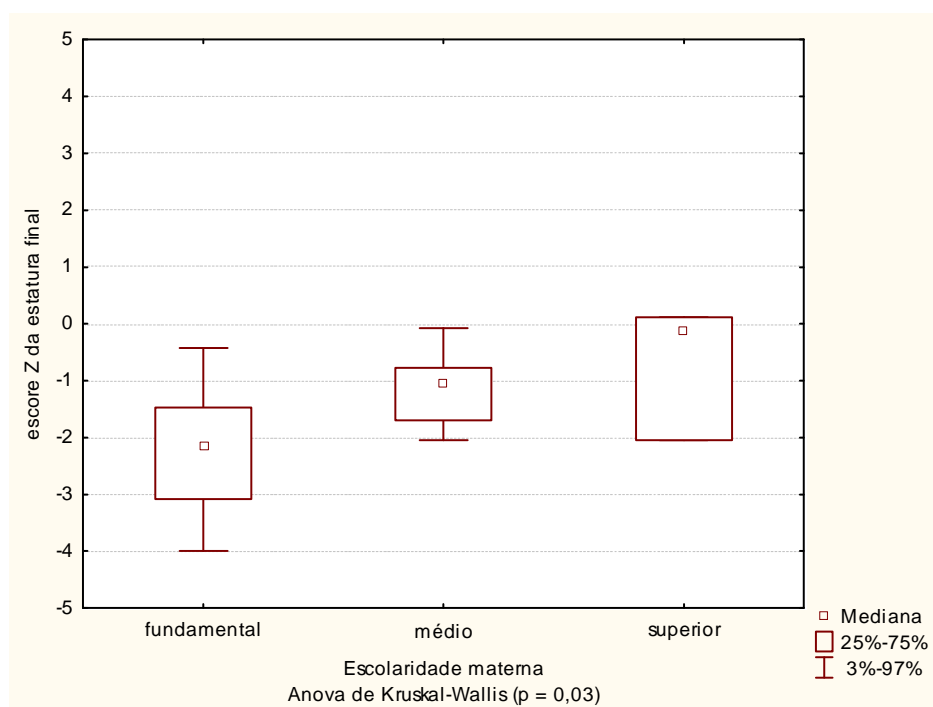
Os pacientes com bom nível de renda apresentaram mediana de zEF de -1,11; e os com nível de renda médio e baixo tiveram zEF de -2,05 e -3,16 respectivamente.

Observa-se que quanto mais baixo o nível de renda, menor é o zEF, embora essa diferença não seja estatisticamente significativa. Porém, quando dividiu-se o grupo em 2 níveis de renda apenas (renda média e baixa como um só grupo), houve diferença significativa entre os zEF (p=0,02).

4.4.6 Escolaridade dos Pais e Estatura Final

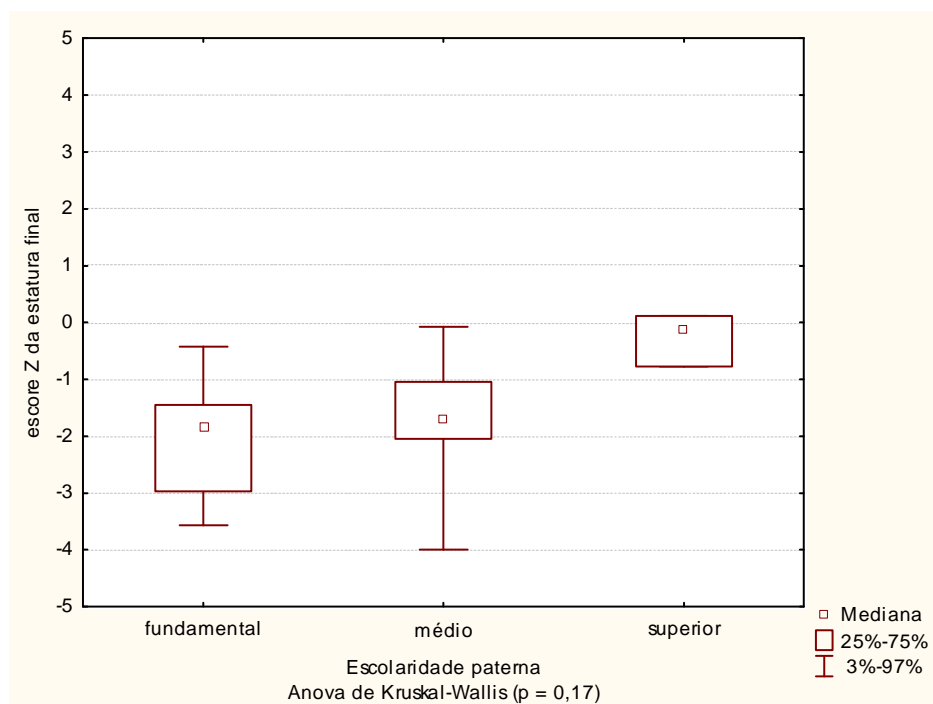
O zEF dos 24 pacientes que tinham informação sobre a escolaridade dos pais foram avaliados, e os resultados estão demonstrados nos gráficos 14 e 15.

GRÁFICO 14 - ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E ESCOLARIDADE MATERNA



Observa-se um melhor zEF nos pacientes cujas mães têm maior grau de escolaridade.

GRÁFICO 15 - ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E ESCOLARIDADE PATERNA

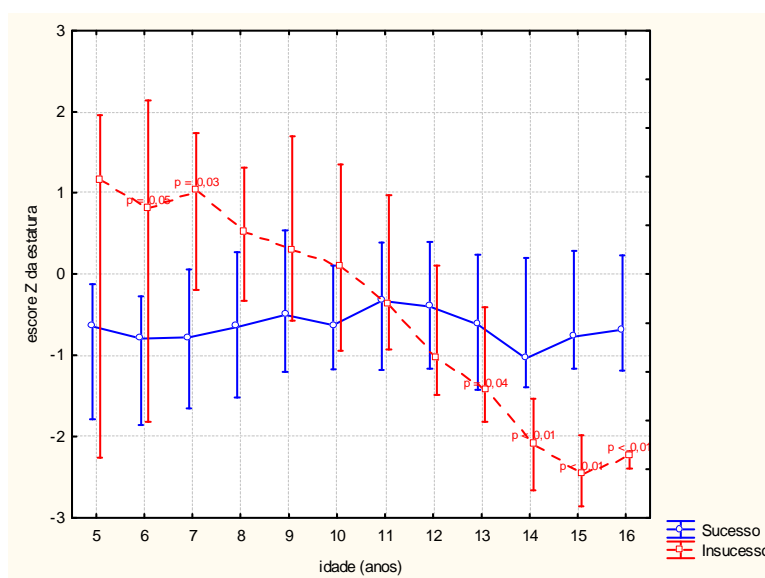


Com relação aos pais, também se observa que quanto maior o nível de escolaridade, maior o zEF das crianças, embora a diferença não seja significativa.

4.4.7 Variação do Escore Z de Estatura nos Grupos A e B

O gráfico 16 ilustra a evolução do escore Z de estatura dos grupos A e B, durante o tempo de acompanhamento. Para efetuar a análise de variância, são necessários os dados de ambos os grupos em todos os períodos, por isso foi excluído o período de idade inferior a 5 anos, em que havia poucos pacientes do grupo B.

GRÁFICO 16 - VARIAÇÃO DO ESCORE Z DA ESTATURA NOS GRUPOS A E B

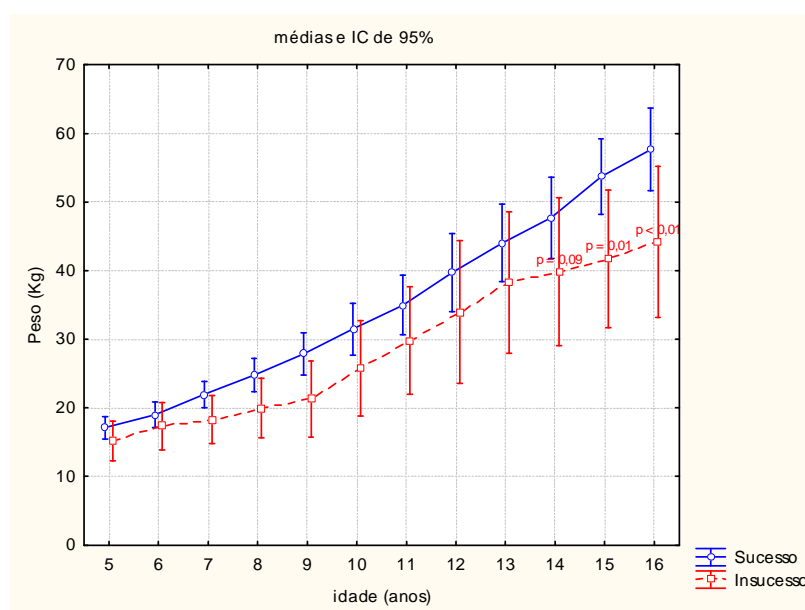


Em relação ao escore Z da estatura observa-se diferença estatisticamente significativa aos 6 e 7 anos e após 13 anos, entre os pacientes dos grupos A e B.

4.4.8 Variação do Peso nos Grupos A e B

O gráfico 17 ilustra a evolução do peso nos grupos A e B, a partir dos 5 anos de idade.

GRÁFICO 17 - VARIAÇÃO DO PESO NOS GRUPOS A E B



Em relação ao peso observa-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos a partir dos 14 anos.

4.5 PREVISÃO DE ESTATURA FINAL

4.5.1 Previsão de Estatura Final aos 7 e aos 10 ou 12 Anos de Idade Óssea

A PEF foi realizada com IO de 7 anos em ambos os sexos e com IO de 10 anos nas meninas e de 12 anos nos meninos. De acordo com a diferença em relação à IC, a PEF foi calculada pelas tabelas *retarded* ou *accelerated*, e pela *average* em todos. Os valores estão expressos na tabela 11.

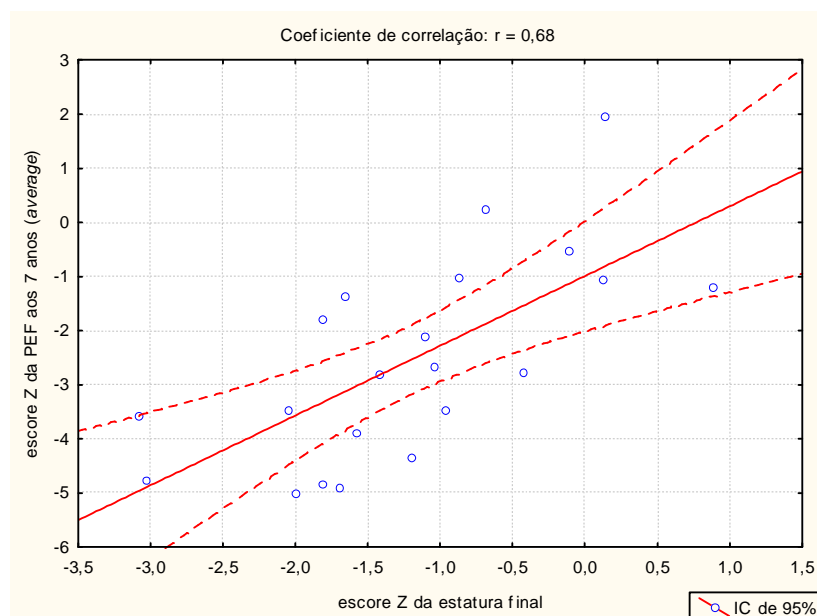
TABELA 11 - ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL, DA ESTATURA-ALVO E DA ESTATURA FINAL

	ESCORE Z PEF	n	zEF	zEA
Idade óssea 7 anos				
<i>retarded</i>	-1,50 (-3,81 a 1,49)	5	-0,87 (-2,05 a 0,14)	0,19 (-1,34 a 0,42)
<i>average</i>	-2,79 (-5,28 a 1,95)	23	-1,42 (-3,57 a 0,88)	-1,02 (-2,04 a 1,04)
<i>accelerated</i>	-3,11 (-4,57 a -1,24)	12	-1,64 (-3,57 a -0,42)	-1,19 (-2,04 a 1,04)
Idade óssea 10 – 12 anos				
<i>retarded</i>	-1,86 (-2,73 a -0,98)	4	-0,87 (-2,05 a 0,14)	0,19 (-1,34 a 0,42)
<i>average</i>	-2,76 (-6,12 a 0,44)	38	-1,72 (-4,00 a 0,88)	-1,05 (-2,64 a 1,04)
<i>accelerated</i>	-2,97 (-5,59 a -0,99)	25	-1,64 (-4,00 a -0,08)	-1,19 (-2,64 a 1,04)

4.5.2 Correlação da Previsão de Estatura com Estatura Final

O gráfico 18 ilustra a correlação entre o escore Z da PEF aos 7 anos de IO e o zEF pelo método *average*. O método *retarded* foi o que apresentou melhor coeficiente de correlação ($r=0.98$), embora fossem apenas cinco pacientes. O coeficiente de correlação pelo método *accelerated* foi de 0,42.

GRÁFICO 18 - ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA E DA ESTATURA FINAL AOS 7 ANOS (AVERAGE)



Os gráficos 19 e 20 ilustram a correlação entre o escore Z da PEF aos 10 e 12 anos de idade óssea e o zEF pelos diferentes métodos. O método *average* foi o que apresentou melhor correlação com a estatura final.

GRÁFICO 19 - ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA E DA ESTATURA FINAL AOS 10-12 ANOS (AVERAGE)

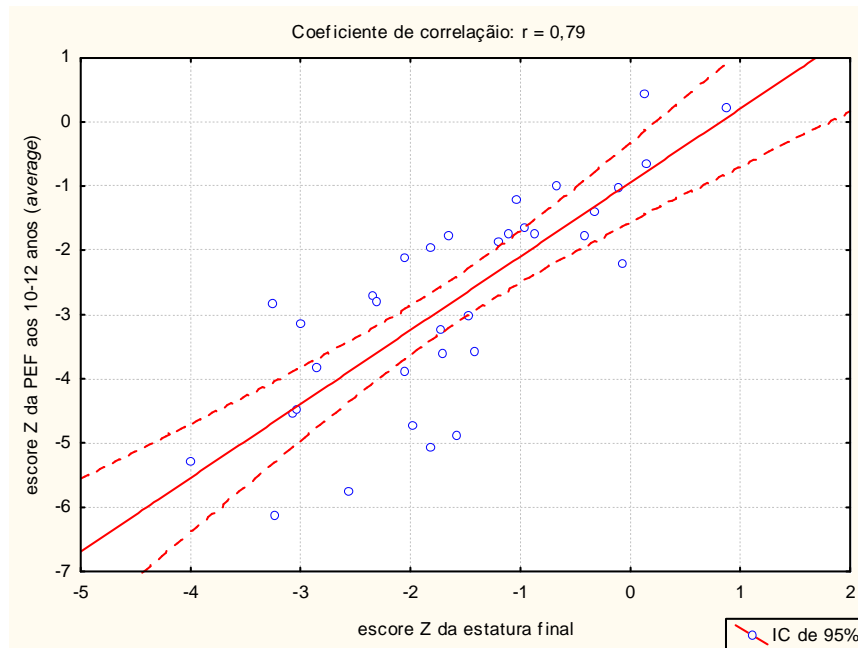
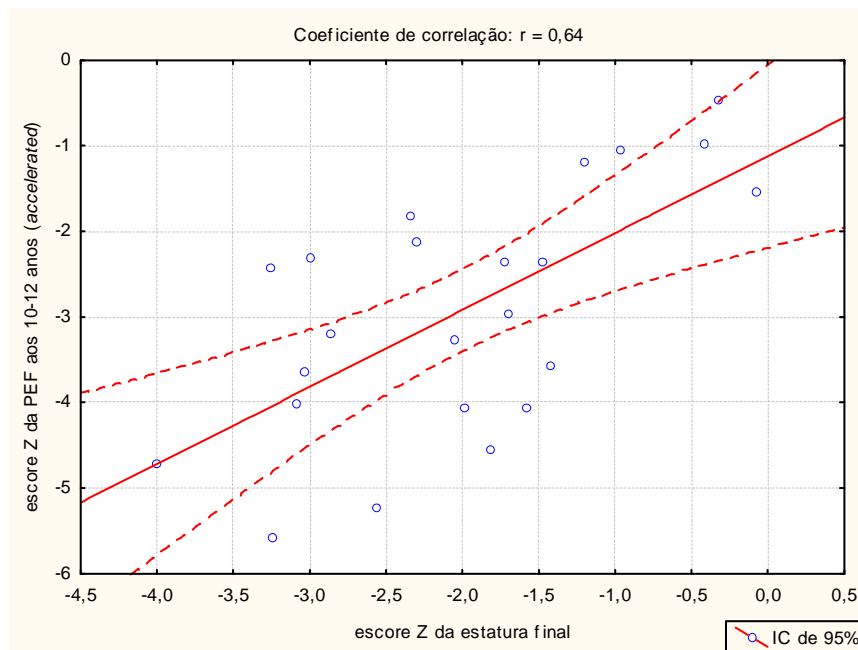


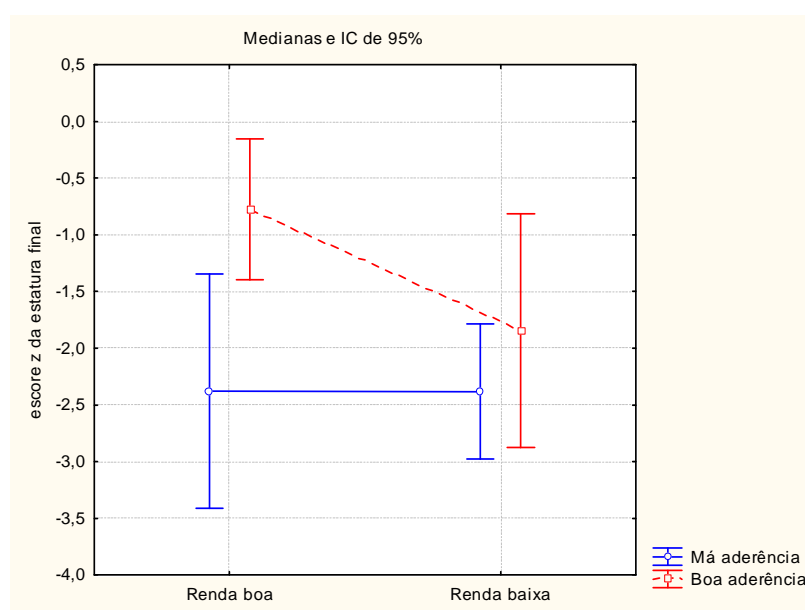
GRÁFICO 20 - ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA E DA ESTATURA FINAL AOS 10-12 ANOS (ACCELERATED)



4.6 FATORES QUE INFLUENCIAM A ESTATURA FINAL

Para tentar definir a influência da renda familiar na aderência ao tratamento e, conseqüentemente, na estatura final, os pacientes foram divididos conforme a renda e aderência, em apenas dois subgrupos. Os de renda boa formaram o grupo 1 e os de renda baixa e média o grupo 2. Os pacientes com aderência regular e má também foram reunidos em um só grupo, conforme ilustrado no gráfico 21.

GRÁFICO 21 - ESCORE Z DA ESTATURA FINAL CONFORME A RENDA E ADERÊNCIA AO TRATAMENTO



Observa-se que, embora a renda seja importante, se a aderência não for boa, os resultados são semelhantes nos 2 grupos.

Para tentar definir quais as variáveis que exercem influência maior na estatura final, foi aplicado o modelo de regressão múltipla, considerando as variáveis independentes: tipo de GCT, aderência ao tratamento, zEA, idade ao diagnóstico, forma da doença, renda e escolaridade dos pais, idade óssea, e a variável dependente escore Z da estatura final (tabela 12).

TABELA 12 - ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO MÚLTIPLA). VARIÁVEL DEPENDENTE ESCORE Z DA ESTATURA FINAL

VARIÁVEIS INDEPENDENTES	R	p
Tipo de GCT	0,46	0,72
Aderência ao tratamento	0,72	0,50
zEA	0,62	0,57
Idade ao diagnóstico	-0,46	0,001
Forma da doença	-0,15	0,94
Renda	0,46	0,28
Escolaridade da mãe	0,69	0,68
Escolaridade do pai	0,23	0,58
Idade óssea	-0,42	0,70

NOTA: R = 0,77, R² = 0,32 p = 0,35.

Observa-se que a idade ao diagnóstico, a aderência ao tratamento, o zEA e a escolaridade da mãe são as variáveis com maior coeficiente individual de correlação.

Removendo do modelo as variáveis não significativas, ou seja, aquelas com baixos coeficientes de correlação e sem contribuição significativa no modelo (valor de “p” >0,50), obtém-se melhor ajuste da contribuição das principais variáveis independentes. A variável renda, apesar de não preencher esses critérios citados, foi retirada do modelo por parecer dependente da variável aderência ao tratamento (gráfico 21), em que a aderência se mostrou mais importante. Também optou-se pela retirada da variável escolaridade materna por sua estreita correlação com a aderência ao tratamento.

Na tabela 13 estão apresentados os coeficientes individuais de correlação e respectivos níveis de significância.

TABELA 13 - ANÁLISE MULTIVARIADA AJUSTADA (REGRESSÃO MÚLTIPLA). VARIÁVEL DEPENDENTE ESCORE Z DA ESTATURA FINAL

VARIÁVEIS INDEPENDENTES	R	p
Tipo de GCT	0,43	< 0,001
Idade óssea	-0,42	< 0,001
Idade ao diagnóstico	-0,25	< 0,001
zEA	0,52	< 0,001
Aderência ao tratamento	0,34	0,21

NOTA: R = 0,75, R² = 0,67 p < 0,001

Observa-se que as variáveis selecionadas neste modelo ajustado foram: o tipo de GCT, a idade óssea inicial, a idade ao diagnóstico, o escore Z da estatura-alvo e a aderência ao tratamento. Juntas, elas foram responsáveis por 75% da variabilidade da estatura final.

5 DISCUSSÃO

Embora o tratamento da HCSR com GCT venha sendo utilizado há mais de 50 anos, e seja eficaz em evitar crises adrenais e óbito, ainda tem sido um desafio permitir que essas crianças atinjam uma estatura adulta normal (EUGSTER et al., 2001; HARGITAI et al., 2001; BRUNELLI et al., 2003).

As dificuldades no tratamento são várias: definir a dose ideal de GCT que suprima o excesso de androgênios adrenais sem causar prejuízo no crescimento; manter uma boa aderência do paciente ao tratamento, visto que ele necessita de 3 doses diárias durante o período de crescimento; e também a falta de um exame laboratorial adequado para ajuste da medicação. Uma outra dificuldade no Brasil é conseguir a medicação mais indicada, a hidrocortisona, que necessita ser importada ou manipulada, embora esta forma não seja recomendada.

A revisão de literatura mostra que a maioria dos pacientes permanece abaixo do seu potencial genético ao final do crescimento (VAN DER KAMP et al., 2002; EUGSTER et al., 2001; HARGITAI et al., 2001; CABRERA, VOGIATZI e NEW, 2001). Porém, não há consenso sobre os fatores determinantes da baixa estatura. Identificar esses fatores nesse grupo de estudo foi o principal objetivo deste trabalho.

Além disso, percebeu-se a necessidade de avaliar a influência do nível sócio-econômico, devido ao fato de se tratar de uma população de baixo poder aquisitivo e, portanto, com dificuldade para adquirir o medicamento. Não são do conhecimento deste serviço (UEP) estudos que analisem a relação dessa condição com a HCSR.

Uma outra característica deste estudo é o longo período de tempo avaliado, em que ocorreram mudanças nos exames laboratoriais utilizados para diagnóstico e controle da doença, e na própria abordagem terapêutica.

5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Embora a prevalência da HCSR seja semelhante em ambos os sexos, e com predomínio da forma PS, nossos resultados foram bastante diferentes, com uma predominância de meninas na forma PS (94% dos casos) e uma distribuição semelhante entre as formas clínicas. Esse achado sugere que cerca de 50 crianças, principalmente os meninos, podem ter ido a óbito por crises adrenais não diagnosticadas. Isso reforça a teoria de que a mortalidade ainda é elevada nos meninos, o que justifica a adoção de programas de triagem neonatal para o diagnóstico de HCSR (MURTAZA et al., 1980; WHITE e SPEISER, 2000; THERRELL, 2001). Porém, os programas de triagem ainda não foram universalmente adotados devido ao seu alto custo e altos índices de resultados falso-positivos. Na Suécia, calcula-se que o custo seja de 71 mil dólares para cada menino triado com a forma PS, que são os sujeitos a óbito por falta de diagnóstico (WHITE e SPEISER, 2000).

Tanto o peso quanto o comprimento ao nascimento dos pacientes estudados foram semelhantes aos valores médios de referência do NCHS/CDC/2000.

Recentemente, Balsamo et al. (2006) relataram que as crianças com a forma clássica de HCSR nascem com comprimento maior que os controles normais, e tanto o peso como o comprimento ao nascer são maiores do que os de pacientes com a forma não-clássica. Eles presumem que a exposição pré-natal aos androgênios afete o crescimento fetal nos casos de deficiência enzimática mais severa. Jääskeläinen e Voutilainen (1997), ao analisarem 92 crianças finlandesas com HCSR, também observaram um maior comprimento ao nascer nos pacientes diagnosticados antes de um ano de idade. Talvez não se tenha encontrado uma diferença significativa por não ter sido comparado com curvas brasileiras.

Os pacientes com a forma PS apresentaram níveis mais baixos de sódio e mais elevados de potássio do que o grupo VS à primeira consulta, confirmando os achados de crise adrenal ao diagnóstico. Já os pacientes com a forma VS apresentaram níveis mais altos de 17-KS, provavelmente por ser um grupo composto por mais meninos e em

idade mais avançada. Seria esperado um aumento também dos valores de testosterona e androstenediona no grupo VS, mas talvez isso não tenha ocorrido devido ao menor número de pacientes com essas dosagens.

Foram observados períodos de descontinuidade na realização dos exames pelo laboratório do Hospital de Clínicas da UFPR, o que justifica a ausência de dosagens hormonais em muitas das consultas.

A idade à primeira consulta dos pacientes com a forma PS foi significativamente menor que o grupo VS, concordante com os relatos de literatura (MANOLI et al., 2002; BHASKARAN et al., 2006). Isso fez com que o tempo de seguimento até a estatura final também fosse maior no grupo PS.

A idade de início de tratamento foi diferente da idade à primeira consulta em uma paciente com a forma PS, que havia iniciado tratamento com 1 mês de vida em outro serviço, parou dos 3 aos 4 anos e iniciou acompanhamento na UEP aos 4 anos e 7 meses.

As crianças com HCSR que são diagnosticadas tardiamente podem apresentar PPC devido ao excessivo aumento da IO, ou logo após o início do tratamento (WHITE e SPEISER, 2000; SCHWARTZ, 2001). Nessa última situação, uma explicação seria que a exposição prolongada aos androgênios pode levar à maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, e uma diminuição súbita dos androgênios pelo tratamento pode liberar a secreção de gonadotrofinas pela hipófise.

No entanto, a experiência com os pacientes portadores de tumor adrenocortical acompanhados na UEP não confirma essa hipótese, pois uma minoria dessas crianças desenvolveu PPC, mesmo apresentando níveis elevados de androgênios.

Nos casos de PPC, está indicado o tratamento com agonistas do GnRH com o intuito de evitar o fechamento precoce de epífises. Vários estudos têm demonstrado que esse tratamento melhora a estatura final em relação a controles históricos, à estatura-alvo e a previsões de estatura pré-tratamento (PESCOVITZ et al., 1984; SOLIMAN et al., 1997; MERKE e CUTLER JR., 2001).

Nesta casuística, 3 (16,6%) pacientes com forma PS e 10 (41,6%) pacientes com forma VS apresentaram PPC. Todas as 5 meninas ficaram com estatura abaixo do 3.º percentil, apesar de as três pacientes com a forma PS terem recebido tratamento com acetato de ciproterona. Dos 8 meninos com PPC, 7 receberam algum tipo de tratamento (acetato de ciproterona e/ou agonistas do GnRH, e um paciente foi tratado com rhGH associado). Destes, apenas um menino atingiu estatura acima de 163cm. Todos os pacientes que receberam acetato de ciproterona terminaram o crescimento abaixo do 3.º percentil.

Todos os pacientes com bom nível de renda utilizaram hidrocortisona ou acetato de cortisona. O Serviço Social muitas vezes conseguiu doações para poder fornecer hidrocortisona àqueles pacientes com menor nível de renda, porém isso não foi possível para todos, e muitos utilizaram prednisona.

Tentou-se estabelecer critérios objetivos para classificar a aderência ao tratamento, baseados na frequência às consultas, realização de exames solicitados e valores dentro da normalidade. No trabalho de Eugster et al. (2001) foi utilizada a opinião do médico assistente para definir a boa ou má aderência. Porém, a maioria dos estudos classifica a aderência ao tratamento com base nas dosagens hormonais isoladas (DiMARTINO-NARDI et al., 1986; NEW et al., 1989; EINAUDI et al., 1993; AYCAN et al., 2006) ou associadas à velocidade de crescimento e retorno às consultas (KIRKLAND et al., 1978).

Também optou-se por utilizar o limite de 17-OHP de 1000 ng/dl, por estar de acordo com as afirmações de que os valores inferiores a este geralmente estão associados a super-dosagem de GCT (DiMARTINO-NARDI et al., 1986; SPEISER e WHITE, 2003).

5.2 DADOS DO CRESCIMENTO E ESTATURA FINAL

5.2.1 Variação do Escore Z da Estatura

Analisando a variação do escore Z de estatura dos pacientes com a forma PS, de 0 aos 18 anos, foram notados dois períodos críticos, com diminuição deste parâmetro: aos 2 anos e entre 13 e 16 anos. No grupo VS, o comportamento foi semelhante.

Alguns autores referem uma perda do potencial de estatura nos primeiros anos de vida, geralmente devido às altas doses de GCT necessárias nesta fase (CLAYTON, 1986; RASAT, ESPINER e ABBOTT 1995; GUSSINYÉ et al., 1997; JÄÄSKELÄINEN e VOUTILAINEN, 1997; MUIRHEAD et al., 2002; VAN DER KAMP et al., 2002). Outro fator que pode afetar o crescimento nessa fase é a deficiência relativa de mineralocorticoide (HORNER, HINTZ e LUETSCHER, 1979; NEW et al., 1989; GUSSINYÉ et al., 1997). Deve-se ressaltar que os trabalhos mais antigos relatam doses médias de GCT acima de $35\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ nessa fase, o que pode ser explicado por uma maior prevalência de doenças infecto-contagiosas, e necessidade de aumento da dose nestas situações. Atualmente, com a maior disponibilidade de imunobiológicos e incentivo ao aleitamento materno, houve uma redução dessas doenças.

Apesar da concordância com essa afirmação, na população estudada não parece ter sido esta a causa, visto que a dose média de hidrocortisona no primeiro ano foi de $22,6 \pm 9,4\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$. Porém, aos 6 meses, a média foi de $27,6 \pm 13,2\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$. Talvez possam ter ocorrido aumentos de doses nos intervalos entre as consultas que não foram detectados nesta revisão.

Claahsen-Van der Grinten et al.(2006), analisando retrospectivamente 17 crianças com a forma VS antes do início da terapêutica, concluíram que a velocidade de crescimento e maturação óssea não estão aumentados em crianças não tratadas com a forma VS de HCSR no primeiro ano de vida. Esse padrão de crescimento pode estar relacionado a uma imaturidade na expressão da aromatase, levando à diminuição

na conversão de androgênios em estrogênios (THILÉN et al.,1995). Isso reforça o conceito de se utilizar doses menores de GCT nesse período.

De certa forma, esse achado contradiz a afirmação citada anteriormente de Jääskeläinen e Voutilainen (1997), que as crianças com HCSR nascem maiores devido à exposição pré-natal a níveis aumentados de androgênios.

O outro período de diminuição do escore Z se refere à fase em que esses pacientes estavam atingindo a altura final, e o posterior aumento que se observa aos 16 e 17 anos reflete o crescimento que alguns poucos pacientes mantiveram por mais tempo. Esse fato reforça a idéia de que os pacientes que encerraram mais cedo o crescimento ficaram menores, provavelmente devido à puberdade precoce.

5.2.2 Estatura Final

A média de estatura final dos pacientes ficou abaixo da estatura-alvo tanto no grupo VS como no PS, concordante com a maioria dos estudos publicados. Numa meta-análise publicada em 2001 por Eugster et al., foram revisados 18 estudos envolvendo 561 pacientes, cujas estaturas finais ficaram abaixo da estatura-alvo. Desde então, vários autores também mostraram uma redução da estatura adulta desses pacientes (HARGITAI et al., 2001; CABRERA, VOGIATZI e NEW, 2001; FRISCH et al., 2002; VAN DER KAMP et al., 2002; BRUNELLI et al., 2003).

Nesta casuística foi observada diferença de crescimento entre as formas clínicas e os pacientes com a forma VS ficaram menores que os PS. Lemos-Marini et al. (2005), ao analisarem 27 pacientes com HCSR forma clássica, também relatam uma menor estatura final em pacientes portadores da forma VS, embora sem significância estatística. Resultados semelhantes foram demonstrados por Manoli et al., 2002, que atribuem uma menor altura final no grupo VS ao diagnóstico mais tardio, levando à aceleração da idade óssea e puberdade precoce. Essa explicação se aplica à população deste estudo, visto que houve mais casos de PPC no grupo VS. Uma outra explicação seria que os pacientes com a forma PS têm melhor aderência ao

tratamento devido ao risco de morte pelas crises adrenais a que estão expostos (MULAİKAL, MIGEON e ROCK, 1987).

Porém, outros autores afirmam que a forma clínica de HCSR não parece influenciar a estatura final (DiMARTINO-NARDI et al., 1986; NEW et al., 1989; CABRERA, VOGIATZI e NEW, 2001; HARGITAI et al., 2001).

Analisando mais detalhadamente os pacientes incluídos nesta pesquisa, observou-se que a maioria dos pacientes com a forma VS foi diagnosticada após 28 meses de idade. Apenas duas meninas iniciaram tratamento antes (com 1 e 4 meses de idade), e atingiram uma estatura final adequada (157 e 164cm).

5.3 CARACTERÍSTICAS DO GRUPO DE ACORDO COM A ESTATURA FINAL

O grupo dos pacientes que atingiram uma estatura final adequada (grupo A) apresentava as seguintes características:

- a) menor idade de início de tratamento;
- b) maior tempo de seguimento;
- c) puberdade de início mais tardio;
- d) a maioria foi tratada com hidrocortisona; e
- e) maior escolaridade materna.

Brunelli et al.(2003), avaliando retrospectivamente 93 crianças italianas com HCSR (12 com a forma não-clássica), concluiu que o início de tratamento antes dos 20 meses de idade melhora a estatura final. Uma revisão de Balsamo et al. (2003) também mostra que pacientes diagnosticados antes de um ano de idade apresentam melhor estatura final do que os diagnosticados mais tarde.

Resultados semelhantes foram mostrados por Brook et al. (1974), Klingensmith et al. (1977), Eugster et al. (2001) e Lemos-Marini et al. (2005).

Outros trabalhos não encontram correlação da idade ao diagnóstico com a altura final (URBAN, LEE e MIGEON, 1978; KIRKLAND et al., 1978; DiMARTINO-NARDI et al., 1986; HARGITAI et al., 2001). Porém, alguns destes autores afirmam que o

diagnóstico precoce pode melhorar a estatura final, mas como esses pacientes geralmente têm a forma PS, o crescimento pode ser prejudicado por receberem altas doses de GCT durante intercorrências clínicas.

Os resultados deste estudo confirmam que, quanto mais precoce se inicia o tratamento, melhor é a estatura final.

Os pacientes com crescimento inadequado (grupo B) apresentaram menor IC de início de puberdade e, apesar de não estarem divididos por sexo, pode-se fazer a comparação porque a proporção de meninos e meninas é semelhante nos dois grupos (A e B). Como já visto anteriormente, dos 13 pacientes que apresentaram PPC, apenas 2 atingiram estatura final adequada. Portanto, os 11 restantes fazem parte do grupo B, o que vem corroborar o conceito de que a PPC prejudica o crescimento. Apesar da maioria deles ter recebido algum tipo de tratamento, seja com GnRHa, acetato de ciproterona ou rhGH, não se conseguiu evitar a baixa estatura final. Como citado por vários autores, o tratamento com GnRHa melhora a estatura final, porém diminui a velocidade de crescimento, e os melhores resultados são obtidos com a terapia combinada com rhGH (MERKE e CUTLER JR., 2001; QUINTOS et al., 2001; LIN-SU et al., 2005; CHALMERS et al., 2006). Especula-se que a melhor resposta ao rhGH seja decorrente da ação sinérgica com os androgênios, que não são completamente suprimidos durante o tratamento com GCT (NEW, 2001).

Talvez uma das causas para a baixa estatura final tenha sido o avanço importante da IO inicialmente.

Outro aspecto a ser lembrado é que a puberdade é um período crítico no tratamento da HCSR. Alguns autores relatam uma diminuição do estirão de crescimento nesses pacientes, talvez por um controle muito intenso e aumento na dose de GCT (GUSSINYÉ et al., 1997; MUIRHEAD et al., 2002; STIKELBROECK et al., 2003; BONFIG et al., 2007). Inclusive, alguns trabalhos correlacionam o crescimento neste período com a estatura final (RASAT, ESPINER e ABBOTT, 1995; MANOLI et al., 2002; BONFIG et al., 2007). Charmandari, Brook e Hindmarsh (2002 e 2004) ressaltam a necessidade de aumento da dose de GCT na puberdade devido a um hipocortisolismo, decor-

rente de aumento do *clearance* de cortisol e diminuição da conversão de cortisona em cortisol, associado a um hiperandrogenismo, decorrente do aumento nas concentrações de insulina.

Os pacientes que foram tratados com hidrocortisona e acetato de cortisona atingiram zEF maior que os que usaram prednisona. O grupo A foi composto, em sua maioria, por pacientes que utilizaram hidrocortisona.

Já existe um consenso na literatura que o GCT mais indicado no tratamento de crianças com HCSR é a hidrocortisona, embora existam alguns trabalhos com casuística pequena que mostrem bons resultados com o uso de prednisolona (PUNTHAKEE, LEGAULT e POLYCHRONAKOS, 2003; CALDATO et al., 2004), dexametasona (RIVKEES e CRAWFORD, 2000) e acetato de cortisona (SILVA et al., 2005) a curto prazo.

Porém, apenas um estudo conseguiu provar que o tratamento com prednisona leva a uma redução do crescimento em crianças e adolescentes com HCSR, ao comparar a estatura final de 33 pacientes tratados com prednisona e 92 tratados com hidrocortisona (BONFIG et al., 2007). Os autores concluem que o uso de prednisona resultou em doses maiores de hidrocortisona, devido a uma equivalência inadequada, e altura final reduzida.

Isso pode ter acontecido também aos pacientes incluídos nesta amostra, pois a equivalência da prednisona era calculada baseada na potência anti-inflamatória, e não nos efeitos supressores de crescimento e de androgênios, resultando em doses maiores.

As crianças do grupo A apresentaram maior dose acumulada de GCT no primeiro ano de vida do que as do grupo B. Porém, havia apenas quatro crianças no grupo B (todas PS) e 12 no grupo A (10 PS).

Não há dúvidas de que o efeito inibidor do crescimento pelo GCT seja dose-dependente. Alguns estudos demonstram esse efeito sobre a velocidade de crescimento em certos períodos (EINAUDI et al., 1993; GASPARINI et al., 1997; GUSSINYÉ et al., 1997; SILVA et al., 1997; CIACCIO et al., 2002). Já Stikkelbroeck et al. (2003) afirmam que o efeito depende da idade também, sendo os períodos mais sensíveis aos GCT o primeiro ano e a puberdade. Outros trabalhos mostram uma

correlação negativa da dose de GCT e a estatura final (RASAT, ESPINER e ABBOTT, 1995; BALSAMO et al., 2003; BONFIG et al., 2007).

Embora existam trabalhos que não demonstrem correlação estatisticamente significativa entre a dose de GCT e a altura final, alguns autores mostram uma relação indireta (JÄÄSKELAÄINEN e VOUTILAINEN, 1997; MANOLI et al., 2002). Em outro estudo, os autores atribuem a falta de associação entre dose de GCT e altura final ao pequeno tamanho da amostra (MUIRHEAD et al., 2002).

Provavelmente, esse foi o motivo da falta de associação de doses maiores no primeiro ano de vida com menor zEF nos pacientes estudados. Por outro lado, a dose total acumulada de GCT foi maior no grupo B, embora sem diferença estatisticamente significativa. Também foi encontrada uma maior probabilidade de dose acumulada de GCT superior a $15\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ nos pacientes com menor escore Z de estatura aos 9 anos.

Apesar de não ter sido demonstrada uma diferença significativa do grau de aderência ao tratamento entre os pacientes dos grupos A e B, quando foram comparados o zEF e grau de aderência, observou-se que quanto melhor a aderência, maior a altura final. Nesta última análise, a diferença foi estatisticamente significativa. Esse achado é concordante com os resultados de Kirkland et al. (1978) e Eugster et al. (2001). Aycan et al. (2006) também relataram melhor PEF nos pacientes com boa aderência ao tratamento.

Porém, outros autores referem não haver associação entre a aderência ao tratamento e a altura final (DIMARTINO-NARDI et al., 1986; NEW et al., 1989; CABRERA, VOGIATZI e NEW, 2001). E alguns autores afirmam, ainda, não haver diferença da estatura ou velocidade de crescimento entre pacientes com bom ou mau controle (GIRGIS e WINTER, 1997). Questiona-se se os critérios para boa ou má aderência estão adequados para realmente diferenciar os grupos.

Nesta casuística, os pacientes com menor nível de renda apresentaram um menor zEF, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Porém,

quando foram reunidos os pacientes com renda média e baixa em um só grupo, observou-se diferença significativa entre os zEF ($p=0,02$).

Não foram identificados estudos que correlacionem o nível de renda com a altura final, e esta observação foi feita recentemente por New (2006), em um editorial, ao comentar o artigo de Armstrong et al., 2006, que avaliam a situação dos pacientes com HCSR no Vietnã. Contudo, o trabalho não faz referência ao crescimento destes pacientes.

Pode-se supor que um melhor nível de renda proporcione melhor nível cultural, melhor compreensão da doença e da necessidade de tratamento adequado, e talvez um diagnóstico mais precoce. Além disso, possibilita o uso da hidrocortisona, que necessita ser importada em nosso meio.

Nos 24 pacientes que dispunham da informação sobre a escolaridade dos pais, nota-se que quanto maior a escolaridade dos pais, maior foi o zEF da criança. Porém, a diferença foi significativa apenas com relação à escolaridade materna.

Em um estudo com crianças portadoras de hipotireoidismo congênito, acompanhadas na UEP, também foi notado menor escore Z de estatura em crianças cujas mães tinham menor nível de escolaridade (NESI-FRANÇA, 2006).

Entretanto, não há estudos publicados abordando essa associação em crianças portadoras de HCSR. Provavelmente, a maior escolaridade permite também um melhor nível de renda e uma melhor compreensão da doença e de seu tratamento.

Comparando-se o escore Z de estatura dos pacientes durante o período de 5 a 16 anos, observa-se que as crianças do grupo A apresentam padrão constante de crescimento, enquanto que os do grupo B iniciam com escore Z de estatura bastante elevado, e este vai diminuindo ao longo do acompanhamento, terminando significativamente abaixo do grupo sucesso. Isso pode ser explicado pelo diagnóstico mais tardio, que levou a um maior crescimento e aceleração de IO, com prejuízo da altura final. Outra explicação seria que os pacientes do grupo A tenham um melhor controle da doença e da dose de GCT e, portanto, mantenham um ritmo de crescimento constante.

Observa-se uma diferença significativa do peso a partir dos 14 anos, com as crianças do grupo A apresentando peso mais elevado. Isso provavelmente decorre do fato destes pacientes continuarem o crescimento após essa idade e, conseqüentemente, o aumento de peso, enquanto os pacientes do grupo B já estão encerrando o crescimento.

É interessante que alguns autores mostram uma correlação negativa entre a média de peso na infância com a estatura final (YU & GRANT, 1995; JÄÄSKELÄINEN e VOUTILAINEN, 1997). Possivelmente o aumento de peso é conseqüência de doses mais altas de GCT. Porém, não se pode afastar a hipótese de que um aumento da massa muscular por excesso de androgênios também leve a aumento de peso.

Ao contrário, em uma análise retrospectiva de 48 pacientes com HCSR, Manoli et al. (2002) concluíram que não houve correlação do IMC (Índice de Massa Corporal) com a altura final ou dosagem de GCT.

5.4 PREVISÃO DE ESTATURA FINAL

A intenção, ao analisar a PEF, foi de tentar definir se havia uma concordância da estatura final com sua previsão, para tentar estabelecer se esse cálculo poderia auxiliar a decisão de se instituir outra terapia visando uma melhora da altura final.

Nesta avaliação, observou-se que as tabelas *accelerated* tendem a fornecer resultados inferiores aos das tabelas *average* e *retarded*. E todas elas tendem a subestimar a altura final. Porém, aos 7 anos de IO, a tabela *retarded* foi a que mostrou maior correlação com a estatura final, embora seja um número pequeno de pacientes. Já aos 10 ou 12 anos de IO, a tabela *average* foi a que melhor correlação apresentou com a altura final.

Talvez essa PEF inferior à estatura final atingida pelos pacientes reflita em parte o tratamento utilizado nas crianças que apresentaram PPC, que pode ter contribuído para melhora da estatura final.

Ao contrário, Yu e Grant (1995), avaliando a previsão de estatura em 24 crianças com HCSR pelo método de Tanner-Whitehouse, concluíram que este método superestimava a PEF e, portanto, não era confiável. Talvez, um dos motivos para a falta de correlação tenha sido o fato de a PEF ter sido estimada muito precocemente, com IO entre 3 e 4 anos e entre 7 e 9 anos.

5.5 FATORES QUE INFLUENCIAM A ESTATURA FINAL

Como já demonstrado em outros estudos, a altura final foi influenciada por vários fatores, principalmente o tipo de GCT, a idade óssea inicial, a idade ao diagnóstico, o escore Z da estatura-alvo e a aderência ao tratamento.

Os resultados obtidos neste estudo confirmam a opinião de outros autores de que o GCT mais indicado é a hidrocortisona.

A IO inicial e a idade ao diagnóstico estão de certa forma associadas, uma vez que, quanto maior a IC ao diagnóstico, maior será o avanço na IO, e ambas irão contribuir para a perda do potencial de crescimento. Nesse sentido, a triagem neonatal para HCSR poderá melhorar o prognóstico de estatura nos pacientes com a forma VS (VAN DER KAMP et al., 2002).

A influência da altura dos pais na estatura final já foi demonstrada por Brunelli et al. (2003), que analisaram 93 pacientes com as formas clássica e não-clássica da doença e concluíram que a altura-alvo estava sempre abaixo da média e poderia refletir um sub-diagnóstico da forma não-clássica em alguns dos pais de crianças com esta mesma forma. Outros autores também já demonstraram a correlação da altura final com a altura-alvo (YU e GRANT, 1995; VAN DER KAMP et al., 2002).

Da mesma maneira, a aderência ao tratamento e a escolaridade materna estão relacionados, visto que um maior nível de escolaridade permite melhor compreensão da doença e da necessidade de um tratamento correto, como já foi citado.

6 CONCLUSÕES

- 1) A estatura final dos pacientes com HCSR ficou abaixo da estatura-alvo tanto nas formas VS quanto PS de HCSR;
- 2) Os indivíduos portadores da forma VS de HCSR ficaram menores que os portadores da forma PS;
- 3) O início precoce de tratamento, a boa aderência ao tratamento, o uso de hidrocortisona e uma maior estatura-alvo melhoram o prognóstico de estatura nos pacientes com a forma clássica de HCSR.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, D. B. Stimulation of collagen synthesis and linear growth by growth hormone in glucocorticoid-treated children. **Pediatrics**, v.89, n.3, p.416-421, 1992.
- APPAN, S.; HINDMARSH, P. C.; BROOK, C. G. Monitoring treatment in congenital adrenal hyperplasia. **Arch Dis Child**, v.64, n.9, p.1235-1239, 1989.
- ARLT, W.; STEWART, P. M. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.34, n.2, p.293-313, 2005.
- ARMSTRONG, K. L. et al. Living with congenital adrenal hyperplasia in Vietnam: a survey of parents. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.19, n.10, p.1207-1233, 2006.
- AYCAN, Z. et al. Experience with long-term glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia: growth pattern compared with genetic height potential. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.19, n.3, p.245-251, 2006.
- BACHEGA, T. A. Tratamento da hiperplasia supra-renal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.45, n.1, p.64-72, 2001.
- BACHEGA, T. A. Multicentric study of Brazilian patients with 21-hydroxylase deficiency: a genotype-phenotype correlation. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.48, n.5, p.697-704, 2004.
- BACHEGA, T. A. Predicting factors of the final height in 21-hydroxylase deficiency. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.49, n.6, p.867-869, 2005.
- BACHEGA, T. A. et al. 21-Hydroxylase deficiency in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v.33, n.10, p.1211-1216, 2000.
- BACHEGA, T. A. et al. Variable ACTH-stimulated 17-hydroxyprogesterone values in 21-hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, n.2, p.786-790, 2002.
- BACHELOT, A. et al. Long-Term Outcome of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. **Horm Res**, v.67, n.6, p.268-276, 2007.
- BALSAMO, A. et al. Corticosteroid treatment regimes and growth hormone secretion in congenital adrenogenital syndrome. **Pediatrica Medica Chirurgica**, v.15, n.6, p.585-587, 1993.
- BALSAMO, A. et al. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.12, p.5680-5688, 2003. Erratum in: **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.11, p.5409, 2004.
- BALSAMO, A. et al. Birth length and weight in congenital adrenal hyperplasia according to the different phenotypes. **Eur J Pediatr**, v.165, n.6, p.380-383, 2006.
- BHASKARAN, S. et al. Audit of care of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency in a referral hospital in South India. **Indian Pediatr**, v.43, n.5, p.419-423, 2006.

- BODE, H. H. Home monitoring of 17 hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples. **J Pediatr**, v.134, n.2, p.185-189, 1999.
- BONFIG, W. et al. Reduced Final Height Outcome in Congenital Adrenal Hyperplasia under Prednisone Treatment: Deceleration of Growth Velocity during Puberty. **J Clin Endocrinol Metab**, v.92, n.5, p.1635-1639, 2007.
- BROOK, C. G. et al. Experience with long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia. **J Pediatr**, v.85, n.1, p.12-19, 1974.
- BRUNELLI, V. L. et al. Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.16, Suppl. 2, p.277-283, 2003.
- CABRERA, M. S.; VOGIATZI, M. G.; NEW, M. I. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, n.7, p.3070-3078, 2001.
- CALDATO, M. C. et al. One-year clinical evaluation of single morning dose prednisolone therapy for 21-hydroxylase deficiency. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.48, n.5, p.705-712, 2004.
- CAMERON, F. J. et al. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.80, p.2238-2243, 1995.
- CAMERON, F. J. et al. Endocrinology and auxology of sibships with non-classical congenital adrenal hyperplasia. **Arch Dis Child**, v.74, p.406-411, 1996.
- CHALMERS, L. J. et al. Prolongation of growth by treatment of 11-hydroxylase deficiency with depot-leuprolide, growth hormone, and hydrocortisone. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.19, n.10, p.1251-1255, 2006.
- CHARMANDARI, E. et al. Oral hydrocortisone administration in children with classic 21-hydroxylase deficiency leads to more synchronous joint GH and cortisol secretion. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, n.5, p.2238-2244, 2002.
- CHARMANDARI, E.; BROOK, C. G.; HINDMARSH, P. C. Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? **Arch Dis Child**, v.86, n.4, p.266-269, 2002.
- CHARMANDARI, E.; BROOK, C. G.; HINDMARSH, P. C. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. **Eur J Endocrinol**, v.151, Suppl. 3, p.77-82, 2004.
- CIACCIO, M. et al. Effect of the dose of oral hydrocortisone on growth rate during long-term treatment of children with salt losing congenital adrenal hyperplasia. **Medicina (B Aires)**, v.62, n.6, p.551-554, 2002.
- CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN, H. L. et al. Absence of increased height velocity in the first year of life in untreated children with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.91, n.4, p.1205-1209, 2006.
- CLAYTON, G. W. Patterns of growth from birth to maturity in infants and children with congenital adrenal hyperplasia. **Acta Endocrinol**, v.279, p.295-304, 1986.

CLAYTON, P. E. and JOINT LWPES/ESPE CAH WORKING GROUP. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. **J Clin Endocrinol Metab**, v.87, n.9, p.4048-4053, 2002.

CORNEAN, R. E.; HINDMARSH, P. C.; BROOK, C. G. D. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. **Arch Dis Child**, v.78, p.261-263, 1998.

CREIGHTON, S. Regarding the consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.7, p.3455, 2003.

CUNHA, H. M. et al. Different states of clinical control are associated with changes in IGF-I and IGFBPs in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.61, n.1, p.94-101, 2004.

DAVID, M. et al. Final height in 69 patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Arch Pediatr**, v.1, p.363-367, 1994.

DiMARTINO-NARDI, J. et al. The effect of treatment of final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH). **Acta Endocrinol Suppl (Copenh)**, v.279, p.305-314, 1986.

DRACOPOULOU, M.; MANIATI, M.; DACOU, C. The spectrum of molecular defects of the CYP 21 gene in the Hellenic population: variable concordance between genotype and phenotype in the different forms of CAH. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, p.2845-2848, 2001.

EINAUDI, S. et al. Auxological and biochemical parameters in assessing treatment of infants and toddlers with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **J Pediatr Endocrinol**, v.6, n.2, p.173-178, 1993.

ERCAN, O. Effect of treatment on growth in congenital adrenal hyperplasia. **Indian J Pediatr**, v.67, n.11, p.783-789, 2000.

EUGSTER, E. A. et al. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. **J Pediatr**, v.138, n.1, p.26-32, 2001.

FLOR-CISNEROS, A. et al. In boys with abnormal developmental tempo, maturation of the skeleton and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis remains synchronous. **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.1, p.236-241, 2004.

FRISCH, H. et al. Congenital adrenal hyperplasia: lessons from a multinational study. **Horm Res**, v.57, Suppl. 2, p.95-101, 2002.

GALLAGHER, M. P.; LEVINE, L. S.; OBERFIELD, S. E. A review of the effects of therapy on growth and bone mineralization in children with congenital adrenal hyperplasia. **Growth Horm IGF Res**, v.15, Suppl A, p.26-30, 2005.

GASPARINI, N. et al. Growth pattern during the first 36 months of life in congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). **Horm Res**, v.47, n.1, p.17-22, 1997.

GHALI, I.; DAVID, M.; DAVID, L. Linear growth and pubertal development in treated congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Clin Endocrinol**, v.6, p.425-436, 1977.

GIRGIS, R.; WINTER, J. S. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, n.12, p.3926-3929, 1997.

GIUSTINA, A. et al. Arginine normalizes the growth hormone response to GH-releasing hormone in adult patients receiving chronic daily immunosuppressive glucocorticoid therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v.74, p.1301-1305, 1992.

GREULICH, W. W.; PYLE, S. I. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist**. 2.ed. Stanford: Stanford University Press, 1959. 256p.

GUSSINYE, M. et al. Growth in congenital adrenal hyperplasia. **An Esp Pediatr**, v.36, Suppl. 50, p.101-104, 1992.

GUSSINYE, M. et al. Adult height, pattern of growth and pubertal development in patients with congenital adrenal hyperplasia, salt losing form. **Med Clin (Barc)**, v.108, n.3, p.87-90, 1997.

HARGITAI, G. et al. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study. **Horm Res**, v.55, n.4, p.161-171, 2001.

HELLEDAY, J. et al. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v.76, n.4, p.933-936, 1993.

HORNER, J. M.; HINTZ, R. L.; LUETSCHER, J. A. The role of renin and angiotensin in salt-losing, 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.48, n.5, p.776-783, 1979.

HORROCKS, P. M.; LONDON, D. R. A comparison of three glucocorticoid suppressive regimes in adults with congenital adrenal hyperplasia. **Clinical Endocrinology**, v.17, n.6, p.547-556, 1982.

HUGHES, I. A.; WINTER, J. S. The application of a serum 17OH-progesterone radioimmunoassay to the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. **J Pediatr**, v.88, n.5, p.766-773, 1976.

HUNT, P. J. et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, p.4650-4656, 2000.

JÄÄSKELÄINEN, J.; VOUTILAINEN, R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. **Pediatr Res**, v.41, n.1, p.30-33, 1997.

KATER, C. E.; BIGLIERI, E. G.; WAJCHENBERG, B. Effects of continued adrenocorticotropin stimulation on the mineralocorticoid hormones in classical and nonclassical simple virilizing types of 21-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, v.60, n.6, p.1057-1062, 1985.

- KHADILKAR, V. V.; KHADILKAR, A. V.; MASKATI, G. B. Impact of availability of oral hydrocortisone on growth of children with CAH. **Indian J Pediatr**, v.72, n.4, p.301-303, 2005.
- KIRKLAND, R. T. et al. The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.47, p.1320-1324, 1978.
- KLINGENSMITH, G. J. et al. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation and fertility. **J Pediatr**, v.90, p.996-1004, 1977.
- KORTH-SCHUTZ, S. et al. Serum androgens as a continuing index of adequacy of treatment of congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.46, n.3, p.452-458, 1978.
- LARON, Z.; KAULI, R. Experience with cyproterone acetate in the treatment of precocious puberty. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.13, Suppl. 1, p.805-810, 2000.
- LEDER, B. Z. et al. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.1, p.204-210, 2003.
- LEE, P. A. et al. Plasma progesterone, 17-hydroxyprogesterone, androstenedione and testosterone in prepubertal, pubertal and adult subjects with congenital virilizing adrenal hyperplasia as indicators of adrenal suppression. **Horm Res**, v.13, p.347-357, 1980.
- LEMONS-MARINI, S. H. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: final height in 27 patients with the classical form. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.49, n.6, p.902-907, 2005.
- LIM, Y. J.; BATCH, J. A.; WARNE, G. L. Adrenal 21-hydroxylase deficiency in childhood: 25 years' experience. **J Paediatr Child Health**, v.31, p.222-227, 1995.
- LINDER, B.; FEUILLAN, P.; CHROUSOS, G. P. Alternate day prednisone therapy in congenital adrenal hyperplasia: adrenal androgen suppression and normal growth. **J Clin Endocrinol Metab**, v.69, n.1, p.191-195, 1989.
- LINDER, B. L. Cortisol production rate in childhood and adolescence. **J Pediatr**, v.117, n.6, p.892-896, 1990.
- LIN-SU, K. et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, n.6, p.3318-3325, 2005.
- MAGIAKOU, M. A. Growth in disorders of adrenal hyperfunction. **Pediatr Endocrinol Rev**, v.1, Suppl. 3, p.484-499, 2004.
- MANOLI, I. et al. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.57, n.5, p.669-676, 2002.
- MATHEW, J.; SUDEEP, K. Is hydrocortisone really better? **Indian J Pediatr**, v.73, n.1, p.107-108, 2006.
- MERKE, D. P. et al. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. **N Engl J Med**, v.343, p.1362-1368, 2000(a).

MERKE, D. P. et al. Flutamide, testolactone and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.95, p.1114-1120, 2000(b).

MERKE, D. P. et al. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Ann Intern Med**, v.136, n.4, p.320-334, 2002.

MERKE, D. P.; BORNSTEIN, S. R. Congenital adrenal hyperplasia. **Lancet**, v.365, n.9477, p.2125-2136, 2005.

MERKE, D. P.; CUTLER JR., G. B. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.30, n.1, p.121-135, 2001.

MERZA, Z. et al. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.65, n.1, p.45-50, 2006.

MIGEON, C. J.; DONOHOUE, P. A. Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. Its molecular basis and its remaining therapeutic problems. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.20, n.2, p.277-296, 1991.

MIGEON, C. J.; WISNIEWSKI, A. B. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.30, n.1, p.193-206, 2001.

MUIRHEAD, S.; SELLERS, E. A.; GUYDA, H.; CANADIAN PEDIATRIC ENDOCRINE GROUP. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. **J Pediatr**, v.141, n.2, p.247-252, 2002.

MULAIKAL, R. M.; MIGEON, C. J.; ROCK, J. A. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **N Engl J Med**, v.316, p.178-182, 1987.

MURTAZA, L. et al. Congenital adrenal hyperplasia - a clinical and genetic survey. Are we detecting male salt-losers? **Arch Dis Child**, v.55, n.8, p.622-625, 1980.

NESI-FRANÇA, S. **Avaliação antropométrica de pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado por triagem neonatal**. Curitiba, 2006. 166 f. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

NEW, M. I. An update of congenital adrenal hyperplasia. **Ann N Y Acad Sci**, v.1038, p.14-43, 2004.

NEW, M. I. Congenital adrenal hyperplasia and poverty. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.19, n.10, p.1191, 2006.

NEW, M. I. et al. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. **J Endocrinol Invest**, v.12, p.91-95, 1989.

NEW, M. I.; INTERNATIONAL WORKSHOP ON MANAGEMENT OF PUBERTY FOR OPTIMUM AUXOLOGICAL RESULTS. Factors determining final height in congenital adrenal hyperplasia. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.14, Suppl. 2, p.933-937, 2001.

NGUYEN, A. T.; BROWN, J. J.; WARNE, G. L. Growth in congenital adrenal hyperplasia. **Indian J Pediatr**, v.73, n.1, p.89-93, 2006.

OLIVER, A.; EZQUIETA, B.; GUSSINYÉ, M. Hiperplasia suprarrenal congénita. In: OLIVER, J. A. et al. **Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia**. Barcelona: Ediciones Doyma, 2000. p.995-1042.

OTTEN, B. J. et al. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. **Endocr Dev**, v.8, p.54-66, 2005.

PAGANINI, C. et al. Height, bone mineral density and bone markers in congenital adrenal hyperplasia. **Horm Res**, v.54, n.4, p.164-168, 2000.

PESCOVITZ, O. H. et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. **J Clin Endocrinol Metab**, v.58, p.857, 1984.

PINCUS, D. R.; KELNAR, C. J.; WALLACE, A. M. 17-Hydroxyprogesterone rhythms and growth velocity in congenital adrenal hyperplasia. **J Paediatr Child Health**, v.29, p.302-304, 1993.

PINTO, G. et al. Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.6, p.2624-2633, 2003.

PRADER, A. Testicular size: assessment and clinical importance. **Triangle**, v.7, n.6, p.240-243, 1966.

PREMAWARDHANA, L. D. et al. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience **Clin Endocrinol (Oxf)**, v.46, n.3, p.327-332, 1997.

PUNTHAKEE, Z.; LEGAULT, L.; POLYCHRONAKOS, C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. **J Pediatr**, v.143, n.3, p.402-405, 2003.

QUINTOS, J. B. et al. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, n.4, p.1511-1517, 2001.

RASAT, R.; ESPINER, E. A.; ABBOTT, G. D. Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens. **N Z Med J**, v.108, n.1005, p.311-314, 1995.

RIEPE, F. G. et al. Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. **Horm Res**, v.58, n.4, p.196-205, 2002.

RIVKEES, S. A.; CRAWFORD, J. D. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. **Pediatrics**, v.106, n.4, p.767-773, 2000.

RODRIGUEZ-LEON, G. A.; BAUTISTA-ROJAS, J. J.; DORANTES-ALVAREZ, L. M. Congenital adrenal hyperplasia secondary to 21-hydroxylase deficiency. **Bol Med Hosp Infant Mex**, v.47, n.8, p.562-566, 1990.

- SANDRINI, R.; JOSPE, N.; MIGEON, C. J. Temporal and individual variations in the dose of glucocorticoid used for the treatment of salt-losing congenital virilizing adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Acta Paediatr Suppl**, v.388, p.56-60, 1993.
- SAVAGE, M. O. et al. Growth abnormalities associated with adrenal disorders and their management. **Horm Res**, v.56, Suppl. 1, p.19-23, 2001.
- SAVAGE, M. O. et al. Growth in disorders of adrenal hyperfunction. **Horm Res**, v.58, Suppl. 1, p.39-43, 2002.
- SCHWARTZ, R. P. Back to basics: early diagnosis and compliance improve final height outcome in congenital adrenal hyperplasia. **J Pediatr**, v.138, n.1, p.3-5, 2001.
- SILVA, I. N. et al. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. **Arch Dis Child**, v.77, n.3, p.214-218, 1997.
- SILVA, I. N. et al. Growth rate of children with congenital adrenal hyperplasia during treatment with low doses of hydrocortisone. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v.49, n.1, p.120-125, 2005.
- SOLIMAN, A. T. et al. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. **Metabolism**, v.46, n.5, p.513-517, 1997.
- SPEISER, P. W.; WHITE, P. C. Congenital adrenal hyperplasia. **N Engl J Med**, v.349, n.8, p.776-788, 2003.
- STEWART, P. M. The adrenal cortex. In: WILLIAMS, R. H., LARSEN, P. R. **Larsen: Williams Textbook of Endocrinology**. 10.ed. Filadélfia: Elsevier, 2003. p.491-540.
- STIKKELBROECK, N. M. et al. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.8, p.3525-3530, 2003.
- STRICKLAND, A. L.; UNDERWOOD, L. E.; VOINA, S. J. Growth retardation in Cushing's syndrome. **Am J Dis Child**, v.123, p.207-213, 1972.
- TANNER, J. M. **Growth at adolescence**. 2.ed. Oxford: Blackwell, 1962.
- THERRELL, B. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.30, p.15-30, 2001.
- THILEN, A. et al. Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. **Acta Paediatr**, v.84, n.8, p.894-898, 1995.
- TRAKAKIS, E. et al. 21-Hydroxylase deficiency: from molecular genetics to clinical presentation. **J Endocrinol Invest**, v.28, n.2, p.187-192, 2005.
- TUNG, Y. C. et al. Adult height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. **J Formos Med Assoc**, v.104, n.2, p.133-136, 2005.
- URBAN, M. D.; LEE, P. A.; MIGEON, C. J. Adult height and fertility in men with congenital adrenal hyperplasia. **N Engl J Med**, v.299, p.1392-1396, 1978.

VAN DER KAMP, H. J. et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. **Arch Dis Child**, v.87, n.2, p.139-144, 2002.

VAN WYK, J. J. et al. The use of adrenalectomy as a treatment for congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, p.3180-3190, 1996.

VOLKL, T. M. et al. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Pediatrics**, v.117, n.1, p.98-105, 2006.

WHITE, P. C.; NEW, M. I.; DUPONT, B. Congenital adrenal hyperplasia. **N Engl J Med**, v.316, n.24, p.1519-1524, 1987(a).

WHITE, P. C.; NEW, M. I.; DUPONT, B. Congenital adrenal hyperplasia. **N Engl J Med**, v.316, n.25, p.1580-1586, 1987(b).

WHITE, P. C.; SPEISER, P. W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Endocr Rev**, v.21, n.3, p.245-291, 2000. Erratum in: **Endocr Rev**, v.21, n.5, p.550, 2000.

WILSON, R. C. et al. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. **J Clin Endocrinol Metab**, v.80, p.2322-2329, 1995.

YOUNG, M. C.; HUGHES, I. A. Dexamethasone treatment for congenital adrenal hyperplasia. **Arch Dis Child**, v.65, n.3, p.312-314, 1990.

YOUNG, M. C.; RIBEIRO, J.; HUGHES, I. A. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. **Arch Dis Child**, v.64, n.11, p.1554-1558, 1989.

YU, A. C.; GRANT D. B. Adult height in women with early-treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier childhood. **Acta Paediatr**, v.84, n.8, p.899-903, 1995.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

Caso: _____

Nome _____ Registro _____

Data nascimento: ____/____/____ Data 1.^a consulta: ____/____/____

Idade _____ Sexo: () M () F

Estatura: Mãe: _____ Pai: _____ Estatura-alvo: _____ SDS: _____

Peso nascimento: _____ Talhe: _____ Idade gestacional: _____

Pré-natal: _____

Doenças associadas: _____

EXAME FÍSICO (1.^a consulta)

Estatura: _____ SDS: _____

Peso: _____

Genitália: _____

Outros achados: _____

EXAMES INICIAIS

17 OH:		17 KS:	
DHA:		PGT:	
Androstenediona:		Idade óssea:	
Na		Testosterona	
K:		Cortisol:	
17 OHProgest:			
Genitografia:			

DIAGNÓSTICO

HCSR perdedora de sal () HCSR virilizante simples ()

TRATAMENTO

Medicação: _____

Dose: _____

Data início: ____/____/____

APÊNDICE 2
DADOS GERAIS DAS CRIANÇAS

NOME	NASCIMENTO	SEXO	DIAGNÓSTICO	INÍCIO DO TRATAMENTO	IDADE INÍCIO DO TRATAMENTO (meses)
ANS	29/12/1990	F	PS	22/8/1995	1
ARV	16/12/1987	F	PS	22/12/1987	0,2
AL	20/3/1979	F	PS	10/4/1979	0,66
CAB	26/10/1992	F	PS	6/5/1993	6
DR	21/1/1987	F	PS	16/2/1987	0,86
FA	24/7/1978	F	PS	25/1/1981	30
FBSM	11/3/1992	F	PS	17/6/1992	3
FMS	7/4/1981	F	PS	26/5/1981	1,63
FV	28/5/1980	F	PS	2/12/1980	6
JM	26/3/1989	F	PS	5/4/1989	0,33
KBC	10/6/1995	F	PS	24/6/1995	0,46
LJV	15/2/1978	F	PS	17/3/1978	1
MOS	19/8/1975	F	PS	26/9/1975	1
MMS	14/9/1991	F	PS	8/6/1993	20
RP	20/5/1980	F	PS	21/6/1980	1
RP	12/4/1984	F	PS	23/4/1984	0,36
SR	22/7/1987	F	PS	18/8/1987	1
AU	6/5/1975	M	PS	7/7/1975	2
CCA	29/11/1988	F	VS	9/1/1989	1
DAF	14/4/1982	F	VS	1/10/1984	29
EJS	22/9/1976	F	VS	28/2/1985	101
LW	26/7/1967	F	VS	30/9/1978	134
QLS	12/1/1984	F	VS	27/7/1990	78
RW	6/5/1969	F	VS	1/10/1978	112
TNA	24/7/1989	F	VS	1/5/1992	33
VAN	16/4/1980	F	VS	13/7/1984	51
VAG	25/8/1980	F	VS	16/3/1983	31
VL	18/9/1981	F	VS	30/3/1988	78
VMN	20/5/1977	F	VS	6/5/1983	71
VS	1/8/1976	F	VS	23/1/1981	52
VAL	19/11/1986	F	VS	20/3/1987	4
AO	20/9/1984	M	VS	5/10/1988	48
AO	11/6/1988	M	VS	26/9/1995	87
BR	16/8/1986	M	VS	17/10/1991	62
DF	10/7/1991	M	VS	20/3/1996	56
DS	24/3/1984	M	VS	24/9/1990	78
FJDS	31/12/1987	M	VS	21/2/1994	73
JLV	23/12/1989	M	VS	25/8/1999	114
JAR	5/10/1984	M	VS	18/12/1991	86
RK	25/6/1988	M	VS	22/9/1993	62
RLN	8/8/1990	M	VS	24/1/1996	64
WVSV	5/11/1992	M	VS	16/9/1997	57

APÊNDICE 3**TAMANHO DA AMOSTRA POR PERÍODO DE AVALIAÇÃO DO ESCORE Z DA
ESTATURA DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA**

IDADE (anos)	PERDEDORA DE SAL	VIRILIZANTE SIMPLES
1,0	10	2
2,0	15	2
3,0	17	5
4,0	17	5
5,0	18	10
6,0	18	13
7,0	17	17
8,0	17	19
9,0	17	20
10,0	18	21
11,0	17	22
12,0	16	23
13,0	16	24
14,0	14	22
15,0	14	15
16,0	10	12
17,0	5	4
18,0	2	2

ANEXO
TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA