

MARIA CLÁUDIA SCHMITT LOBE

**ESTATURA FINAL DE 31 PACIENTES OPERADOS POR TUMOR DO
CÓRTEX ADRENAL QUANDO CRIANÇAS OU ADOLESCENTES**

**Tese apresentada como requisito parcial à
obtenção do título de Doutor em Pediatria,
área de concentração em Endocrinologia
Pediátrica, pelo Programa de Pós-Graduação
em Saúde da Criança e do Adolescente,
Departamento de Pediatria, Setor de Ciências
da Saúde, Universidade Federal do Paraná.**

Orientador: Prof. Dr. Romolo Sandrini Neto

CURITIBA

2007

Dedico este trabalho à minha família.

Sem eles nada seria possível.

*Ao meu esposo Jorge, que torna tudo possível pelo
nosso amor; acreditando e fazendo-me ver que
todos os nossos sonhos podem ser realizados.*

*Aos meus filhos João, Luísa e Pedro, que me fazem
viver um dia de cada vez.*

*Aos meus pais que acreditam que eu possa realizar
mais coisas do que só viver a vida por viver.*

AGRADECIMENTOS

A autora agradece às pessoas e instituições que colaboraram para que esta tese se concretizasse.

Ao Professor Dr. Romolo Sandrini Neto, orientador desta tese e de minha formação na Endocrinologia Pediátrica. Tenho vivenciado nestes anos sua persistência em ensinar e demonstrar a todos, que aqui estão e estiveram, que a formação médica deve ir muito além do conhecimento. Agradeço a confiança e a possibilidade que me foi dada para poder voltar e concluir um trabalho iniciado com a dissertação do mestrado há muitos anos.

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, que sempre incentivou a todos a acharem o seu caminho e apresentou um caminho infinito de conhecimentos disponíveis e com satisfação; eterna e incansável disponibilidade para ajudar a todos, vem mostrando que com a sua dedicação à Medicina é um exemplo a ser seguido.

Ao Departamento de Pediatria, pela oportunidade de voltar à casa que é a base da minha formação pediátrica. Ao Prof. Dr. Izrail Cat, que sempre representará a busca incansável pela qualidade necessária no atendimento do paciente pediátrico.

À FURB, Faculdade de Medicina de Blumenau, que permitiu o meu afastamento para que eu buscasse a melhora profissional.

À Professora Dr.^a Rosana Marques-Pereira, que esteve ao meu lado durante estes anos, dividindo o seu espaço, sempre disposta a ajudar-me em todos os momentos.

À Professora Dr.^a Margaret C. S Boguszewski, amiga de anos, pelas sugestões, empréstimo do material de informática e auxílio nas revisões bibliográficas.

À Professora Dr.^a Mônica N. L Cat, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo enorme trabalho na realização da análise estatística, pela paciência, pelas sugestões e pelos ensinamentos práticos na avaliação dos resultados da tese.

À Professora Dr.^a Suzana Nesi-França, pelo estímulo constante e exemplo de dedicação às crianças.

À Assistente Social Francisca de Lara, que sabe fazer valer a sua área de atuação sendo indispensável para o atendimento médico adequado e apoio às famílias das crianças com tumor adrenocortical.

Aos médicos residentes, especializando da Endocrinologia Pediátrica e colegas da Pós-Graduação, que vivenciaram ansiedades e conquistas, sabendo que a busca pelo conhecimento vale a pena e deve ser progressiva.

À Neusa, secretária da UEP, que assumiu o lado mãe de todos, procurando resolver tudo e, quando necessário, faz com que todos estejam nos seus lugares. À Vera, Marília, Marli, Lurdes, Dirce, Mariângela, Terezinha e Anita, pela importância do seu trabalho para o funcionamento da Unidade de Endocrinologia Pediátrica.

Às secretárias e funcionários do Departamento de Pediatria, em especial Clara Lara, que muitas vezes apenas escuta, não precisando dar solução para as dificuldades que aparecem pelo caminho dos alunos da Pós-Graduação.

Aos médicos do Centro de Pediatria do Vale do Itajaí (CELP), que durante estes anos supervisionaram meus pacientes nos momentos de minha ausência e acreditaram que a minha vontade de continuar a buscar o conhecimento é necessária e faz parte da minha vida.

À Prof.^a Antônia Schwinden, pela revisão do texto, e à Léia Rachel Castellar, pela editoração do trabalho.

A todas as pessoas que, nestes anos de muitas viagens, estiveram sempre disponíveis para me auxiliarem.

Aos pacientes que permitem a nossa busca pelo conhecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE QUADROS	x
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	xi
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	3
2 REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 TUMOR DO CÓRTEX ADRENAL	4
2.1.1 Incidência	4
2.1.2 Apresentação Clínica e Diagnóstico	6
2.1.3 Estadiamento Tumoral	8
2.1.4 Pesquisa de Mutação no Gene <i>TP53</i>	10
2.1.5 Tratamento	11
2.1.6 Fatores Prognósticos e Sobrevida	12
2.2 CRESCIMENTO	14
2.2.1 Tumor de Supra-Renal e Crescimento	14
2.2.2 Estatura alvo	16
2.2.3 Tendência Secular do Crescimento	17
2.2.4 Previsão de Estatura Final	19
2.2.5 Crescimento Ósseo: Aceleração e Desaceleração	20
2.2.6 Crescimento e Esteróides Sexuais	26
2.2.7 Crescimento e Glicocorticóides	29
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	32
3.1 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA	32
3.1.1 Critérios de Inclusão	32
3.1.2 Critérios de Exclusão	32
3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO	32

3.3	METODOLOGIA.....	33
3.3.1	Característica do Estudo	33
3.3.2	Obtenção dos Dados	33
3.3.2.1	Avaliação antropométrica.....	33
3.3.2.2	Idade óssea	36
3.3.2.3	Desenvolvimento da puberdade.....	36
3.3.2.4	Formas clínicas de apresentação da doença.....	38
3.3.2.5	Pesquisa da mutação R337H no gene <i>TP 53</i>	39
3.3.2.6	Estadiamento do TCA	39
3.3.3	Análise Estatística	39
4	RESULTADOS	41
4.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	41
4.1.1	Local de Nascimento	41
4.1.2	Sexo.....	41
4.1.3	Idade Cronológica no Início dos Sinais e Sintomas, Idade Cronológica no Diagnóstico, Tempo de Doença, Idade Cronológica na Última Avaliação, Tempo de Acompanhamento após a Cirurgia e Idade Cronológica ao Atingir a Estatura Final	42
4.1.4	Forma Clínica de Apresentação da Doença.....	43
4.1.5	Estádio da Doença	44
4.1.6	Lateralidade e Cirurgia	45
4.1.7	Laudo Anátomo-Patológico	45
4.1.8	Pesquisa da Mutação R337H no Gene <i>TP53</i>	47
4.2	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO.....	47
4.2.1	Estatura dos Pais e Estatura Alvo dos Pacientes.....	47
4.2.2	Características Antropométricas no Diagnóstico.....	47
4.2.3	Escore Z da Estatura no Diagnóstico, Escore Z da Previsão de Estatura Final no Diagnóstico e Escore Z da Estatura Alvo	49
4.2.4	Idade Cronológica, Idade Óssea e Idade Estatural dos Pacientes no Momento do Diagnóstico	51
4.3	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NO INÍCIO DA PUBERDADE.....	52

4.3.1	Características dos Pacientes no Início da Puberdade	52
4.3.2	Puberdade Precoce	54
4.4	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO E COM ESTATURA FINAL	55
4.4.1	Características Antropométricas dos Pacientes na Última Avaliação e com Estatura Final.....	55
4.4.2	Escore Z da Estatura Final	56
4.4.3	Relato de Filhos.....	57
4.5	ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA	58
4.5.1	Acompanhamento Ambulatorial dos Pacientes após a Cirurgia.....	58
4.5.2	Correlação entre Idade Cronológica e as Consultas Realizadas no Acompanhamento após a Cirurgia	59
4.5.3	Correlação entre Idade Cronológica e Tempo de Acompanhamento após a Cirurgia	60
4.5.4	Curva de Regressão Simples entre o Escore Z da Estatura e o Tempo de Acompanhamento dos Pacientes após a Cirurgia.....	61
4.5.5	Idade Cronológica, Idade Óssea e Idade Estatural dos Pacientes durante o Acompanhamento após a Cirurgia	62
4.5.6	Escore Z da Previsão de Estatura Final dos Pacientes durante o Acompanhamento após a Cirurgia	63
4.5.7	Diferença entre o Escore Z da Previsão de Estatura Final e o Escore Z da Estatura Alvo dos pacientes durante o Acompanhamento após a Cirurgia	64
4.5.8	Diferença entre o Escore Z da Previsão de Estatura Final e o Escore da Estatura Final durante o Acompanhamento após a Cirurgia.....	65
4.5.9	Escore Z da Estatura e Escore Z da Previsão de Estatura Final durante o Acompanhamento após a Cirurgia	66
4.5.10	Escore Z da Estatura Final e Escore Z da Estatura Alvo de cada Paciente.....	67
5	DISCUSSÃO	68
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	68
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO.....	72
5.3	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NO INÍCIO DA PUBERDADE.....	73

5.4	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO E COM ESTATURA FINAL	75
5.5	ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA	76
6	CONCLUSÕES	80
	REFERÊNCIAS	81
	APÊNDICE 1 - PROTOCOLO PARA OBTENÇÃO DOS DADOS	92
	APÊNDICE 2 - APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO E PUBLICAÇÃO	95
	ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ	98
	ANEXO 2 - GRÁFICOS DE CRESCIMENTO DOS PACIENTES	100
	ANEXO 3 - ESCORE Z DA ESTATURA DOS PACIENTES DURANTE O ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA	132

LISTA DE TABELAS

1	NÚMERO DE PACIENTES POR FAIXA ETÁRIA, CONFORME A IDADE CRONOLÓGICA NO INÍCIO DOS SINAIS E SINTOMAS E IDADE CRONOLÓGICA NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO, DE ACORDO COM O SEXO FEMININO (F) E MASCULINO (M).....	42
2	MEDIDAS DE TENDÊNCIA CENTRAL DA IDADE CRONOLÓGICA NO INÍCIO DOS SINAIS E SINTOMAS, DO TEMPO DE DOENÇA, DA IDADE CRONOLÓGICA NO DIAGNÓSTICO (MEDIANA E MÉDIA), DA IDADE CRONOLÓGICA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO, DO TEMPO DE ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA E DA IDADE CRONOLÓGICA AO ATINGIR A ESTATURA FINAL DE ACORDO COM O SEXO.....	43
3	NÚMERO DE PACIENTES COM O TEMPO DE DOENÇA $\leq 0,5$ ANOS OU $> 0,5$ ANOS E COM AS FORMAS CLÍNICAS VIRILIZANTE E MISTA.....	44
4	FREQÜÊNCIA DE PACIENTES COM O LAUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO DO TUMOR DE ADENOCARCINOMA E ADENOMA DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO TUMORAL.....	46
5	ESTATURA DOS PAIS DOS PACIENTES, ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS, ESTATURA ALVO E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DOS PACIENTES.....	47
6	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS PACIENTES NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO E DE ACORDO COM O SEXO (MEDIANA).....	48
7	ESCORE Z DA ESTATURA NO DIAGNÓSTICO, ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL NO DIAGNÓSTICO E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO.....	49
8	ESCORE Z DA ESTATURA, ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL NO DIAGNÓSTICO E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO, DE ACORDO COM AS FORMAS CLÍNICAS DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA, VIRILIZANTE OU MISTA	50
9	MEDIANA, VALORES MÍNIMO E MÁXIMO DO ESCORE Z DA ESTATURA NO DIAGNÓSTICO DE ACORDO COM A MEDIANA DO TEMPO DE DOENÇA $\leq 0,5$ ANOS OU $> 0,5$ ANOS	50
10	MEDIANA, VALOR MÍNIMO E MÁXIMO DA IDADE CRONOLÓGICA, IDADE ÓSSEA E IDADE ESTATURAL DOS PACIENTES NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO	52
11	MEDIANA, VALOR MÍNIMO E MÁXIMO DA IDADE CRONOLÓGICA, IDADE ÓSSEA E IDADE ESTATURAL DOS PACIENTES DE ACORDO COMO SEXO NO INÍCIO DA PUBERDADE	52
12	ESCORE Z DA ESTATURA E ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL NO INÍCIO DA PUBERDADE E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DE ACORDO COM O SEXO	53
13	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUE TIVERAM PUBERDADE PRECOCE	54
14	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS PACIENTES QUE TIVERAM PUBERDADE PRECOCE.....	55

15	IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO, ESCORE Z DA ESTATURA FINAL, TEMPO DE ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA E IDADE CRONOLÓGICA AO ATINGIR A ESTATURA FINAL.....	55
16	ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E O ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DOS PACIENTES	56
17	ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DOS PACIENTES DE ACORDO COM AS FORMAS CLÍNICAS VIRILIZANTE OU MISTA.....	57
18	MEDIANA, VALORES MÍNIMO E MÁXIMO DO ESCORE Z DA ESTATURA FINAL DOS PACIENTES DE ACORDO COM O TEMPO DE DOENÇA $\leq 0,5$ OU $> 0,5$ ANOS	57

LISTA DE QUADROS

1	CRITÉRIOS DE ESTADIAMENTO DE CRIANÇAS COM TUMOR ADRENOCORTICAL	9
2	ESTÁDIOS DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL DAS MENINAS	37
3	ESTÁDIOS DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL NOS MENINOS	37

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	CAMADAS DA PLACA DE CRESCIMENTO E AÇÃO ESTROGÊNICA NA PLACA DE CRESCIMENTO	21
FIGURA 2	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PROCESSO DE SENESCÊNCIA DA PLACA DE CRESCIMENTO	23
GRÁFICO 1	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O LOCAL DE NASCIMENTO.....	41
GRÁFICO 2	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA.....	43
GRÁFICO 3	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O ESTÁDIO DA DOENÇA.....	44
GRÁFICO 4	DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A CIRURGIA DE RESSECÇÃO DO TUMOR.....	45
GRÁFICO 5	IDADE ÓSSEA E IDADE ESTATURAL DOS PACIENTES DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO	51
GRÁFICO 6	CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE CRONOLÓGICA E AS CONSULTAS REALIZADAS NO ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA.....	59
GRÁFICO 7	CURVA DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE A IDADE CRONOLÓGICA DOS PACIENTES E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA.....	60
GRÁFICO 8	CURVA DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA	61
GRÁFICO 9	MÉDIA DA IDADE CRONOLÓGICA, MÉDIA DA IDADE ESTATURAL E MÉDIA DA IDADE ÓSSEA DOS PACIENTES DURANTE O ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA.....	62
GRÁFICO 10	CURVA DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE O ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL (PEF) E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA	63
GRÁFICO 11	CURVA DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE A DIFERENÇA ENTRE O ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL E O ESCORE Z DA ESTATURA ALVO E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA.....	64
GRÁFICO 12	CURVA DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE A DIFERENÇA ENTRE ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL E ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA.....	65

GRÁFICO 13	CURVA DE ANÁLISE DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA, O ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA	66
GRÁFICO 14	ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DE CADA PACIENTE.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	- <i>Adrenal corticotrophic hormone</i> (Hormônio adrenocorticotrófico)
DDT	- dicloro-fenil-tricloretoano
DOCA	- Deoxicorticosterona
EA	- Estatura Alvo
EF	- Estatura Final
F	- Feminino
G & P	- Greulich - Pyle
IC	- Idade cronológica
IE	- Idade estatural
IGF-1	- <i>Insulin Growth Factor 1</i> (Fator de crescimento insulina-símile 1)
IO	- Idade Óssea
LHRH	- <i>Luteinizante Hormone Releasing Hormone</i> (Hormônio estimulador do hormônio luteinizante)
M	- Masculino
NCHS	- <i>National Center for Health Statistics</i>
NR	- Não realizada
o,p'DDD	- 1,1- dicloro-2- (o-clorofenil)-2-(p-clorofenil)-etano
PEF	- Previsão de estatura final
S-DHEA	- Sulfato de de-hidroepiandrosterona
TCA	- Tumor do córtex adrenal
TP53	- gene de supressão tumoral que codifica a proteína p53
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
Z	- Desvio(s) Padrão
17-(OH) P	- 17-hidroxi-progesterona

RESUMO

Introdução: A exposição crônica aos esteróides sexuais nos pacientes com puberdade precoce e hiperplasia congênita de supra-renal durante a fase de crescimento, acelera a maturação esquelética e compromete a estatura final (EF). **Objetivo:** avaliar a EF de crianças e adolescentes que apresentaram virilização (V) associada ou não à síndrome de Cushing (SC) devido a tumor do córtex adrenal (TCA) e comparar com a estatura alvo (EA). **Pacientes e métodos:** Foram revisados 31 pacientes (23 do sexo feminino e 8 do masculino, 0 a 14 anos ao diagnóstico), livres de doença que atingiram a EF. Ao diagnóstico foram avaliados os seguintes parâmetros: idade cronológica (IC), tempo de doença (TD), forma clínica de apresentação da doença [virilizante (V), SC, forma mista (M: V mais SC), forma não funcionante], estadiamento tumoral, escore Z da estatura, idade óssea (IO), idade estatural (IE), escore Z da previsão de estatura final (PEF), que foi possível em 10 pacientes, e escore Z da EA. Após a remoção do tumor foram avaliados o escore Z da estatura e escore Z da PEF até a EF. **Resultados:** IC (mediana, máximo e mínimo) ao diagnóstico e na última avaliação foi 3,25 anos (0,01 – 14,0) e 17,15 anos (12,2 – 29,3); TD foi de 0,5 anos (0,0 – 2,75) e não variou de acordo com a forma clínica. Noventa e quatro por cento dos pacientes tiveram a forma V isoladamente ou associada à SC. Cinco crianças desenvolveram puberdade precoce central (PPC) durante o acompanhamento. Ao diagnóstico, a IO (mediana, mínimo e máximo) dos pacientes era de 5,50 anos (1,0 – 13,5), IE (mediana, mínimo e máximo) de 4,05 anos (0,0 – 13,7) enquanto a IC de 3,25 anos (0,01 – 14,0), com um valor de $p < 0,01$. Em 11 pacientes (6 V, 5 M), a IO estava compatível com a IC. A IO não estava disponível em 5 pacientes. Em 15 pacientes (9 V, 6 M) a IO estava 2,5 anos (1,17 – 8,51) mais avançada do que a IC e persistiu avançada por até 2 anos após a remoção completa do tumor. O escore Z da estatura ao diagnóstico variou de -3,70 a 4,0; o escore Z da PEF, ao diagnóstico, apresentou diferença significativa quando comparado com o escore Z da EA (-3,91 vs -0,90; $p = 0,005$); entretanto, o escore Z da EF não mostrou diferença significativa quando comparado com o escore Z da EA (-0,6 vs -0,9, $p = 0,21$). O escore Z da EF em 2 pacientes que tiveram PPC, foi $>1,3$ desvio padrão abaixo do escore Z da EA. **Conclusão:** nesta amostra, o excesso de androgênios, nos pacientes que tiveram TCA, a EF não foi comprometida, exceto em 2 pacientes que tiveram PPC.

Palavras-chave: Tumor do córtex adrenal; idade óssea; estatura alvo; estatura final.

ABSTRACT

Introduction: chronic exposure to sex steroids as in true precocious puberty and congenital adrenal hyperplasia, during growth phases, accelerates skeletal maturation and compromise final height (FH). **Objectives:** to evaluate FH of children and adolescents who exhibited virilizing syndrome (VS) with or without Cushing syndrome (CS) due to adrenocortical tumor (ACT) and to compare with target height (TH). **Patients and Methods:** files of 31 disease free patients (23 females and 8 males, 0 – 14 y, at diagnosis), who attained FH, were carefully revised. At diagnosis, the following parameters were obtained: chronological age (CA), time of disease (TD), clinical syndromes [(VS, CS, mixed syndrome (MS, VS plus CS), non-endocrine syndrome], tumor staging, height-SDS (H-SDS), bone age (BA), height age (HA), predicted adult height-SDS (PAH-SDS) of 10 patients and TH-SDS; after tumor excision serial H-SDS, and PAH-SDS were obtained as well until FH. **Results:** CA (median, maximum and minimum) at diagnosis and on last evaluation were 3.25 y (0.01 – 14.0) and 17.15 y (12.2 – 29.3); TD was 0.5 y (0.0 – 2.75) and did not differ in relation to clinical syndrome. Ninety four percent had VS alone or in combination with CS. Five children developed central precocious puberty (CPP) during follow-up. At diagnosis, BA (median, minimum and maximum) was 5.50 y (1.0 – 13.5), HA (median, maximum and minimum) was 4.05 y (0.0 – 13.7) while CA was 3.25 y (0.01 and 14.0), with a $p < 0.01$. In 11 patients (6 VS, 5 MS), BA was compatible with CA. BA was not available in 5 patients. In 15 patients (9 VS, 6 MS) BA was 2.5 y (1.17 – 8.51) greater than CA and persisted as such for 2 years after complete tumor removal. H-SDS at diagnosis varied widely, from -3.70 to 4.0; PAH-SDS, was significantly smaller than TH-SDS (-3.91 vs -0.90; $p = 0.005$); however, FH-SDS was not significantly different of TH-SDS (-0.6 vs -0.9; $p = 0.21$). FH-SDS of 2 patients who had CPP were >1.3 SD below TH-SDS. **Conclusions:** in this casuistic, excess of androgens produced by ACT, FH was not compromised, save in 2 children who exhibited CPP.

Key words: Adrenocortical tumor; bone age; target height; final height.

1 INTRODUÇÃO

O tumor do córtex adrenal (TCA) é pouco freqüente na faixa etária pediátrica (HAYLES et al., 1966; STEWART, JONES e JOLLEYS, 1974; PARKIN et al., 1988; BERNSTEIN e GURNEY, 1999).

A incidência anual é de 0,2 a 0,4 casos por milhão de habitantes menores de 15 anos (BIRCH e BLAIR, 1988; DRUT, HERNANDEZ e POLLONO, 1990; BERNSTEIN e GURNEY, 1999). As regiões Sul e Sudeste do Brasil concentram a maior incidência mundial deste tipo de tumor na infância (MARIGO, MULLER e DAVIES, 1969; SANDRINI, RIBEIRO e DeLACERDA, 1997; MICHALKIEWICZ et al., 2004; PIANOVSKI et al., 2006).

Mais de dois terços dos TCA manifestam-se até os 5 anos de idade (McWHIRTER, STILLER e LENNOX, 1989; RIBEIRO et al., 1990; WOOTEN e KING, 1993; MARQUES-PEREIRA et al., 2004), sendo mais freqüente em meninas do que em meninos (HAYLES et al., 1966; RIBEIRO et al., 1990; MARQUES-PEREIRA et al., 2004; SBRAGIA et al., 2005).

Na faixa etária pediátrica 95% dos TCA são hormonalmente ativos e a clínica de virilização, com ou sem sinais de síndrome de Cushing, é predominante (HAYLES et al., 1966; RIBEIRO et al., 1990).

O crescimento das crianças que apresentam doenças que cursam com excesso de esteróides sexuais e(ou) glicocorticóides freqüentemente está comprometido (SAVAGE et al., 2002).

Os fenômenos que ocorrem com o crescimento e a estatura final das crianças após adrenalectomia devido ao TCA pouco conhecidos.

Prader, Tanner e Von Harnack, em 1963, relataram a aceleração do crescimento que ocorreu após adrenalectomia devida ao TCA em uma criança com manifestações clínicas de síndrome de Cushing. O excesso de cortisol retardou o crescimento e a idade óssea durante o período de doença, que foi dos 6 meses até 4 anos de idade, quando foi realizada adrenalectomia; após a cirurgia, a velocidade de crescimento manteve-se acelerada por até dois anos e a idade óssea estava

compatível com a idade cronológica 1 ano e 6 meses após a cirurgia. Essa aceleração do crescimento observada após adrenalectomia foi um dos exemplos da aceleração compensatória do crescimento definida por Prader, Tanner e Von Harnack em 1963, como *catch-up*.

Em 1988, Domenice et al. realizaram o acompanhamento do crescimento de seis crianças com TCA virilizante após adrenalectomia. Os autores não observaram desaceleração do crescimento após adrenalectomia em cinco de seis crianças; o período de acompanhamento foi de quatro anos e nenhum paciente apresentou recidiva tumoral. Os autores concluíram que não haveria associação necessária entre a manutenção da aceleração da velocidade de crescimento após a cirurgia de TCA e uma recidiva tumoral.

Em 1991, Hauffa et al. analisaram o crescimento de 10 crianças operadas por TCA; os sinais de excesso de androgênios estavam presentes em todos os pacientes e em cinco havia concomitantemente sinais de excesso de glicocorticóide. Os autores concluíram que, quando presentes num mesmo paciente, o efeito promotor do crescimento devido ao excesso de androgênios predomina sobre o efeito bloqueador do crescimento decorrente do excesso de glicocorticóide.

Salt, Savage e Grant, em 1992, avaliaram o crescimento de nove meninas operadas por adenoma virilizante de supra-renal. Os autores descreveram que a estatura final em duas pacientes estava bem acima do que seria esperado devido ao avanço da idade óssea no momento do diagnóstico.

Schmitt-Lobe et al., em 1995, relataram o acompanhamento do crescimento de 26 crianças operadas por TCA com diferentes formas de apresentação clínica e mostraram que a estatura final poderia estar dentro do alvo familiar, apesar do importante avanço da idade óssea no momento do diagnóstico.

Em 2003, Valerio et al. demonstraram que a estatura final de um paciente operado por TCA virilizante aos 4,3 anos estava compatível com a sua estatura alvo.

Dada a elevada incidência de TCA no Paraná e estados vizinhos, a Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná tem a maior casuística mundial deste tumor em pacientes abaixo

de 19 anos; no período entre 1966 a 2005, 137 crianças com TCA foram avaliadas no serviço (MARQUES-PEREIRA et al., 2006). Devido ao número de pacientes operados por TCA atendidos na UEP e poucos relatos sobre o crescimento desses pacientes, realizou-se um estudo longitudinal retrospectivo do crescimento daqueles pacientes que atingiram a estatura final.

1.1 OBJETIVOS

1. Avaliar a estatura final de pacientes que foram operados por TCA até os 14 anos de idade e comparar com a estatura alvo.
2. Avaliar a evolução do crescimento e desenvolvimento destes pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TUMOR DO CÓRTEX ADRENAL

2.1.1 Incidência

O TCA é doença maligna pouco comum na infância (HAYLES et al., 1966; STEWART, JONES e JOLLEYS, 1974; PARKIN et al., 1988; BERNSTEIN e GURNEY, 1999). Os estudos populacionais referem uma incidência anual de 0,2 a 0,4 casos por milhão de indivíduos com menos de 15 anos (PARKIN et al., 1988; BIRCH e BLAIR, 1988; DRUT, HERNANDEZ e POLLONO, 1990; MILLER, YOUNG e NOVAKOVIC, 1995; BERNSTEIN e GURNEY, 1999; DESANDES et al., 2004).

As regiões Sul e Sudeste do Brasil concentram a maior frequência de TCA na faixa etária pediátrica (MARIGO, MULLER e DAVIES, 1969; SANDRINI, RIBEIRO e DeLACERDA, 1997; WAJCHENBERG et al., 2000; MICHALKIEWICZ et al.; 2004; PIANOVSKI et al.; 2006).

Marigo, Muller e Davies, em 1969, foram os primeiros a identificar a alta incidência de TCA na Região Sudeste do Brasil. Os autores relataram que, no período de 15 anos, 2,9% dos tumores sólidos das crianças atendidas na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo eram TCA (12 casos). Esta alta incidência foi considerada como um fenômeno local quando comparada com os registros do Hospital *Sick Children* de Londres que no período de 40 anos referiu 16 casos de TCA de um total de 2.000 tumores sólidos na infância (0,8%).

Sandrini, Ribeiro e DeLacerda, em 1997, estimaram uma incidência de TCA em crianças com menos de 15 anos de 3,4-4,2 casos /1.000.000 de crianças no Estado do Paraná. Os autores avaliaram 73 crianças com TCA atendidas na UEP, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de 1966 à 1996.

Em 2004, Michalkiewicz et al. relataram que 79,5% dos pacientes cadastrados no Registro Internacional de Tumor Adrenocortical eram procedentes das regiões

Sul e Sudeste do Brasil, 13% dos Estados Unidos e 7,5% eram pacientes de outros nove países.

Pianovski et al., em 2006, reavaliaram a taxa de mortalidade relativa ao TCA em Curitiba e região metropolitana e estimaram uma incidência anual de TCA de 2,9-4,2 casos/1.000.000 de crianças menores de 15 anos.

O TCA pode ocorrer em qualquer faixa etária; Hayles et al., em 1966, descreveram casos de TCA em toda faixa etária pediátrica exceto em recém-nascidos. Em 1976, Artigas et al. e Saracco et al., em 1988, descreveram pacientes com TCA congênito e, em 1990, Ribeiro et al. também descreveram a ocorrência de TCA congênito.

McWhirter, Stiller e Lennox, em 1989, relataram uma frequência maior de TCA abaixo de 4 anos de idade. Ribeiro et al., em 1990, relataram também a ocorrência maior de TCA em crianças com a idade inferior a 4 anos.

Em 1993, Wooten e King referiram um comportamento bimodal quanto à frequência de aparecimento, com um primeiro pico de aparecimento antes dos 5 anos e um segundo entre a quarta e quinta décadas de vida. Wajchenberg et al., em 2000, avaliaram 47 pacientes com TCA e encontraram também maior incidência abaixo dos 10 anos e na quarta década de vida.

Quando se analisa apenas a faixa etária pediátrica, parece haver um segundo e menor pico de incidência na adolescência (RIBEIRO et al., 1990; SANDRINI, 1993; WIENEKE, THOMPSON e HEFFESS, 2003; MARQUES-PEREIRA et al., 2004).

Marques-Pereira et al., em 2004, avaliaram 125 pacientes pediátricos com TCA e encontraram uma mediana da idade cronológica ao diagnóstico de 3,2 anos, 66,4% dos pacientes tinham idade cronológica entre 0 e 4 anos, sendo três casos de tumores congênitos; 28,7% entre 4-12 anos e 4,9% tinham mais que 13 anos de idade.

Em relação à frequência por sexo, vários autores citam um predomínio no sexo feminino (HAYLEY et al., 1966; NEBLETT, FREXES-STEED e SCOTT, 1987; RIBEIRO et al., 1990; MENDONÇA et al., 1995; WAJCHENBERG et al., 2000; WIENECKE, THOMPSON e HEFFESS, 2003; SBRAGIA et al., 2005; MARQUES-PEREIRA et al., 2006).

2.1.2 Apresentação Clínica e Diagnóstico

Na faixa etária pediátrica, 95% dos tumores adrenocorticais são hormonalmente ativos e os sinais de virilização, associados ou não aos sinais de síndrome de Cushing, são os mais encontrados (HAYLES et al., 1966; RIBEIRO et al., 1990; MENDONÇA et al., 1995).

Em 2000, Liou e Kay apresentaram uma revisão sobre as descrições de TCA na infância publicadas até então; os tumores adrenais foram descritos como funcionantes em 81 a 100% dos pacientes. Em 2004, Michalkiewicz et al. referiram que 89,8% dos pacientes cadastrados no Registro Internacional de TCA Pediátrico apresentavam manifestações clínicas de excesso hormonal.

Os sinais clínicos característicos do excesso de androgênios encontrados nos pacientes foram os seguintes: pubarca precoce, hirsutismo, hipertrofia de clitóris ou aumento peniano, voz grave, acne e crescimento acelerado (HAYLES et al., 1966; SANDRINI, RIBEIRO e DeLACERDA, 1997). As manifestações clínicas de excesso isolado de glicocorticóide são menos comuns; os pacientes com TCA com manifestações clínicas de síndrome de Cushing podem apresentar: fácies de “lua cheia”, giba, ganho excessivo de peso, distribuição centrípeta da gordura corporal, pletora, hipertensão arterial e retardo do crescimento (GILBERT e CLEVELAND, 1970; RIBEIRO, et al., 1990).

Sandrini, Ribeiro e DeLacerda, em 1997, relataram que em alguns pacientes com manifestações clínicas de excesso de androgênios havia hipertensão arterial, sem haver aumento de glicocorticóides.

Kater et al., em 1989, relataram que, apesar de a aldosterona ser o hormônio mineralocorticóide que apresenta efeito hipertensivo mais potente, outros hormônios mineralocorticóides também apresentam efeito hipertensivo como: deoxicorticosterona (DOCA), corticosterona, 18-hidroxideoxicorticosterona e 18-hidroxicorticosterona. Os autores avaliaram seis pacientes com TCA e bioquímica de hipercortisolismo; nesses pacientes os níveis de deoxicorticosterona (DOCA) e corticosterona estavam extremamente elevados, o nível de 18-hidroxideoxicorticosterona era normal, mas

tanto a 18-hidroxicorticosterona quanto a aldosterona estavam suprimidas. Esses achados poderiam representar uma ação intra-adrenal do cortisol na função da zona glomerulosa e indicariam a necessidade de dosar os precursores da aldosterona nos pacientes com hipertensão e TCA.

Marques-Pereira et al., em 2004, encontraram hipertensão arterial em 56% dos pacientes avaliados nas diferentes formas clínicas de TCA. Michalkiewicz et al., em 2004, consideraram que a hipertensão arterial encontrada nos pacientes que não foram caracterizados com a forma clínica de síndrome de Cushing possa ser devida à compressão da artéria renal pelo TCA ou ainda pela secreção aumentada de esteróides adrenais não mensurados.

Os pacientes com manifestações clínicas de excesso de androgênios e glicocorticóides são considerados com forma mista (RIBEIRO et al., 1990).

Ribeiro et al., em 1990, verificaram que os sinais clínicos de síndrome de Cushing nos pacientes com TCA podem estar mascarados pela excessiva virilização. Schmitt-Lobe, em 1994, e Balakumar, Perry e Savage, em 1997, descreveram que, quando presentes em um mesmo paciente, os efeitos do excesso de androgênios sobre o crescimento habitualmente predominavam sobre o efeito bloqueador do crescimento em função do excesso de glicocorticóides.

Os TCA que se manifestam com sinais de feminização e os sem manifestações clínicas são pouco freqüentes na faixa etária pediátrica (NEBLETT, FREXES-STEED e SCOTT, 1987; MARQUES-PEREIRA et al., 2004). Michalkiewicz et al., em 2004, relataram que 10,2% dos pacientes cadastrados no Registro Internacional de TCA Pediátrico apresentavam a forma não-funcionante.

A investigação laboratorial permite a confirmação da forma clínica de apresentação do tumor. As dosagens séricas de testosterona, androstenediona, sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA), 17-OH progesterona (17- OH-P), 11-desoxicortisol, ritmo de cortisol, ACTH, teste de supressão com dexametasona, renina, aldosterona, desoxicorticosterona e corticosterona, além do cortisol urinário livre, devem ser realizadas para melhor caracterização da forma clínica e do acompanhamento da

evolução do paciente (KATER et al., 1989; SANDRINI, RIBEIRO e DeLACERDA, 1997; MARQUES-PEREIRA et al., 2004).

Sandrini, Ribeiro e DeLacerda, em 1997, relataram que 90% dos pacientes com tumor adrenocortical apresentavam elevação dos níveis de S-DHEA sugerindo que este esteróide adrenal teria valor como marcador tumoral. Mantero e Arnaldi, em 1999, citaram que o S-DHEA freqüentemente está elevado nos pacientes com diagnóstico clínico de TCA virilizante.

A tomografia ou ressonância magnética de supra-renal são os exames de imagem que localizam o tumor, auxiliam o cirurgião quanto à abordagem cirúrgica e podem detectar a presença de metástases; como o pulmão e o abdome são os locais mais comuns para aparecimento de metástases, a tomografia computadorizada de tórax e abdome é recomendada na investigação inicial (RIBEIRO e FIGUEIREDO, 2004). Os mesmos autores comentaram ainda que o ultra-som abdominal ou a ressonância magnética de abdome podem complementar a tomografia quando houver compressão ou trombo em veia cava inferior.

Também em 2004, Marques-Pereira et al. referiram que a sensibilidade da ecografia para detectar um tumor pequeno estaria relacionada ao poder de resolução do aparelho utilizado e à experiência do examinador; logo, a tomografia ou ressonância seriam os melhores exames de imagem quando forem possíveis de ser realizados.

2.1.3 Estadiamento Tumoral

A necessidade de definição de fatores prognósticos tem sido discutida por vários autores (SANDRINI, RIBEIRO, DeLACERDA, 1997; McDONNELL e ZACHARIN, 2003; SREDNI et al., 2003; MICHALKIEWICZ et al., 2004; RIBEIRO e FIGUEIREDO, 2004; SBAGIA et al.; 2005).

O critério de estadiamento tumoral proposto por MacFarlane em 1958, foi desenvolvido para adultos com TCA e está baseado no tamanho tumoral, envolvimento

de linfonodos e doença metastática; inicialmente foi também utilizado para a faixa etária pediátrica (SANDRINI et al., 1993).

Baseado no tamanho do tumor, na ressecabilidade e níveis hormonais, em 1993, Sandrini et al. propuseram o estadiamento tumoral para crianças com TCA. Os critérios de estadiamento proposto por Sandrini et al., em 1993, poderiam ser usados como fator preditivo de evolução para os pacientes classificados no estágio I e IV; Sandrini, Ribeiro e DeLacerda, em 1997, avaliaram 58 crianças operadas por TCA e correlacionaram o estadiamento tumoral com a sobrevida dos pacientes; os autores relataram que 90% dos pacientes classificados como estágio I apresentaram sobrevida de 1,4-13,7 anos, mas, nenhum paciente no estágio IV havia sobrevivido.

Em 2004, Michalkiewicz et al. propuseram que a presença de trombos e a ruptura do tumor durante a cirurgia fossem acrescentadas ao estadiamento proposto por Sandrini et al.(1993) (quadro 1).

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE ESTADIAMENTO DE CRIANÇAS COM TUMOR ADRENOCORTICAL

ESTADIO	DESCRIÇÃO
I	Tumor totalmente ressecado com imagens negativas, peso \leq 200g, ausência de metástases.
II	Tumor completamente ressecado com imagens negativas, peso $>$ 200g, e ausência de metástases.
III	Presença de tumor residual (ou ruptura tumoral na cirurgia), presença de trombos ou tumor inoperável
IV	Metástases à distância ao diagnóstico

FONTE: Proposto por Sandrini et al. (1993) e modificado por Michalkiewicz et al., 2004

Marques-Pereira et al., em 2004, analisaram a sobrevida de 125 pacientes com TCA, de acordo com o estadiamento de Sandrini et al. (1993), modificado por Michalkiewicz et al. (2004), representada pelo Gráfico de Kaplan-Meier. Nesse estudo, dos 31 pacientes que foram a óbito, quatro eram do estágio I. A causa do óbito destes quatro pacientes foram as seguintes: encefalopatia hipertensiva em um paciente, glioma como segundo tumor num segundo paciente, e dois pacientes apresentaram recidivas locais e metástases pulmonares (dados não publicados, MARQUES-PEREIRA,

2007); os demais pacientes que foram a óbito estavam no estágio II, III ou IV. Os autores concluíram que o estadiamento do TCA, proposto por Sandrini et al. (1993), e modificado por Michalkiewicz et al. (2004), mostrou associação significativa com a sobrevida (MARQUES-PEREIRA et al., 2004).

2.1.4 Pesquisa de Mutação no Gene *TP53*

A ocorrência de TCA na síndrome de Li-Fraumeni, que se caracteriza pela ocorrência de vários tipos de tumores na mesma família, e a incidência aumentada de TCA nos pacientes com síndrome de Beckwith-Wiedeman foram fatores que indicaram a possibilidade de haver uma base genética para o surgimento de TCA (MEDEIROS e WEISS, 1992).

O gene de supressão tumoral *TP53* é um dos genes mais freqüentemente associado com a tumorigênese em humanos (LEVINE, MOMAND e FINLAY, 1991; LIOU e KAY, 2000). O gene de supressão tumoral *TP53* está localizado no braço curto do cromossomo 17 e codifica uma proteína, p53, que está envolvida no controle da proliferação celular, apoptose, reparo do DNA e angiogênese (LEVINE, MOMAND e FINLAY, 1991).

Em 1999, Sandrini descreveu a presença da mutação R337H no exon 10 do gene *TP53* em 29 crianças com TCA avaliadas; nesta posição ocorreu substituição dos aminoácidos arginina por histidina (R337H).

Em 2001, Ribeiro et al. identificaram essa mesma mutação em 35 de 36 crianças com TCA. Latronico et al., em 2001, identificaram essa mesma mutação em 77% das crianças e 13,5% dos adultos com TCA avaliados. Segundo os autores, a presença dessa mutação foi correlacionada com um prognóstico ruim na maioria dos adultos, mas não houve correlação com o prognóstico na faixa etária pediátrica.

Sredni et al., em 2003, comentaram que permanecia uma incógnita a predição do comportamento clínico dos TCA na infância pela presença da mutação do *TP53*.

Em 2005, Sandrini et al. correlacionaram a presença da mutação R337H no gene *TP53* com o prognóstico em 21 crianças e 5 adultos com TCA e concluíram que, para as crianças, a presença desta mutação não estava correlacionada com um pior prognóstico.

2.1.5 Tratamento

Quanto ao tratamento de pacientes com TCA, a cirurgia de ressecção tumoral completa é o único tratamento que pode ser curativo (WAJCHENBERG et al., 2000; McDONNELL e ZACHARIN, 2003; MICHALKIEWICZ et al., 2004; SBRAGIA et al., 2005).

A adrenalectomia está indicada em todos os pacientes, sendo recomendado o preparo do paciente com reposição de hidrocortisona durante a cirurgia e no pós-operatório até a recuperação da supra-renal contra-lateral com normalização dos níveis de cortisol (NEBLETT, FREXES-STEED e SCOTT, 1987).

O uso de Mitotane (o,p'DDD: 1,1- dicloro-2- (O-clorofenil)-2-(p-clorofenil)-etano), derivado do inseticida DDT, que produz necrose adrenocortical, inicialmente utilizado em adultos, tem sido feito na faixa etária pediátrica (SANDRINI, RIBEIRO e DeLACERDA, 1997).

Neblett, Frexes-Steed e Scott (1987) avaliaram o uso de o, p'DDD em pacientes com TCA e idade inferior a 16 anos e concluíram que os resultados não indicam que haja algum benefício significativo. Luton et al., em 1990, avaliaram 105 pacientes, adultos e crianças com TCA; em 59 pacientes foi utilizado o,p'DDD além da cirurgia, em oito pacientes foi observada regressão tumoral transitória. Os autores concluíram que o uso desta medicação como terapia adjuvante, além da cirurgia, pode contribuir para controlar os sintomas endócrinos, mas estes benefícios são transitórios.

Vários esquemas quimioterápicos e protocolos estão sendo utilizados na tentativa de melhorar a sobrevida ou mesmo curar as crianças com TCA que apresentam recidiva tumoral ou metástases à distância; o uso de quimioterapia adjuvante para o tratamento de TCA na infância, embora controverso, é indicado para pacientes na UEP

nos estádios III e IV proposto por Sandrini et al. (1993), modificado por Michalkiewicz et al. (2004) (MARQUES-PEREIRA et al., 2006).

Marques-Pereira et al., em 2005, relataram a ocorrência de remissão completa em cinco pacientes que apresentavam lesões metastáticas e que desapareceram durante o tratamento quimioterápico. O período de acompanhamento foi de 6 a 20 meses; os autores utilizaram o esquema quimioterápico modificado de Berruti et al. (1998). Atualmente apenas um paciente está vivo sem quimioterapia e livre de doença (dados não publicados, MARQUES-PEREIRA, 2007).

Apesar dos relatos de melhora dos pacientes que apresentavam metástases e necessitaram de quimioterapia, ainda são necessários mais estudos que definam qual é o melhor esquema quimioterápico, levando em consideração a qualidade de sobrevida do paciente (MARQUES-PEREIRA et al., 2006).

2.1.6 Fatores Prognósticos e Sobrevida

Em 1966, Hayles et al. atribuíram à sobrevida dos pacientes operados por TCA ao adequado procedimento cirúrgico e à terapia de reposição de esteróides adrenais.

Neblett, Frexes-Steed e Scott, em 1987, citaram que o peso do tumor acima de 500g seria um fator fortemente sugestivo para indicar um comportamento agressivo do tumor. A recorrência do tumor ou o aparecimento de metástases, segundo os mesmos autores, aconteceria nos dois primeiros anos após a cirurgia, e as metástases seriam localizadas mais freqüentemente no fígado, pulmão, linfonodos e abdome; segundo essa mesma revisão, a presença de adenoma indicaria uma evolução benigna.

Sabbaga et al., em 1993, analisaram 78 crianças com TCA e concluíram que a idade inferior a 2 anos, diagnóstico precoce e a ressecção completa do tumor foram os fatores correlacionados com uma melhor sobrevida.

Em 1997, Sandrini, Ribeiro e DeLacerda correlacionaram o estadiamento proposto por Sandrini et al. (1993), com a sobrevida. Os autores avaliaram 58 crianças

com TCA acompanhadas em uma mesma instituição e concluíram que somente o tamanho do tumor estava associado com a sobrevida livre de doença.

Em 1990, Ribeiro et al. citaram que apesar de os achados anátomo-patológicos diferenciarem adenoma de adenocarcinoma, a caracterização anátomo-patológica não seria o melhor fator para determinar prognóstico de evolução clínica. Mendonça et al., em 1995, analisaram 20 adultos e 18 crianças com TCA e concluíram que o padrão histológico do tumor na faixa etária pediátrica, de acordo com os critérios de Weiss, não indicaria uma evolução benigna ou maligna. Contudo, Marques-Pereira et al., em 2004, comentaram que na análise de 125 pacientes pediátricos com TCA os pacientes nos quais o tumor foi caracterizado como sendo adenoma estavam vivos e sem sinais de recidiva tumoral.

Wajchenberg et al., em 2000, relataram que as características anátomo-patológicas poderiam ser utilizadas como fator indicador de evolução clínica apenas para os pacientes adultos, mas não para as crianças com TCA. A falta de correlação entre anatomia patológica e o prognóstico na faixa etária pediátrica também é citada por vários outros autores (MENDONÇA et al., 1995; SANDRINI, RIBEIRO e DeLACERDA, 1997; WIENEKE, THOMPSON e HEFFESS, 2003).

Michalkiewicz et al., em 2004, baseados na análise de 254 pacientes cadastrados no Registro Internacional de Tumor Adrenocortical, concluíram que a sobrevida livre de doença estava correlacionada com o estágio I, apresentação clínica do tumor apenas como virilizante e idade inferior a 4 anos. Os autores referiram, ainda, que uma pior sobrevida esteve correlacionada com uma excisão incompleta do tumor, ruptura da cápsula durante a cirurgia e presença de trombos intravenosos, por isso modificaram o estadiamento do TCA e consideraram que os pacientes com estes achados pertenciam ao estágio III.

2.2 CRESCIMENTO

2.2.1 Tumor de Supra-Renal e Crescimento

As crianças com TCA freqüentemente manifestam distúrbios de crescimento ao diagnóstico (HAYLES et al., 1966).

Dada a reduzida incidência de TCA na infância, são poucos os relatos sobre a evolução do crescimento e a estatura final destes pacientes.

Prader, Tanner e Von Harnack (1963) relataram o acompanhamento do crescimento após adrenalectomia devido ao TCA em uma criança com manifestações clínicas de síndrome de Cushing. A paciente apresentou retardo do crescimento e da idade óssea dos 6 meses até os 4 anos de idade; após a cirurgia houve aceleração tanto da velocidade de crescimento quanto da idade óssea (PRADER, TANNER e VON HARNACK, 1963). Essa aceleração do crescimento ocorrida após adrenalectomia na paciente com manifestações clínicas de síndrome de Cushing em função do TCA, foi um dos exemplos utilizados pelos autores para caracterizar a retomada do crescimento definida como *catch-up* (PRADER, TANNER e VON HARNACK, 1963).

Domenice et al., em 1988, relataram o acompanhamento do crescimento após adrenalectomia devido ao TCA em seis crianças que apresentavam a forma clínica virilizante, sem recidiva tumoral durante quatro anos. Os autores não observaram desaceleração do crescimento após adrenalectomia em cinco crianças avaliadas; apenas um paciente apresentou discreta redução do desvio padrão da estatura. Com esses dados, Domenice et al. (1988) concluíram que a manutenção da velocidade de crescimento acelerada após a cirurgia de TCA virilizante não estava necessariamente associada à recidiva tumoral.

Hauffa et al., em 1991, acompanharam o crescimento de sete crianças operadas por TCA; os sinais clínicos de virilização estavam presentes em todos os pacientes; excesso de glicocorticóide estava presente em cinco pacientes e uma criança apresentou excesso de estrogênios. Segundo os autores, o crescimento continuou

acelerado após adrenalectomia em dois pacientes que apresentaram metástases; a desaceleração do crescimento no pós-operatório ocorreu em cinco pacientes considerados com remoção completa do tumor. Hauffa et al., em 1991, além de concluírem que os efeitos do excesso de androgênios sobre o crescimento predominaram sobre o efeito bloqueador do crescimento devido ao excesso de glicocorticóide quando presentes no mesmo paciente, concluíram também que a desaceleração do crescimento, ocorrida nos pacientes após remoção completa do tumor, seria um evento compensatório para que a estatura retornasse ao seu canal de crescimento pré-determinado, sendo considerado *catch-down* do crescimento.

O termo *catch-down* será utilizado a partir deste momento significando desaceleração do crescimento e *catch-up* significando aceleração do crescimento.

Em 1992, Salt, Savage e Grant relataram dois diferentes padrões de crescimento após adrenalectomia em nove meninas operadas por TCA com seguimento de 2,5 a 20 anos. Os autores observaram que em cinco pacientes o crescimento continuou acelerado por até 18 meses após a cirurgia normalizando a velocidade de crescimento após esse período; nas demais, a velocidade de crescimento foi normal para a idade cronológica logo após a cirurgia. A idade óssea, que estava avançada em mais de um ano em quatro pacientes, diminuiu a velocidade de progressão após a cirurgia em três pacientes, sendo que uma paciente evoluiu para puberdade precoce. Salt, Savage e Grant (1992) concluíram que o prognóstico da estatura final em meninas operadas por TCA virilizante pode ser bom apesar do avanço inicial da idade óssea.

Em 1994, Schmitt-Lobe relatou o acompanhamento do crescimento de 26 crianças (18 meninas e 8 meninos) operadas por TCA. A mediana da idade cronológica ao diagnóstico era de 3,16 anos (0,01-13,41 anos). Vinte e três pacientes apresentavam clínica de virilização e em 10 pacientes havia também excesso de glicocorticóide; dois pacientes foram caracterizados com a forma não-funcionante e um apresentou sinais de síndrome de Cushing isoladamente. O tempo de acompanhamento dos pacientes foi de 1,5 a 13 anos, sem recidiva tumoral. Os pacientes apresentavam, ao diagnóstico, aumento do desvio padrão da estatura e da idade óssea nas formas

clínicas virilizante e mista; a previsão de estatura final no diagnóstico estava abaixo da estatura alvo. No primeiro ano após a cirurgia houve um aumento ainda maior da estatura e da idade óssea e após esse período ocorreu desaceleração mais intensa da idade óssea do que da estatura; na última avaliação, a idade cronológica dos pacientes era de 9,39 anos (3,34-16,10) e não havia diferença significativa entre a previsão de estatura final e a estatura alvo. Com esses dados, foi concluído que devido à lentificação na progressão da idade óssea ocorrida nos pacientes após a cirurgia, a estatura final destes pacientes poderia não ser comprometida.

Em 2003, Valerio et al. relataram o acompanhamento do crescimento e a estatura final de um paciente, sexo masculino, operado por TCA virilizante e acompanhado dos 4,3 anos aos 13,9 anos. Os autores relataram que, ao diagnóstico, havia aumento do desvio padrão da estatura e da idade óssea, após a cirurgia tanto a velocidade de crescimento quanto a idade óssea continuaram a avançar até 14 meses após a cirurgia; o paciente, aos 13,9 anos, apresentava idade óssea de 17 anos e a estatura final estava compatível com a estatura alvo. Valerio et al. (2003) concluíram que o paciente atingiu a estatura final semelhante à estatura alvo, apesar do avanço da idade óssea no diagnóstico.

2.2.2 Estatura alvo

O crescimento é um processo gradual; a velocidade ou o padrão de crescimento podem refletir o estado de saúde do indivíduo durante sua vida (TANNER, WHITEHOUSE e TAKAISHI, 1966).

O desenvolvimento físico é resultante de um processo de crescimento e de maturação. O ritmo de crescimento do indivíduo é variável, e esta variação de crescimento é dita velocidade de crescimento (PIERSON e DESCHAMPS, 1980).

O crescimento é resultante da interação entre vários mecanismos: genéticos, nutricionais, hormonais, comportamentais e sociais e econômicos (KAYEMBA-KAY e HINDMARSH, 2006).

A variabilidade da estatura no ser humano poderia ser explicada pelo modelo mendeliano poligênico não-dominante e não ligado ao sexo; a influência do fator genético é variável conforme o meio (PIERSON e DESCHAMPS, 1980).

A correlação da estatura dos pais como fator determinante para a estatura final dos filhos foi inicialmente descrita por Tanner, Goldstein e Whitehouse, em 1970. O cálculo de previsão de estatura baseado na estatura dos pais, segundo Tanner, Goldstein e Whitehouse (1970), é obtido colocando-se a estatura dos pais nos gráficos conforme o sexo, tomando-se o cuidado de, quando utilizar o gráfico masculino, adicionar 13cm na estatura da mãe e, quando utilizar o gráfico feminino, subtrair 13cm na estatura do pai. Segundo os autores, os 13cm corresponderiam à diferença da média da estatura final entre os sexos; a estatura final poderia variar 10cm para os meninos e 9cm para as meninas, acima ou abaixo da média obtida. A previsão de estatura baseada na estatura dos pais foi denominada estatura alvo e indica o potencial genético do indivíduo (TANNER, GOLDSTEIN e WHITEHOUSE, 1970).

Luo, Albertsson-Wikland e Karlberg, em 1998, comentaram que os filhos de pais com estatura muito baixa serão maiores do que seus pais quando adultos. Segundo os autores, o potencial genético intrínseco de estatura de pais muito baixos freqüentemente será maior do que a estatura aferida; logo, as futuras gerações serão maiores, visto que este potencial genético poderá ser manifestado de maneira adequada. Considerando que a estatura dos pais é importante para a avaliação clínica de crianças com baixa estatura, Luo e Karlberg, em 2000, referiram que uma criança com baixa estatura filho de pais altos provavelmente terá alguma patologia que justifique a baixa estatura, semelhante aos filhos baixos de pais com baixa estatura.

2.2.3 Tendência Secular do Crescimento

Tanner, Goldstein e Whitehouse, em 1970, relataram a importância da influência do meio sobre o crescimento e a estatura final. Segundo os autores, a

estatura alvo dos filhos pode ser erroneamente calculada se os pais perderam estatura devido às restrições econômicas e doenças sofridas na infância.

Um dos fenômenos relacionados à estatura da população nas últimas décadas foi comentado por Tanner, (1962¹ apud Preece, 1989), denominado tendência secular do crescimento.

A tendência secular do crescimento é a tendência de as crianças amadurecerem mais cedo e atingirem a estatura adulta acima da geração que a antecedeu (PREECE, 1989). Preece, em 1989, comentou sobre a tendência secular do crescimento ocorrida nas crianças alemãs no período relativo a 1865-1980; nesse período, as crianças alemãs em todas as idades apresentaram aumento de estatura. Assim, as crianças entre 8 e 10 anos de idade, em 1980 apresentaram em média 22cm a mais que crianças da mesma idade há 135 anos atrás.

França-Junior, Silva e Monteiro, em 2000, analisaram a estatura dos jovens de 18 anos de idade, nascidos no período de 1950 a 1976 em São Paulo, que se alistaram no Serviço Militar. Os autores relataram um aumento de 3,42cm na estatura dos indivíduos aos 18 anos durante o período de 26 anos de avaliação, sendo este aumento considerado tendência secular do crescimento. A estatura atingida no último período avaliado foi semelhante à de jovens ingleses após a Segunda Guerra Mundial, de aproximadamente 175cm; contudo, este valor ainda indicava déficit de estatura de 1,8cm e 6,2cm quando comparado às estaturas de jovens americanos nascidos em 1961 (*National Center of Health Statistics - NCHS*) e holandeses, em 1972. França-Junior, Silva e Monteiro, em 2000, concluíram que a melhora da estatura foi conseqüente à melhora das condições de saúde da população brasileira.

Lejarraga (2002) comentou que, em função da melhora das condições de saúde nas últimas décadas, do acesso a tratamentos diferenciados e do diagnóstico precoce, ocorreram redução na mortalidade infantil e aumento da estatura final da população,

¹TANNER, J. M. **Growth at adolescence**. 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1962. p.325.

principalmente nos países em desenvolvimento; logo, o crescimento torna-se um importante reflexo da melhora das condições de saúde de uma população.

Apesar de o processo de crescimento ser multifatorial e complexo, as crianças normalmente crescem de maneira previsível. Desvios do padrão de crescimento podem ser a primeira manifestação de uma ampla variedade de doenças endócrinas e não-endócrinas (REITER e ROSENFELD, 2002).

2.2.4 Previsão de Estatura Final

Além da avaliação do potencial genético do crescimento obtido pela estatura alvo, os métodos de previsão de estatura final auxiliam no acompanhamento do crescimento (TANNER, 1986).

A avaliação da maturidade esquelética é um indicador da progressão óssea para a maturidade (TANNER, 1986). Greulich e Pyle (1950 atualizado em 1959), relataram que a análise da idade óssea obtida pela radiografia de mão e punho esquerdo poderia ser utilizada para indicar a maturidade esquelética.

O método de Bayley e Pinneau (1952) é um dos métodos de previsão de estatura final que avaliam a porcentagem da estatura atingida ao completar determinada idade óssea. Bayley-Pinneau (1952) utilizaram a avaliação da idade óssea segundo o Atlas de Greulich-Pyle (1950, atualizado em 1959). Segundo estes autores, as tabelas para cálculo de previsão de estatura final classificam a idade óssea em relação à idade cronológica em três categorias: compatível, quando a diferença entre idade cronológica e idade óssea é de até um ano; avançada, quando a idade óssea está mais de um ano acima da idade cronológica e atrasada, quando a idade óssea é inferior à idade cronológica em mais de um ano.

Preece, em 1986, citou que a progressão da maturação esquelética é de vital importância para a obtenção da estatura final, mas as avaliações de previsão de estatura final nas crianças doentes podem não ter correlação direta com a estatura adulta.

Tanner (1986) referiu que a comparação da estatura de uma criança com a sua estatura alvo seria o ponto inicial de avaliação do crescimento de uma criança e os métodos de previsão de estatura final serviriam para o acompanhamento do crescimento e avaliação antecipada da possibilidade de a criança atingir a estatura alvo.

2.2.5 Crescimento Ósseo: Aceleração e Desaceleração

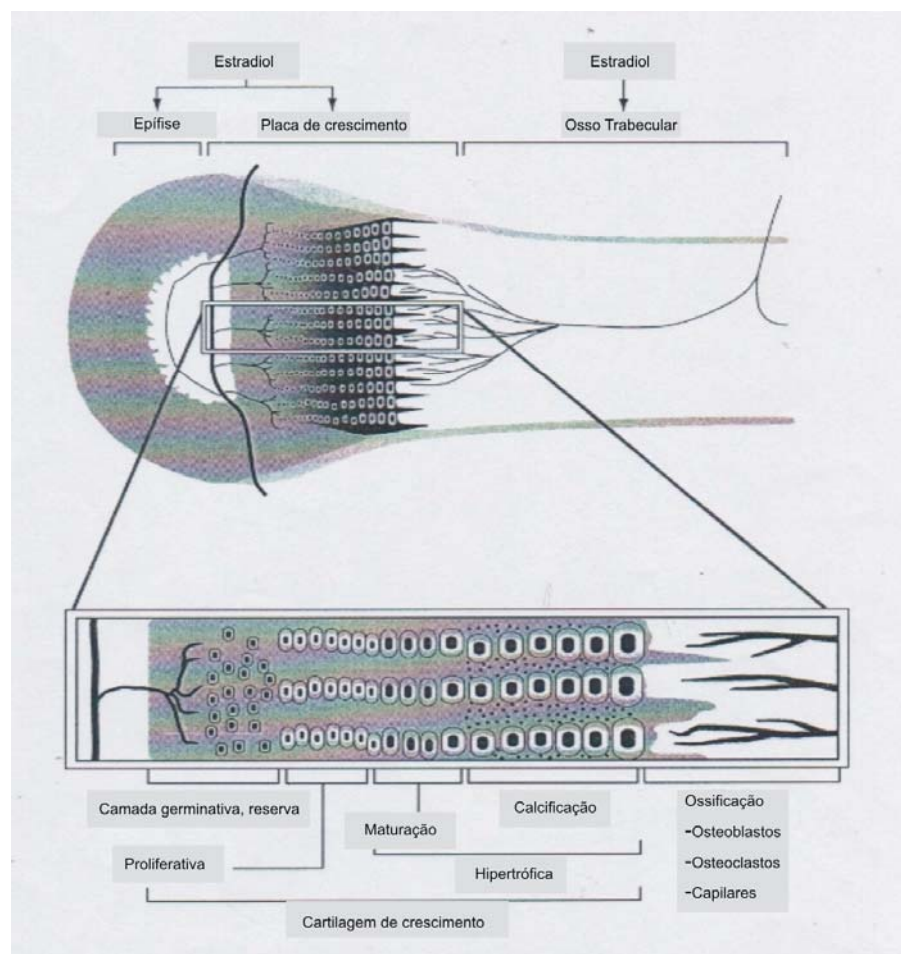
O crescimento ósseo longitudinal é resultante da sincronia entre os processos de condrogênese e ossificação denominado ossificação endocondral (KEMBER, 1992; WEISE et al., 2001).

A placa de crescimento localiza-se na epífise distal e proximal dos ossos longos, e o processo de ossificação endocondral ocorre da epífise para a metáfise (BOERSMA e WIT, 1997).

As células cartilaginosa presentes na placa de crescimento estão ordenadas em colunas paralelas e de acordo com o grau de maturação. A primeira camada dita camada germinativa contém as células progenitoras ou de reserva chamadas de *like* células tronco, porque estas células têm uma capacidade finita de duplicação. Na segunda camada, ocorre proliferação celular dita camada proliferativa e na terceira camada, chamada hipertrófica, os condrócitos aumentam de tamanho e amadurecem. Na zona de calcificação a matriz cartilaginosa é transformada em matriz óssea (KEMBER, 1992; BOERSMA e WIT, 1997; WEISE et al., 2001).

Na figura 1 está representada a placa de crescimento com as suas camadas e os locais de ação do estrogênio durante o processo de ossificação endocondral, segundo Grumbach (2000).

FIGURA 1 - CAMADAS DA PLACA DE CRESCIMENTO E AÇÃO ESTROGÊNICA NA PLACA DE CRESCIMENTO



FONTE: Baseado no modelo proposto por Grumbach (2000)

Os estudos em animais para tentar explicar o processo de crescimento e a parada do crescimento foram inicialmente descritos por Walker e Kember em 1972.

Estes autores avaliaram e correlacionaram as alterações estruturais ocorridas na placa de crescimento ósseo de ratos com o crescimento longitudinal e a parada do crescimento; este processo foi denominado senescência da placa de crescimento. Os autores comentaram que o processo de senescência ocorrido nos ratos seria devido à diminuição na velocidade de proliferação dos condrócitos.

Em 1986, Masoud, Shapiro e Moses avaliaram as alterações ocorridas na placa de crescimento de coelhos com diferentes idades. Os autores referiram que fatores intrínsecos na placa de crescimento estariam envolvidos no controle do processo de

senescência e no fechamento da placa de crescimento, além de fatores sistêmicos que controlariam o desenvolvimento e maturação.

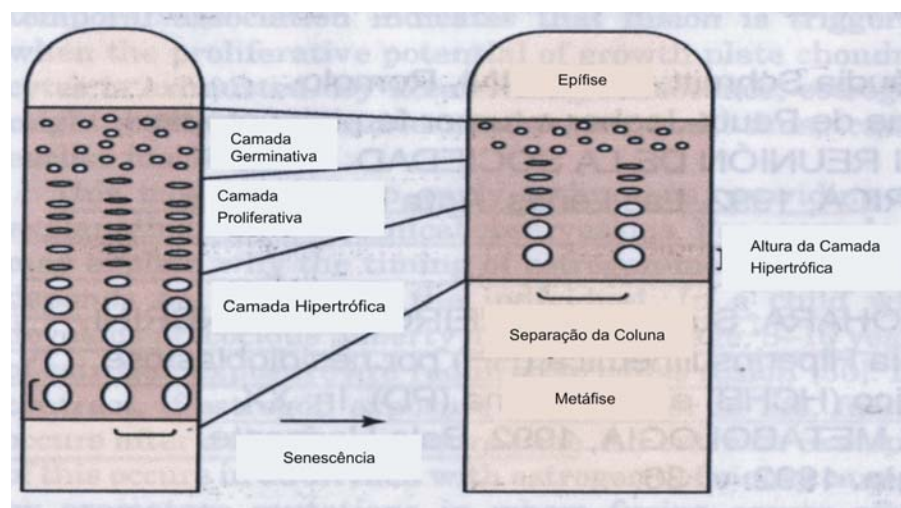
Kember, em 1992, referiu que o processo de lentificação do crescimento longitudinal que ocorre em todos os indivíduos seria decorrente do processo de senescência da placa de crescimento e que as mudanças funcionais e estruturais ocorridas na própria placa de crescimento resultariam no fechamento da cartilagem de crescimento.

Em 1994, Baron et al. administraram dexametasona diretamente na placa de crescimento na tíbia proximal de coelhos e avaliaram as modificações ocorridas tanto localmente quanto na placa de crescimento da tíbia contra-lateral na qual foi administrado soro fisiológico. Durante a administração da medicação houve inibição do crescimento apenas localmente, nos demais locais avaliados o crescimento não desacelerou; após a suspensão da dexametasona, o crescimento não só acelerou localmente como ultrapassou a velocidade de crescimento quando comparado com a tíbia contra lateral na qual havia sido infundido soro fisiológico. Esse achado fez com que os autores sugerissem que o *catch-up* ocorreria por um mecanismo intrínseco da placa de crescimento, quando houvesse algum atraso no processo normal de senescência da placa de crescimento, não sendo devido à ação hormonal ou a outros mecanismos sistêmicos.

Baron et al., em 1994, concluíram com esse estudo, que o processo de lentificação do crescimento, que ocorre durante a vida também em humanos, seria devido ao envelhecimento da placa de crescimento. Este envelhecimento ocorreria pelo efeito acumulativo das divisões das células geritoras e não pela idade do indivíduo. Segundo os mesmos autores, caso ocorra algum fator inibidor do crescimento, como a aplicação de glicocorticóide, este processo natural de senescência da placa de crescimento seria lentificado resultando em aceleração do crescimento após a remoção deste fator inibidor do crescimento.

A figura 2 representa esquematicamente as mudanças ocorridas nas diversas camadas da placa de crescimento durante o processo de senescência da cartilagem de crescimento, baseado no modelo proposto por Nilsson e Baron, 2004.

FIGURA 2 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PROCESSO DE SENESCÊNCIA DA PLACA DE CRESCIMENTO



FONTE: Baseado no modelo proposto por Nilsson e Baron (2004)

Em 1954, Bauer avaliou o crescimento de crianças antes, durante e após o tratamento de síndrome nefrótica e foi um dos primeiros a descrever a aceleração do crescimento ocorrida em crianças após um período de retardo ou parada de crescimento. Segundo Bauer (1954), no período de aceleração do crescimento a velocidade de crescimento esteve acima da esperada para a faixa etária; esta aceleração durou o dobro do tempo de doença, e este tempo de aceleração foi necessário para corrigir a perda de estatura previamente sofrida e para voltar ao canal de crescimento geneticamente determinado.

Prader, Tanner e Von Harnack, em 1963, utilizaram o termo *catch-up* para caracterizar a aceleração compensatória que ocorreu após o início do tratamento de crianças com anorexia nervosa, doença renal, síndrome de Cushing devido ao TCA, doença celíaca e hipotireoidismo. Os autores sugeriram que existiria uma “força” que controlaria o crescimento, fazendo com que o crescimento corporal, após ter se desviado do seu canal de crescimento prévio, tendesse a voltar ao seu canal original.

Uma das questões sem resposta, segundo os autores, seria justificar como o organismo saberia quando parar a fase de aceleração compensatória.

Uma das explicações para o fenômeno do *catch-up* foi feita por Tanner, em 1963, ao sugerir que haveria no sistema nervoso central um local denominado por ele de “tempo de crescimento” (*time tally*). Neste local existiriam sensores cerebrais com receptores para identificar o crescimento corporal, que seria sensibilizado caso ocorresse lentificação ou parada do crescimento. A aceleração da velocidade de crescimento ocorreria quando o fator que ocasionou a inibição temporária do crescimento fosse corrigido.

Tanner, em 1981, referiu que o *catch-up* só poderia ser considerado completo caso a estatura final do indivíduo variasse 8,5cm em torno da mediana da estatura alvo (intervalo de confiança de 95%). Um dos fatores correlacionados com a possibilidade de o *catch-up* ser incompleto, segundo Tanner (1981), seria o longo tempo de retardo do crescimento sofrido pela criança como resultado de doenças ou privações.

Rivkees, Bode e Crawford, em 1988, analisaram os possíveis fatores que poderiam ser responsáveis por um *catch-up* incompleto. Os autores avaliaram o crescimento e estatura final de 12 crianças com hipotireoidismo adquirido e correlacionaram a estatura final com a estatura alvo. Os autores relataram que ocorreu aceleração da velocidade de crescimento e da idade óssea nos 18 meses iniciais de reposição hormonal, mas o *catch-up* foi considerado incompleto em todos os pacientes. Os autores concluíram que a duração da doença previamente ao tratamento estava correlacionada com o *catch-up* incompleto.

Boersma et al., em 1996, e Chiesa et al., em 1998, sugeriram que a ocorrência de doença próximo ao início da puberdade poderia ser um fator limitador para que o *catch-up* fosse completo.

Boersma e Wit, em 1997, referiram que o termo *catch-up* só poderia ser utilizado se anteriormente ao período de desaceleração do crescimento fosse conhecido o canal de crescimento da criança, para que o processo de re-canalização obtido

após o término do *catch-up* fosse considerado completo. A canalização seria a curva de crescimento própria do indivíduo assumida antes do evento que retardou o crescimento. Os autores referiram também que o *catch-up* seria evidente no primeiro ano após a remoção do fator que lentificou o crescimento e que se deveria ter o cuidado para diferenciar estirão puberal de *catch-up* quando a aceleração do crescimento ocorrer na puberdade; na fase pré-puberal o *catch-up* é reconhecido porque a canalização é facilmente identificada.

Boersma e Wit, em 1997, comentaram que até aquele momento, tanto a hipótese neuroendócrina de Tanner (1963), quanto a hipótese de senescência da placa de crescimento de Baron et al. (1994), para explicar o fenômeno do *catch-up* não poderiam ser descartadas.

Em 2002, Wit e Boersma comentaram que, apesar de *catch-up* ser definido como aceleração da velocidade de crescimento acima dos limites estatisticamente considerados normais para a idade cronológica, as mudanças observadas no desvio padrão da estatura poderiam ser mais apropriadas para a sua avaliação.

Segundo Wit e Boersma (2002) o *catch-up* seria considerado completo se o desvio padrão da estatura final estivesse $\pm 1,3$ desvio padrão em torno da estatura alvo.

Emons et al., em 2005 comentaram que, de acordo com os dados de Baron et al. (1994), a lentificação ou atraso no processo de senescência da placa de crescimento seria fundamental para explicar o *catch-up*. Poder-se-ia dizer que a idade óssea, considerada um marcador de senescência da placa de crescimento, deve estar atrasada para que ocorra o *catch-up*.

Os dados até o momento sugerem que *catch-up* possa ocorrer em parte por mecanismos intrínsecos da placa de crescimento, mas a possibilidade de que outros mecanismos possam estar envolvidos ainda deve ser determinada (NILSSON e BARON, 2004; EMONS et al., 2005).

Kayemba-Kay e Hindmarsh, em 2006, comentaram que cada indivíduo tem um relógio biológico e um canal de crescimento geneticamente programado para desenvolver em condições normais; após a correção dos fatores que possam ter determinado

lentificação temporária do crescimento ou prolongada, devido a doenças ou má-nutrição, ocorrerá aceleração da velocidade de crescimento ou *catch-up*, cujo objetivo é levar a criança novamente para o seu canal de crescimento previamente determinado.

Em 1970, Van Gelderen e Van Gemund relataram desaceleração do crescimento ocorrida em oito crianças. Essas crianças apresentavam aumento da velocidade do crescimento e um avanço ainda maior da idade óssea devido ao excesso de androgênios ou estrogênio; após o tratamento, houve *catch-down* da idade óssea e da velocidade de crescimento. Os autores comentaram que caso a idade óssea persista avançada, a estatura final será menor do que a estatura alvo.

Hunziker et al., em 1986, referiram que o excesso de esteróides sexuais devido à hiperplasia congênita de supra-renal comprometeria o padrão genético de crescimento caso não ocorresse *catch-down* do crescimento e da idade óssea com o tratamento.

Tanto o *catch-up* quanto o *catch-down* compensatórios após um período de crescimento anormal são citados por Prader (1978) como exemplos de homeostase de crescimento que refletiriam a tendência de o organismo retornar ao padrão genético de crescimento previamente determinado.

2.2.6 Crescimento e Esteróides Sexuais

Há quase 40 anos correlaciona-se o excesso de esteróides sexuais ao fechamento das epífises ósseas. Em 1968, Sigurjonsdottir e Hayles avaliaram 96 crianças com puberdade precoce e correlacionaram o aumento do estrogênio ao fechamento das epífises ósseas.

Em 1994, Smith et al. identificaram um paciente do sexo masculino, com resistência ao estrogênio causado por uma mutação inativadora do receptor do estrogênio. Esse paciente, aos 28 anos, tinha estatura elevada, idade óssea de 15 anos e osteoporose, apesar dos altos níveis de testosterona. Com esse achado Smith

et al. (1994), concluíram que o estrogênio tem um papel importante no crescimento, na maturação e na mineralização óssea em ambos os sexos.

Além de Smith et al. (1994), os trabalhos de Carani et al. (1997) e Bilezikian et al. (1998) permitiram mostrar que os estrogênios, tanto em meninas quanto em meninos, estão correlacionados com o crescimento longitudinal e ganho de massa óssea (GRUMBACH, 2000).

Em 2001, Weise et al. avaliaram os efeitos do estrogênio na placa de crescimento de coelhos. Os autores selecionaram coelhos para esse estudo porque, assim como em humanos, nos coelhos a fusão epifisária ocorre no período de maturação sexual em resposta aos esteróides sexuais. Os autores referiram que a fusão ocorreria quando o processo de senescência avançasse até um ponto crítico e que o estrogênio não estimularia a fusão diretamente, mas aceleraria o programa de senescência que secundariamente ativaria a fusão (figura 2).

Com os achados, Weise et al. (2001) comentaram que as alterações encontradas no modelo estudado (coelhos) poderiam ser correlacionadas com o crescimento em humanos. Segundo os autores, algumas observações clínicas sugeririam que o estrogênio seria responsável pelo processo de senescência em humanos. A primeira seria o fato de que o estrogênio avança a idade óssea. A idade óssea, que é uma medida radiológica da maturação esquelética, é inversamente correlacionada com o crescimento linear remanescente de uma criança; logo, a idade óssea pode ser considerada um marcador de senescência da placa de crescimento e o estrogênio, que avança a idade óssea, aceleraria o programa de senescência da placa de crescimento.

A segunda observação clínica referida a partir dos seus trabalhos, é que, durante o tratamento com análogo de LHRH para bloqueio puberal de criança com puberdade precoce, a velocidade de crescimento fica abaixo do normal. Segundo Weise et al. (2001) a redução da velocidade de crescimento durante o tratamento com análogo de LHRH seria decorrente da senescência da placa de crescimento induzida pela exposição prévia ao estrogênio.

Uma terceira observação clínica, para explicar a influência do estrogênio sobre o processo de senescência da placa de crescimento em humanos feita por Weise et al. (2001) seria que a duração da exposição ao estrogênio necessária para induzir a fusão epifisária dependeria da idade cronológica. As crianças mais novas e com puberdade precoce, sem tratamento, levariam mais tempo para fechar a cartilagem de crescimento quando comparado com adultos com deficiência de estrogênio que apresentaram fusão epifisária de 6 a 9 meses após o início de reposição estrogênica (CARANI et al., 1997; BILEZIKIAN et al., 1998). Segundo Weise et al. (2001) a placa de crescimento de crianças mais jovens está menos senescente e requer uma prolongada exposição estrogênica para completar o processo de senescência e fechamento epifisário.

Além do conhecimento da ação do estrogênio na placa de crescimento de meninas e meninos, alguns estudos sugerem que os androgênios podem influenciar diretamente o processo de crescimento nos meninos e assim determinar diferenças no esqueleto entre homens e mulheres (CASSORLA et al., 1984; METZGER e KERRIGAN, 1993).

Em 1997, Abu et al. e, em 1999, Noble et al. descreveram a localização do receptor androgênico, que está presente nos osteoblastos e nos condrócitos proliferativos. Abu e al. (1997) descreveram que a expressão dos receptores androgênicos nos locais de remodelação óssea sugere que os androgênios possam ter um efeito importante na função osteoblástica.

A avaliação do crescimento e estatura final de pacientes com hiperplasia congênita de supra-renal, que durante a vida apresentaram períodos de excesso de androgênios ou excesso de glicocorticóide, é referida por vários autores e seus trabalhos citam que a estatura final desses pacientes frequentemente estará comprometida (EINAUDI et al., 1993; YU e GRANT, 1995; THILEN et al., 1995; JÄÄSKELÄINEM e VOUTILAINEN, 1997; EUGSTER et al., 2001; NEW, 2001; BRUNELLI et al., 2003; AYCAN et al., 2006).

New, em 2001, comentou que um dos fatores que poderiam comprometer a estatura final das crianças com hiperplasia congênita de supra-renal seria a

dificuldade de reposição adequada de glicocorticóide. Segundo New (2001) tanto o excesso de glicocorticóide quanto o excesso de androgênios poderiam comprometer a estatura final.

2.2.7 Crescimento e Glicocorticóides

Em 1956, Blodgett et al. comentaram que um dos efeitos mais dramáticos observado nas crianças em uso de dose farmacológica de glicocorticóide é a inibição do crescimento. Desde então vários autores vêm demonstrando que o excesso de glicocorticóide, tanto endógeno quanto administrado, causa retardo de crescimento.

Sizonenko, em 1978, comentou que o excesso de glicocorticóide poderia interferir no crescimento em diferentes níveis: suprimindo a secreção de hormônio de crescimento, antagonizando a ação do hormônio de crescimento ou diretamente inibindo a cartilagem de crescimento, atuando isoladamente em cada local ou em todos.

Annefeld (1992), sugeriu que o glicocorticóide fosse um potente regulador negativo da condrogênese promovendo redução na proliferação dos condrócitos. Este dado seria confirmado mais tarde com o trabalho de Baron et al., em 1994, que demonstraram o efeito direto do glicocorticóide na placa de crescimento de coelhos.

Em 2000, Abu et al. identificaram o receptor de glicocorticóide na camada de condrócitos hipertróficos em humanos. Em 2003, Smink et al. avaliaram a cartilagem de crescimento de camundongos pré-púberes e relataram que o glicocorticóide, além dos efeitos já descritos, aumentava a apoptose dos condrócitos hipertróficos.

Além dos efeitos na placa de crescimento, Van Der Eerden, Karperien e Wit (2003) comentaram que o glicocorticóide suprime o crescimento por modificar a relação hormônio de crescimento e IGF-1 em diferentes níveis, inibe a liberação do hormônio de crescimento pela hipófise, reduz o IGF-1 e reduz o receptor de hormônio de crescimento. Os autores comentaram que, aparentemente, o retardo de crescimento causado pelo glicocorticóide possa ser devido a sua ação sobre outros moduladores do crescimento e não somente por ação direta nos receptores da placa de crescimento.

Os trabalhos de acompanhamento do crescimento de crianças com doenças que cursam com excesso de glicocorticóide, como doença de Cushing e hiperplasia congênita de supra-renal, avaliam os possíveis fatores que possam estar correlacionados com a perda de estatura final desses pacientes.

Magiakou et al. (1994) avaliaram os sinais e sintomas de 42 crianças e adolescentes com síndrome de Cushing e encontraram retardo de crescimento ao diagnóstico em 83% dos pacientes.

Em 1994, Magiakou, Mastorakos e Chrousos avaliaram a estatura final de 10 pacientes tratados por síndrome de Cushing quando crianças ou adolescentes e compararam-na com a estatura alvo. Em todos os pacientes a estatura final foi menor do que a estatura alvo. Os autores concluíram que essa perda seria resultado da ação direta ou indireta do excesso de cortisol sobre o crescimento, causando retardo do crescimento seguido de um *catch-up* incompleto. Outra conclusão foi que o excesso de glicocorticóide numa idade precoce poderia ser mais crítico para o crescimento e a perda da estatura poderia não ser corrigida.

Thilen et al. (1995) avaliaram o crescimento de 15 crianças (11 meninas e 5 meninos) com hiperplasia congênita de supra-renal que iniciaram tratamento com hidrocortisona após os dois anos de idade. Os autores comentaram que, apesar de os sinais clínicos de virilização terem sido detectados desde o nascimento em algumas crianças, a aceleração do crescimento foi observada após os dois anos de idade. Com esses dados, os autores sugerem que o excesso de androgênios nos primeiros 1,5 anos de vida das crianças com hiperplasia congênita de supra-renal parece não afetar o crescimento; logo, excetuando-se os períodos de estresse, o tratamento com glicocorticóide até o primeiro ano de vida deverá ser com dose baixa de hidrocortisona evitando os efeitos colaterais do excesso de glicocorticóide sobre o crescimento.

Em 2000, Lebrethon et al. analisaram o crescimento e a estatura final de 10 crianças após o tratamento de doença de Cushing e comentaram que a idade de início e a duração da hipercortisolemia seriam fatores que contribuiriam para a

severidade de perda da estatura, mas o atraso na idade óssea seria um fator que permitiria o *catch-up*.

Stikkelbroeck et al., em 2003, analisaram a influência da dose de glicocorticóide como inibidor do crescimento, de acordo com a idade, em 48 pacientes acompanhados por hiperplasia congênita de supra-renal. As crianças com menos de 1 ano e com idades entre 8 e 14 anos apresentaram um efeito negativo, dose dependente do glicocorticóide sobre o crescimento. Os autores concluíram que a dose de glicocorticóide nestas faixas etárias deve ser o suficiente para evitar o excesso de androgênios e a menor possível para permitir um crescimento linear e a estatura final adequados.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

Cento e trinta e sete pacientes que foram submetidos à cirurgia devido ao TCA, atendidos na UEP do Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, no período compreendido entre janeiro de 1966 e julho de 2006.

3.1.1 Critérios de Inclusão

Pacientes que foram operados por TCA até 14 anos de idade cronológica; livres de doença no momento da avaliação e com estatura final. A estatura foi considerada final quando a idade óssea, segundo Greulich-Pyle (1959) estivesse acima de 16 anos para as meninas e acima de 17 anos para os meninos ou a velocidade de crescimento no ano anterior à última consulta estivesse abaixo de 1cm/ano (YU e GRANT, 1995).

3.1.2 Critérios de Exclusão

Pacientes que preencheram os critérios de inclusão no momento da avaliação, mas estavam em quimioterapia.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Aplicados os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 31 pacientes que foram operados com a idade entre 15 dias e 13,4 anos e apresentavam estatura final.

3.3 METODOLOGIA

3.3.1 Característica do Estudo

Estudo observacional, retrospectivo e longitudinal tendo como fonte de dados os prontuários dos pacientes que foram operados por TCA até os 14 anos de idade.

Este estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Anexo 1).

3.3.2 Obtenção dos Dados

Para obtenção dos dados foi elaborado um protocolo para avaliação dos prontuários. Os dados foram obtidos na primeira consulta e agrupados em momentos de acompanhamento após a cirurgia. Os momentos avaliados foram: na primeira consulta, no início da puberdade, na última avaliação dos pacientes e durante o período de acompanhamento após a cirurgia (Apêndice 1).

Foi avaliado o tempo de doença, que corresponde ao tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Foram feitas comparações entre grupos a partir da mediana do tempo de doença.

3.3.2.1 Avaliação antropométrica

a) Estatura, percentil de estatura, escore Z da estatura:

As medidas da estatura e seu percentil foram avaliados durante todo o período de acompanhamento ambulatorial e comparados com os gráficos de Tanner e Whitehouse (1976) (Anexo 2).

Os gráficos de Tanner e Whitehouse (1976) foram utilizados como referência para o acompanhamento do crescimento por ser um estudo longitudinal e a UEP utilizar esta referência para acompanhamento do crescimento dos pacientes.

As medidas da estatura foram sempre obtidas com a mesma metodologia. Para as crianças com até 2 anos de idade utilizou-se o estadiômetro de mesa, com a criança em decúbito dorsal. Para as crianças com mais de 2 anos de idade utilizou-se estadiômetro fixo à parede (Stadiometer Mode S100, Ayrton Corporation®, Prior Lake, Minnesota), com precisão de 0,1cm.

Para a aferição da estatura em pé, o paciente deve estar com os pés descalços, pernas estendidas e cabeça posicionada no plano “Frankfurt”, significa posicionar a cabeça traçando uma linha imaginária conectando o canto externo dos olhos e o meato auricular externo perpendicular ao longo eixo do tronco (ROSENFELD e COHEN, 2002).

A representação da estatura dos pacientes foi feita pelo escore Z da estatura, que representa a distância da estatura do indivíduo em relação à média do grupo. Os gráficos de Tanner e Whitehouse (1976) foram utilizados como referência para o cálculo do escore Z.

O escore Z é obtido pela seguinte fórmula:

$$\text{Escore Z} = \frac{\text{estatura da criança} - \text{média da estatura para sexo e idade}}{\text{Desvio padrão da estatura para sexo e idade}}$$

O escore Z da estatura é o parâmetro mais adequado para a comparação estatística entre grupos e o acompanhamento do crescimento (PREECE, 1989).

A idade estatural, que corresponde à idade na qual a estatura do indivíduo se encontra no percentil 50 dos gráficos de referência (TANNER, 1986), foi avaliada em todas as consultas.

b) Estatura Alvo, percentil da estatura alvo e escore Z da estatura alvo:

A estatura alvo representa o potencial genético de estatura e foi obtida pela medida dos pais dos pacientes.

A estatura do pai e da mãe de todos os pacientes foram aferidas na UEP.

O método de Tanner, Goldstein e Whitehouse (1970) foi utilizado para determinar a estatura alvo dos pacientes baseado na estatura dos pais, de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Meninos} = \frac{\text{estatura do pai} + (\text{estatura da mãe} + 13)}{2}$$

$$\text{Meninas} = \frac{\text{estatura da mãe} + (\text{estatura do pai} - 13)}{2}$$

Os gráficos de Tanner e Whitehouse (1976) foram utilizados como referência para a estatura alvo e o percentil da estatura alvo.

O escore Z da estatura alvo dos pacientes foi calculado e utilizado para as comparações estatísticas.

Foi considerado que os pacientes que tivessem escore Z da estatura final até 1,3 desvio padrão acima ou abaixo do escore Z da estatura alvo tivessem atingido o padrão genético (WIT e BOERSMA, 2002).

Os gráficos de crescimento dos pacientes, o escore Z da estatura dos pacientes e o escore Z da estatura alvo, foram construídos individualmente (Anexos 2 e 3).

c) Previsão de estatura final e escore Z da previsão de estatura final:

A estatura final de uma criança pode ser prevista utilizando-se os seguintes parâmetros: idade cronológica, estatura e idade óssea avaliados em um mesmo momento (TANNER, 1986).

A previsão de estatura final foi avaliada pelo método de Bayley-Pinneau (1952) e obtida nos momentos possíveis durante o acompanhamento ambulatorial. Para os pacientes do sexo masculino a previsão de estatura final foi possível de ser obtida quando a idade óssea estava acima de 7 anos e para as meninas acima de 6 anos de acordo com o Atlas de Greulich-Pyle (1959).

Zachmann et al. (1978) comentaram que o método de Bayley-Pinneau (1952) para avaliação da previsão de estatura final seria preferível em pacientes nos quais o potencial de crescimento em relação à maturação óssea possa estar comprometido e que possa não ser corrigido com o tratamento.

3.3.2.2 Idade óssea

A idade óssea foi avaliada pela radiografia de mãos e punhos, segundo o Atlas de Greulich-Pyle (1959); esta referência é a utilizada na UEP.

A idade óssea foi considerada avançada quando estava mais de um ano acima da idade cronológica; foi considerada compatível quando estava até um ano acima ou abaixo da idade cronológica e atrasada quando estava mais de um ano abaixo da idade cronológica.

Os laudos de idade óssea foram revisados pela autora dependendo da disponibilidade das radiografias e utilizados para os cálculos de previsão de estatura final.

A representação gráfica da evolução dos dados antropométricos e da idade óssea dos pacientes foi feita de acordo com o tempo de acompanhamento após a cirurgia.

3.3.2.3 Desenvolvimento da puberdade

O estadiamento do desenvolvimento da puberdade foi avaliado em todas as consultas e comparado com os parâmetros de Marshall e Tanner (1969) para as meninas e Marshall e Tanner (1970) para os meninos; o volume testicular foi considerado de acordo com o orquidômetro de Prader (ZACHMANN et al., 1974).

A classificação do estágio do desenvolvimento puberal para o sexo feminino consta do quadro 2.

QUADRO 2 - ESTÁDIOS DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL DAS MENINAS

DESENVOLVIMENTO MAMÁRIO		DESENVOLVIMENTO DE PELOS PUBIANOS	
Estádio	Características	Estádio	Características
I	Pré- puberal	I	Pré-puberal, sem pêlos pubianos
II	Botão mamário é notado ou palpado, aumento do diâmetro da aréola	II	Pêlos esparsos, finos e longos, pouco pigmentados nos grandes lábios
III	Aumento maior da mama e da aréola, sem separação dos contornos	III	Escurecimento e enrodilhamento dos pêlos na região pubiana
IV	Projeção da aréola e papila formando uma segunda elevação na mama	IV	Pêlos tipo adulto que não atingem a linha média
V	Contorno adulto da mama com projeção somente da papila	V	Pêlos tipo adulto no clássico triângulo invertido

FONTE: Marshall e Tanner (1969)

A classificação do estágio do desenvolvimento puberal para os meninos consta do quadro 3.

QUADRO 3 - ESTÁDIOS DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL NOS MENINOS

DESENVOLVIMENTO GENITAL		DESENVOLVIMENTO DE PELOS PUBIANOS	
Estádio	Características	Estádio	Características
I	Pré-puberal, testículos e pênis infantis	I	Pré-puberal, sem pêlos pubianos
II	Testículos maiores que 3ml, pele escrotal avermelhada e afilada	II	Esparso crescimento de pêlos, longos e finos discretamente pigmentados na base do pênis
III	Aumento dos testículos e aumento do comprimento do pênis	III	Pêlos escuros e enrodilhados na região pubiana
IV	Pênis e testículos estão maiores, escurecimento da pele do escroto	IV	Pêlos tipo adulto que não atingem a linha média
V	Genitais tipo adulto em tamanho e forma	V	Pêlos tipo adulto atingindo a linha média

FONTE: Marshall e Tanner (1969)

Considerou-se início de puberdade o aparecimento de mama para as meninas e para os meninos o aumento de volume testicular igual ou superior a 4ml, de acordo com o orquidômetro de Prader (PREECE, PAN e RATCLIFFE, 1992).

A puberdade foi considerada precoce quando, para as meninas, fosse identificado aparecimento da mama abaixo de 8 anos e, para os meninos, quando ocorresse aumento de volume testicular igual ou superior a 4ml com a idade abaixo de 9 anos (ROSENFELD, 2002). Foi também considerada puberdade precoce quando a menarca ocorreu na paciente com idade inferior a 10 anos, de acordo com a seqüência do desenvolvimento puberal para as meninas (MARSHALL e TANNER, 1969).

Estes parâmetros foram avaliados em todas as consultas de acompanhamento ambulatorial.

3.3.2.4 Formas clínicas de apresentação da doença

Os pacientes foram classificados em quatro formas de apresentação da doença: virilizante, síndrome de Cushing, mista e não funcionante (NEW et al., 1990):

a) Forma virilizante:

A forma virilizante foi considerada quando as meninas apresentassem sinais como: clitorimegalia, pubarca precoce e(ou) hirsutismo, voz grave, hipertrofia muscular, crescimento acelerado e acne; os meninos sinais de pseudo-puberdade precoce, como pilificação pubiana, aumento do tamanho do pênis, crescimento acelerado para a idade, hipertrofia muscular, voz grave, acne, sem aumento de volume testicular (HAYLES et al., 1966; SANDRINI, RIBEIRO e DeLACERDA, 1997).

b) Forma síndrome de Cushing:

Pacientes com síndrome de Cushing foram considerados aqueles que apresentassem sinais clínicos típicos da síndrome, como: obesidade centrípeta, fácies de “lua cheia”, giba, pletora, redução da velocidade de crescimento para a idade, hipertensão arterial, hipotrofia muscular, acne (GILBERT e CLEVELAND, 1970; RIBEIRO et al., 1990).

c) Forma mista:

Os pacientes foram considerados com a forma mista de apresentação clínica de TCA quando houvesse a concomitância dos sinais de virilização e dos de síndrome de Cushing (RIBEIRO et al., 1990).

d) Forma não-funcionante:

Os pacientes com ausência de manifestações clínicas que pudessem determinar sintomatologia de excesso hormonal foram considerados como a forma não-funcionante (NEBLETT, FREXES-STEED e SCOTT, 1987; MARQUES-PEREIRA et al., 2004).

A caracterização da forma clínica de apresentação do TCA nestes pacientes foi reavaliada conforme os dados obtidos da revisão feita por Michalkiewicz et al. (2004).

3.3.2.5 Pesquisa da mutação R337H no gene *TP 53*

A pesquisa da mutação R337H no gene *TP53* foi considerada positiva (+), negativa (-) ou não foi realizada (NR).

3.3.2.6 Estadiamento do TCA

O estadiamento do TCA foi estabelecido conforme os critérios de Sandrini et al. (1993) (quadro 1).

A caracterização anátomo-patológica do TCA foi obtida a partir dos laudos disponíveis nos prontuários.

3.3.3 Análise Estatística

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e longitudinal da avaliação de pacientes com TCA.

Todos os dados foram obtidos pelo pesquisador e registrados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), conferidos e transportados para o software Statistica®.

Para avaliar as possíveis diferenças entre as variáveis contínuas de distribuição assimétrica foram aplicados o teste de Mann-Whitney e o teste de Wilcoxon, para avaliação entre dois grupos, de acordo com sua natureza independente ou dependente, respectivamente.

Para o estudo de possíveis diferenças entre variáveis contínuas de distribuição assimétrica em mais de 2 grupos independentes de estudo foi aplicada a Análise da Variância de Kruskal-Wallis.

As equações de regressão linear foram calculadas na construção dos gráficos de dispersão de pontos e as curvas de regressão foram traçadas com os respectivos intervalos de confiança de 95%.

O grau de associação entre variáveis contínuas foi estimado por meio do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson.

Um poder de teste mínimo de 90% foi estimado tomando-se como base para a amostra disponível estudada. Para todos os testes um valor de $p < 0,05$ foi considerado como o nível de significância.

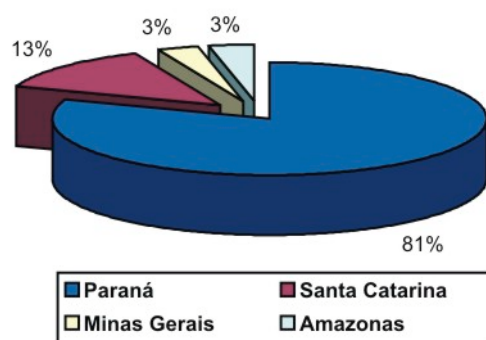
4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

4.1.1 Local de Nascimento

Esta amostra foi constituída de 31 pacientes. O gráfico 1 ilustra a distribuição dos pacientes de acordo com o local de nascimento.

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O LOCAL DE NASCIMENTO



Nesta amostra 94% dos pacientes (29) nasceram nos estados do Sul do Brasil.

4.1.2 Sexo

Vinte e três pacientes (74,19%) eram do sexo feminino (F) e 08 (25,80%) do sexo masculino (M), que corresponde à proporção de 2,8F:1M.

4.1.3 Idade Cronológica no Início dos Sinais e Sintomas, Idade Cronológica no Diagnóstico, Tempo de Doença, Idade Cronológica na Última Avaliação, Tempo de Acompanhamento após a Cirurgia e Idade Cronológica ao Atingir a Estatura Final

O número de pacientes por faixa etária, conforme a idade cronológica no início dos sinais e sintomas e a idade cronológica no diagnóstico, de acordo com o sexo feminino (F) ou masculino (M), está apresentado na tabela 1.

TABELA 1 - NÚMERO DE PACIENTES POR FAIXA ETÁRIA, CONFORME A IDADE CRONOLÓGICA NO INÍCIO DOS SINAIS E SINTOMAS E IDADE CRONOLÓGICA NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO, DE ACORDO COM O SEXO FEMININO (F) E MASCULINO (M)

IDADE CRONOLÓGICA	INÍCIO SINTOMAS	SEXO		DIAGNÓSTICO	SEXO	
		F	M		F	M
0 – < 1	03 (9,67%)	3		02 (6,45%)	2	
1 – < 2	09 (29,03%)	9		07 (22,58%)	7	
2 – < 3	05 (16,12%)	4	1	04 (12,90%)	4	
3 – < 4	06 (19,35%)	4	2	08 (25,80%)	6	2
4 – < 5	01 (3,22%)	1		02 (6,45%)	1	1
5 – < 6	02 (6,45%)	1	1	02 (6,45%)	1	1
6 – < 7	02 (6,45%)		2	01 (3,22%)		1
7 – < 8	01 (3,22%)	1		01 (3,22%)		1
8 – < 9	00 (0,00%)			02 (6,45%)	2	
9 – < 10	00 (0,00%)			00 (0,00%)		
10 – < 11	01 (3,22%)		1	00 (0,00%)		
11 – < 12	00 (0,00%)			00 (0,00%)		
12 – < 13	01 (3,22%)		1	01 (3,22%)		1
13 – < 14	00 (0,00%)			01 (3,22%)		1

Observa-se que 23 pacientes (74,17%) apresentaram início dos sinais e sintomas até os 4 anos de idade e o diagnóstico foi feito até esta faixa etária em 21 pacientes (67,73%). Em 6 (75%) pacientes do sexo masculino e 4 (17,39%) do sexo feminino o diagnóstico foi feito acima de 4 anos de idade (tabela 1).

Na tabela 2 estão as medidas de tendência central da idade cronológica no início dos sinais e sintomas, do tempo de doença, da idade cronológica ao diagnóstico (média e mediana), da idade cronológica na última avaliação, do tempo de acompanhamento após a cirurgia e da idade cronológica ao atingir a estatura final de acordo com o sexo.

TABELA 2 - MEDIDAS DE TENDÊNCIA CENTRAL DA IDADE CRONOLÓGICA NO INÍCIO DOS SINAIS E SINTOMAS, DO TEMPO DE DOENÇA, DA IDADE CRONOLÓGICA NO DIAGNÓSTICO (MEDIANA E MÉDIA), DA IDADE CRONOLÓGICA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO, DO TEMPO DE ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA E DA IDADE CRONOLÓGICA AO ATINGIR A ESTATURA FINAL DE ACORDO COM O SEXO

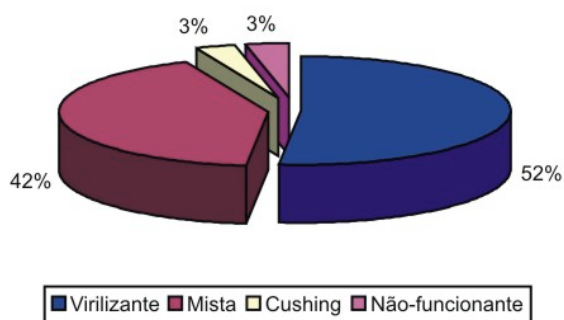
VARIÁVEL	MEDIDA DE TENDÊNCIA CENTRAL
Idade cronológica no início dos sinais e sintomas (mediana)	2,50 (0,00 – 12,39)
Tempo de doença (mediana)	0,50 (0,00 – 2,75)
Idade cronológica no diagnóstico (mediana)	3,25 (0,01 – 13,39)
Idade cronológica no diagnóstico (média)	4,05 (\pm 3,16)
Idade cronológica na última avaliação (mediana)	17,15 (12,20 – 29,30)
Tempo de acompanhamento (mediana)	13,71 (5,10 – 25,19)
Idade cronológica ao atingir a estatura final	
Sexo feminino (mediana)	14,51 (12,20 – 16,67)
Sexo masculino (mediana)	17,33 (16,1 – 17,96)

A idade cronológica dos pacientes ao diagnóstico variou do nascimento até 13,39 anos (mediana de 3,25 anos). As pacientes haviam atingido a estatura final aos 14,51 anos e os pacientes do sexo masculino aos 17,33 anos (tabela 2).

4.1.4 Forma Clínica de Apresentação da Doença

O gráfico 2 ilustra a distribuição dos pacientes de acordo com a forma clínica de apresentação da doença.

GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA



Os sinais clínicos de virilização associados ou não aos sinais de síndrome de Cushing estiveram presentes em 94% dos pacientes (29) (gráfico 2).

A mediana do tempo de doença dos pacientes foi de 0,5 anos (0,00 – 12,39) (tabela 2).

Na tabela 3 está relatado o número de pacientes com tempo de doença menor ou igual a 0,5 anos ou maior do que 0,5 anos, de acordo com as formas clínicas de apresentação da doença virilizante ou mista.

TABELA 3 - NÚMERO DE PACIENTES COM O TEMPO DE DOENÇA \leq 0,5 ANOS OU $>$ 0,5 ANOS E COM AS FORMAS CLÍNICAS VIRILIZANTE E MISTA

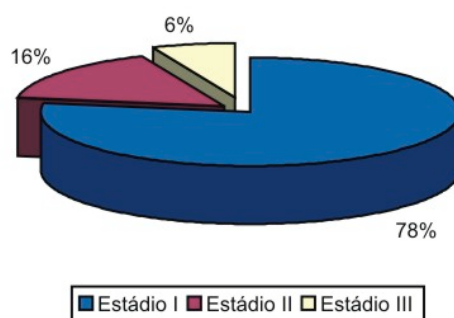
FORMA CLÍNICA	TEMPO DE DOENÇA		n
	\leq 0,5 anos (n)	$>$ 0,5 anos (n)	
Virilizante	8	8	16
Mista	6	7	13
TOTAL	14	15	29

A tabela 3 mostra que, em 15 pacientes com manifestações clínicas de excesso de androgênios associado ou não ao excesso de glicocorticóides, o tempo de doença foi superior a $>$ 0,5 anos.

4.1.5 Estádio da Doença

O gráfico 3 ilustra a distribuição dos pacientes de acordo com o estágio da doença.

GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM O ESTÁDIO DA DOENÇA



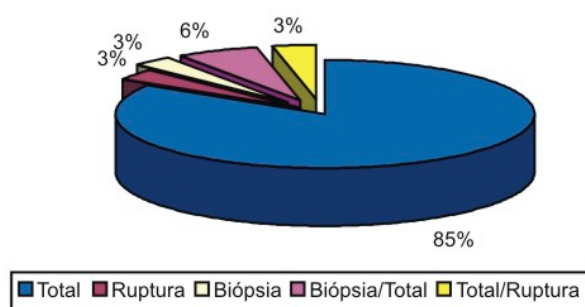
No gráfico 3 está representado que 78% (24) dos pacientes foram classificados como estágio I, 16% (5) como estágio II e 6% (2) dos pacientes foram classificados como estágio III da doença. Nesta amostra nenhum paciente foi classificado como estágio IV.

4.1.6 Lateralidade e Cirurgia

Em 16 pacientes (51,61%) a localização do tumor foi na supra-renal esquerda e em 15 pacientes (48,39%) na supra-renal direita.

O gráfico 4 ilustra a distribuição dos pacientes de acordo com a ressecção do tumor na primeira cirurgia.

GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A CIRURGIA DE RESSECÇÃO DO TUMOR



Em 85% (26) dos pacientes a ressecção do TCA foi total na primeira cirurgia (gráfico 4).

4.1.7 Laudo Anátomo-Patológico

O laudo anátomo-patológico foi de adenocarcinoma do córtex adrenal em 26 pacientes e de adenoma em 4. Não foi possível obter o laudo anátomo-patológico do tumor de um paciente.

A frequência de pacientes com o laudo anátomo-patológico do tumor de adenocarcinoma ou adenoma de acordo com o estadiamento tumoral está representada na tabela 4.

TABELA 4 - FREQUÊNCIA DE PACIENTES COM O LAUDO ANÁTOMO-PATOLÓGICO DO TUMOR DE ADENOCARCINOMA E ADENOMA DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO TUMORAL

ESTADIAMENTO	ADENOCARCINOMA (n)	ADENOMA	TOTAL (n)
Estádio I	21	3	24
Estádio II	4	1	5
Estádio III	1		1
TOTAL	26	4	30

A tabela 4 mostra que 21 de 26 pacientes que tiveram laudo anátomo-patológico de adenocarcinoma estavam no estágio I.

Não foi localizado o laudo anátomo-patológico do tumor de um paciente classificado como estágio III.

Não havia pacientes com metástases ao diagnóstico. Em 04 pacientes foi utilizado o,p'DDD.

Dos pacientes que utilizaram o,p'DDD: um paciente foi classificado como estágio I de acordo com Sandrini et al., 1993, mas, devido à ruptura tumoral durante a cirurgia foi indicado o,p'DDD; um paciente estava no estágio II e dois pacientes no estágio III. O paciente que foi classificado como estágio I seria considerado pelo estadiamento proposto por Michalkiewicz et al., 2004, como estágio III.

Houve recidiva em apenas 01 caso (3,22%). Este paciente estava no estágio I da doença e o laudo anátomo-patológico era adenocarcinoma. A primeira recidiva ocorreu 9 meses após a primeira cirurgia e era localizada no leito tumoral; 9 meses após ocorreu nova recidiva no fígado, realizou-se a terceira cirurgia e recebeu quimioterapia adjuvante. Desde então o paciente está livre de doença aos 21,24 anos na última avaliação e 14,86 anos após a primeira cirurgia (Anexo 2.21).

4.1.8 Pesquisa da Mutação R337H no Gene *TP53*

A pesquisa da mutação R337H no gene *TP53* foi realizada em 24 pacientes, sendo positiva em 21 deles e negativa em 3.

Dos 21 pacientes com mutação positiva o laudo anátomo-patológico foi de adenocarcinoma em 18 e adenoma em 2 pacientes.

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO

4.2.1 Estatura dos Pais e Estatura Alvo dos Pacientes

Os dados referentes à estatura dos pais e à estatura alvo dos pacientes estão apresentados na tabela 5 (Anexos 2.1 a 2.31).

TABELA 5 - ESTATURA DOS PAIS DOS PACIENTES, ESCORE Z DA ESTATURA DOS PAIS, ESTATURA ALVO E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DOS PACIENTES

VARIÁVEL	MEDIDA DE TENDÊNCIA CENTRAL	n
Estatura do pai (média)	168,45 ± 6,22	31
Escore Z da estatura do pai (mediana)	-0,90 (-2,80 – 1,10)	31
Estatura da mãe (média)	158,68 ± 5,20	31
Escore Z da estatura da mãe (mediana)	-0,50 (-2,40 – 1,00)	31
Escore Z da estatura alvo (mediana)	-0,90 (-2,20 – 0,70)	31

A mediana do escore Z da estatura dos pais dos pacientes correspondeu a -0,9 e a mediana do escore Z da estatura das mães dos pacientes estava em -0,5 (tabela 5).

4.2.2 Características Antropométricas no Diagnóstico

Os dados antropométricos dos pacientes e de acordo com o sexo, no momento do diagnóstico estão apresentados na tabela 6.

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS PACIENTES NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO E DE ACORDO COM O SEXO (MEDIANA)

VARIÁVEL	MEDIANA	n
Idade Cronológica (anos)	3,25 (0,01 – 13,39)	31
sexo feminino	2,65 (0,01 – 8,83)	23
sexo masculino	5,72 (3,16 – 13,39)	8
Idade Estatural (anos)	4,05 (0,00 – 13,70)	30
sexo feminino	3,3 (0,0 – 10,2)	22
sexo masculino	4,9 (2,6 – 13,7)	8
Idade Óssea (anos)	5,50 (1,00 – 13,50)	26
sexo feminino	4,75 (1,0 – 13,00)	20
sexo masculino	7,5 (5,5 – 13,5)	6
Escore Z da estatura	1,00 (-3,70 – 4,00)	30
sexo feminino	1,10 (-1,10 – 4,00)	22
sexo masculino	0,20 (-2,30 – 1,60)	8
Escore Z da Previsão de Estatura Final	-3,91 (-6,79 – -0,60)	10
sexo feminino	-3,91 (-6,79 – -1,72)	6
sexo masculino	-3,87 (-4,80 – -0,60)	4
Início de Puberdade (n, %)	03 (9,67)	30

O escore Z da estatura dos pacientes ao diagnóstico variou de -3,70 a 4,00 (mediana de 1,00). Em um paciente não foi possível obter o escore Z da estatura no momento do diagnóstico; este paciente foi operado em outro serviço e encaminhado posteriormente para a UEP (tabela 6).

A idade óssea estava mais avançada do que a idade estatural e ambas estavam mais avançadas do que a idade cronológica no momento do diagnóstico. A idade cronológica dos pacientes do sexo masculino estava mais avançada do que a idade estatural no momento do diagnóstico (tabela 6).

A previsão de estatura final ao diagnóstico foi possível de ser calculada em 10 pacientes. A mediana do escore Z da previsão de estatura final no momento do diagnóstico foi -3,91 (variou -6,79 a -0,6) (tabela 6).

No momento do diagnóstico três pacientes estavam em puberdade (Anexos 2.12, 2.14, 2.30; tabela 6).

4.2.3 Escore Z da Estatura no Diagnóstico, Escore Z da Previsão de Estatura Final no Diagnóstico e Escore Z da Estatura Alvo

Na tabela 7 estão as comparações entre as medianas do escore Z da estatura dos pacientes no diagnóstico, do escore Z da previsão de estatura final no momento do diagnóstico e do escore Z da estatura alvo.

TABELA 7 - ESCORE Z DA ESTATURA NO DIAGNÓSTICO, ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL NO DIAGNÓSTICO E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO

ESCORE Z DA ESTATURA NO DIAGNÓSTICO (a)	ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL (b)	ESCORE Z DA ESTATURA ALVO (c)	p (a e b) ⁽¹⁾ n=10	p (a e c) ⁽¹⁾ n=30	p (b e c) ⁽¹⁾ N=10
1,00 (-3,70 – 4,00)	-3,91 (-6,79 – -0,60)	-0,90 (-2,20 – 0,70)	0,005	< 0,001	0,005

(1) Teste de Wilcoxon.

A comparação do escore Z da estatura dos pacientes no momento do diagnóstico com o escore Z da previsão de estatura final no momento do diagnóstico e com o escore Z da estatura alvo foram significativamente diferente ($p < 0,005$ e $p < 0,001$) (tabela 7).

A comparação do escore Z da previsão de estatura final no momento do diagnóstico com o escore Z da estatura alvo também apresentou diferença significativa ($p < 0,005$) (tabela 7).

Na tabela 8 estão apresentadas as comparações do escore Z da estatura, do escore Z da previsão de estatura final no momento do diagnóstico e do escore Z da estatura alvo, de acordo com as formas clínicas de apresentação da doença virilizante ou mista.

TABELA 8 - ESCORE Z DA ESTATURA, ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL NO DIAGNÓSTICO E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO, DE ACORDO COM AS FORMAS CLÍNICAS DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA, VIRILIZANTE OU MISTA

FORMA CLÍNICA	ESCORE Z NO DIAGNÓSTICO (a)	ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL NO DIAGNÓSTICO (b)	ESCORE Z ESTATURA ALVO (c)	p (a e b) ⁽¹⁾	p (a e c) ⁽¹⁾	p (b e c) ⁽¹⁾
Virilizante	1,10 (-1,40 – 4,00)	-3,12 (-6,37 – -0,6)	-0,85 (-2,20 – 0,00)	0,04 (n=5)	0,001 (n=15)	0,04 (n=5)
Mista	0,90 (-3,70 – 3,70)	-4,40 (-6,79 – -3,35)	-0,90 (-1,80 – 0,70)	0,04 (n=5)	0,02 (n=13)	0,04 (n=5)
p ⁽²⁾	0,83 (n=13)	0,17 (n=5)	0,38 (n=13)			

(1) Teste de Wilcoxon.

(2) Teste de Mann-Whitney.

As comparações do escore Z da estatura e do escore Z da previsão de estatura final dos pacientes no diagnóstico, de acordo com as formas clínicas virilizante e mista, não mostraram diferença significativa ($p=0,83$ e $p=0,17$) (tabela 8).

Na tabela 9 estão apresentadas as medianas, os valores mínimo e máximo do escore Z da estatura dos pacientes no momento do diagnóstico de acordo com a mediana do tempo de doença $\leq 0,5$ ou $> 0,5$ anos.

TABELA 9 - MEDIANA, VALORES MÍNIMO E MÁXIMO DO ESCORE Z DA ESTATURA NO DIAGNÓSTICO DE ACORDO COM A MEDIANA DO TEMPO DE DOENÇA $\leq 0,5$ ANOS OU $> 0,5$ ANOS

TEMPO DE DOENÇA	ESCORE Z DA ESTATURA MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	n
$\leq 0,50$ anos	0,70	-1,40	3,20	15
$> 0,50$ anos	1,10	-3,70	4,00	15

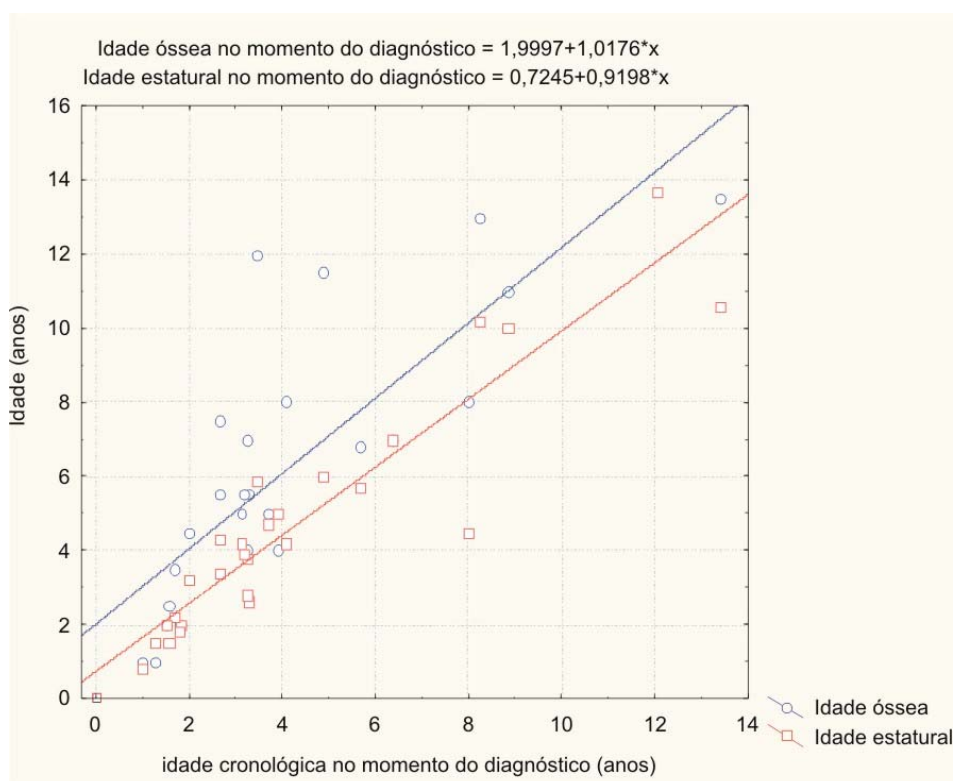
NOTA: Teste de Mann-Whitney: $p=0,46$.

Na tabela 9 observa-se que não há diferença significativa entre o escore Z da estatura ao diagnóstico dos pacientes com tempo de doença $\leq 0,5$ anos e $> 0,5$ anos.

4.2.4 Idade Cronológica, Idade Óssea e Idade Estatural dos Pacientes no Momento do Diagnóstico

No gráfico 5 estão representadas as estimativas por regressão simples, a localização da idade estatural e da idade óssea dos pacientes em relação à idade cronológica no momento do diagnóstico.

GRÁFICO 5 - IDADE ÓSSEA E IDADE ESTATURAL DOS PACIENTES DE ACORDO COM A IDADE CRONOLÓGICA NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO



Observa-se que tanto a idade óssea dos pacientes, representada pela reta azul, quanto a idade estatural, representada pela reta vermelha, estão mais avançadas do que a idade cronológica no momento do diagnóstico (gráfico 5).

Na tabela 10 estão apresentados os valores em mediana da idade cronológica, idade óssea e idade estatural dos pacientes no momento do diagnóstico.

TABELA 10 - MEDIANA, VALOR MÍNIMO E MÁXIMO DA IDADE CRONOLÓGICA, IDADE ÓSSEA E IDADE ESTATURAL DOS PACIENTES NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO

IDADE CRONOLÓGICA (a)	IDADE ÓSSEA (b)	IDADE ESTATURAL (c)	P (a, b, c)
3,25 (0,01 – 13,39)	5,50 (1,00 – 13,50)	4,05 (0,00 – 13,70)	< 0,01

NOTA: Teste Wilcoxon - $p < 0,01$.

As comparações entre medianas da idade cronológica, idade óssea e idade estatural dos pacientes no momento do diagnóstico foram significativamente diferentes, $p < 0,01$ (tabela 10).

Quinze pacientes apresentavam a idade óssea avançada (> 1 ano) em relação à idade cronológica no momento do diagnóstico (mediana = 2,5 anos de avanço [1,17 – 8,51]), sendo que nove foram caracterizados com a forma clínica virilizante e seis pacientes com a forma mista. Em 11 pacientes a idade óssea estava compatível com a idade cronológica no momento diagnóstico (≤ 1 ano); destes, seis pacientes foram caracterizados com a forma virilizante e cinco pacientes com a forma mista. A idade óssea não estava disponível no momento do diagnóstico em cinco pacientes.

4.3 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NO INÍCIO DA PUBERDADE

4.3.1 Características dos Pacientes no Início da Puberdade

A idade cronológica, idade óssea e a idade estatural dos pacientes, de acordo com o sexo no início da puberdade, estão apresentadas na tabela 11.

TABELA 11 - MEDIANA, VALOR MÍNIMO E MÁXIMO DA IDADE CRONOLÓGICA, IDADE ÓSSEA E IDADE ESTATURAL DOS PACIENTES DE ACORDO COMO SEXO NO INÍCIO DA PUBERDADE

VARIÁVEL	MEDIANA, MÍNIMO E MÁXIMO	n
Idade Cronológica (anos)		
Feminino	9,21 (4,04 – 11,13)	18
Masculino	10,91 (8,42 – 14,17)	6
Idade Estatural (anos)		
Feminino	10,05 (6,9 – 12,2)	18
Masculino	10,6 (5,5 – 12,9)	6
Idade Óssea (anos)		
Feminino	10,25 (10 – 12)	8
Masculino	12,5 (12,5 – 13,5)	5

A mediana da idade cronológica no início da puberdade foi 9,21 anos para o sexo feminino e 10,91 anos para o sexo masculino. No início da puberdade a idade óssea estava 1,04 anos avançada em relação à idade cronológica para o sexo feminino e 1,59 anos avançada para o sexo masculino (tabela 12).

O tempo transcorrido entre o diagnóstico e o início da puberdade para as meninas foi de 6,64 anos (0,20 – 9,50) (média de 5,97 anos) e para os meninos 5,74 anos (0,00 – 9,11) (média de 4,66 anos). A comparação entre medianas do tempo entre o diagnóstico e o início de puberdade para meninas e meninos não mostrou diferença significativa ($p=0,42$).

A idade da menarca foi de $11,64 \pm 1,35$ anos.

Na tabela 12 estão apresentadas as comparações entre o escore Z da estatura no início da puberdade, o escore Z da previsão de estatura final no início da puberdade e o escore Z da estatura alvo, de acordo com o sexo.

TABELA 12 - ESCORE Z DA ESTATURA E ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL NO INÍCIO DA PUBERDADE E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DE ACORDO COM O SEXO

SEXO	ESCORE Z DA ESTATURA NO INÍCIO DA PUBERDADE (a)	ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL (b)	ESCORE Z DA ESTATURA ALVO (c)	p (a e b) ⁽¹⁾	p (a e c) ⁽¹⁾	p (b e c) ⁽¹⁾
Feminino	1,30 (-0,50 – 4,20) (n=18)	-0,92 (-5,26 – 0,92) (n=8)	-1,00 (-2,20 – 0,70) (n=23)	0,01 (n=8)	< 0,001 (n=18)	0,57 (n=8)
Masculino	-1,45 (-3,00 – 0,80) (n=6)	-1,41 (-3,35 – -0,71) (n=5)	-0,70 (-1,50 – 0,40) (n=8)	0,13 (n=5)	0,24 (n=6)	0,04 (n=5)
p ⁽²⁾	0,002 (n=6)	0,37 (n=5)	0,49 (n=8)			

(1) Teste de Wilcoxon.

(2) Teste de Mann-Whitney.

No início da puberdade, para as pacientes do sexo feminino, o escore Z da estatura apresentou diferença significativa quando comparado com o escore Z da previsão de estatura final e com o escore Z da estatura alvo ($p=0,01$ e $< 0,001$). A comparação entre escore Z da previsão de estatura final e o escore Z da estatura alvo das pacientes no início da puberdade não mostrou diferença significativa ($p=0,57$) (tabela 12).

Para os pacientes do sexo masculino, as comparações entre o escore Z da estatura, escore Z da previsão de estatura final no início da puberdade e escore Z da estatura alvo não mostraram diferenças significativas ($p=0,13$ e $p=0,24$) (tabela 12). No início da puberdade, para os pacientes do sexo masculino, foi encontrada diferença significativa quando comparado o escore Z da previsão de estatura final e o escore Z da estatura alvo ($p=0,04$) (tabela 12).

4.3.2 Puberdade Precoce

Puberdade precoce foi observada em 05 pacientes (16,12%), sendo 04 meninas e 01 menino.

Nas tabelas 13 e 14 constam a identificação dos pacientes que tiveram puberdade precoce com os seguintes dados: idade cronológica e idade óssea ao diagnóstico, forma clínica de apresentação da doença, tempo de doença, idade cronológica no início da puberdade, idade cronológica na menarca, escore Z da estatura no início da puberdade, escore Z da previsão de estatura final no início da puberdade, escore Z da estatura final e escore Z da estatura alvo.

TABELA 13 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES QUE TIVERAM PUBERDADE PRECOCE

PACIENTE	SEXO	FORMA CLÍNICA	IDADE CRONOLÓGICA NO DIAGNÓSTICO	IDADE ÓSSEA NO DIAGNÓSTICO	TEMPO DE DOENÇA	IDADE CRONOLÓGICA NO INÍCIO DA PUBERDADE	IDADE CRONOLÓGICA NA MENARCA
8	F	Virilizante	8,25	13	2,75	8,45	9,97
9	M	Mista	7,97	8	1,0	8,42	
27	F	Mista	2,65	7,5	1,5	6,81	10,9
29	F	Virilizante	3,49	12	1,5	4,04	9,44
30	F	Virilizante	8,83	11	1,0		9,9

A mediana do tempo de doença dos pacientes que tiveram puberdade precoce foi de 1,5 anos. O tempo transcorrido entre o início da puberdade e a menarca foi em média 3,67 anos (tabela 13).

A diferença entre a idade óssea e a idade cronológica no diagnóstico dos pacientes que tiveram puberdade precoce foi em média 4,06 anos (tabela 13).

TABELA 14 - CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS PACIENTES QUE TIVERAM PUBERDADE PRECOCE

PACIENTE	ESCORE Z NO INÍCIO DA PUBERDADE	ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL NO INÍCIO DA PUBERDADE	ESCORE Z DA ESTATURA FINAL	ESCORE Z DA ESTATURA ALVO
8	1,9		-1,7	0,0
9	-3,0		-2,8	-0,9
27	2,6	-1,59	-0,3	-1,5
29	4,2	-5,26	-2,1	-1,1
30			-0,6	-1,0

A tabela 14 mostra que o escore Z da estatura final ficou acima do escore Z da estatura alvo em 2 pacientes apesar de terem tido puberdade precoce (pacientes 27 e 30).

Não foi feito bloqueio de puberdade em nenhum paciente.

4.4 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO E COM ESTATURA FINAL

4.4.1 Características Antropométricas dos Pacientes na Última Avaliação e com Estatura Final

Os dados antropométricos dos pacientes na última avaliação, o tempo de acompanhamento após a cirurgia e a idade cronológica ao atingir a estatura final, de acordo com o sexo, estão apresentados na tabela 15.

TABELA 15 - IDADE CRONOLÓGICA E IDADE ÓSSEA NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO, ESCORE Z DA ESTATURA FINAL, TEMPO DE ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA E IDADE CRONOLÓGICA AO ATINGIR A ESTATURA FINAL

VARIÁVEL	MEDIDA DE TENDÊNCIA CENTRAL	n
Idade Cronológica na última avaliação (mediana)	17,15 (12,20 – 29,30)	31
Idade óssea na última avaliação (média)	17,20 ± 0,91	10
Escore Z da estatura final		31
Sexo Feminino (mediana)	-0,6 (-2,1 – 2,0)	23
Sexo Masculino (mediana)	-0,85 (-2,8 – -0,1)	8
Tempo de acompanhamento (mediana)	13,71 (5,10 – 25,19)	31
Idade Cronológica ao atingir a estatura final		
Sexo Feminino (mediana)	14,51 (12,20 – 16,67)	19
Sexo Masculino (mediana)	17,33 (16,1 – 17,96)	6

Em 25 pacientes foi possível determinar a idade cronológica em que os pacientes atingiram a estatura final. Para os pacientes do sexo feminino, a estatura final foi atingida aos 14,51 anos (12,20 – 16,67) e para o sexo masculino aos 17,33 anos (16,1 – 17,96) (tabela 15).

A idade cronológica dos pacientes na última avaliação e com estatura final foi 17,15 anos (12,20 – 29,30 anos). O escore Z da estatura final dos pacientes foi -0,6 (-2,80 – 2,00) (tabela 15).

4.4.2 Escore Z da Estatura Final

Na tabela 16 estão apresentados os valores do escore Z da estatura final dos pacientes e o escore Z da estatura alvo.

TABELA 16 - ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E O ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DOS PACIENTES

ESCORE Z	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	n
Estatura Final	-0,60	-2,80	2,00	31
Estatura Alvo	-0,90	-2,20	0,70	31

NOTA: Teste de Wilcoxon – $p=0,21$.

Na última avaliação a comparação entre o escore Z da estatura final e o escore Z da estatura alvo dos pacientes não mostrou diferença significativa ($p=0,21$) (tabela 16).

Na tabela 17 estão apresentados os valores do escore Z da estatura final e o escore Z da estatura alvo dos pacientes de acordo com as formas clínicas de apresentação da doença virilizante ou mista.

TABELA 17 - ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DOS PACIENTES DE ACORDO COM AS FORMAS CLÍNICAS VIRILIZANTE OU MISTA

TIPO CLÍNICO	ESCORE Z		n	P
	ESTATURA FINAL	ESTATURA ALVO		
Virilizante	-0,75 (-2,10 – 2,00)	-0,85 (-2,20 – 0,00)	16	0,79 ⁽¹⁾
Mista	-0,30 (-2,80 – 1,30)	-0,90 (-1,80 – 0,70)	13	0,24 ⁽¹⁾
P	0,26 ⁽²⁾	0,38 ⁽²⁾		

(1) Teste de Wilcoxon.

(2) Teste de Mann-Whitney.

A comparação entre o escore Z da estatura final dos pacientes que apresentaram a forma clínica virilizante e os com a forma clínica mista não mostrou diferença significativa ($p=0,26$) (tabela 17).

Considerando que a mediana do tempo de doença dos pacientes operados por TCA é de 0,5 anos; na tabela 18 estão apresentados os valores em mediana, mínimo e máximo do escore Z da estatura final dos pacientes que tiveram tempo de doença $\leq 0,5$ anos e dos com tempo de doença $> 0,50$ anos.

TABELA 18 - MEDIANA, VALORES MÍNIMO E MÁXIMO DO ESCORE Z DA ESTATURA FINAL DOS PACIENTES DE ACORDO COM O TEMPO DE DOENÇA $\leq 0,5$ OU $> 0,5$ ANOS

TEMPO DE DOENÇA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	n
$\leq 0,50$ anos	-0,30	-1,80	2,00	16
$> 0,50$ anos	-1,00	-2,80	1,30	15

NOTA: Teste de Mann-Whitney – $p=0,06$.

A mediana do escore Z da estatura final dos pacientes que tiveram tempo de doença $> 0,5$ anos foi menor que o escore Z da estatura final dos pacientes que tiveram tempo de doença $\leq 0,5$ anos, mas esta diferença não foi significativa ($p=0,06$) (tabela 18).

4.4.3 Relato de Filhos

Noves pacientes, oito do sexo feminino e um paciente do sexo masculino, relataram ter tido 1 ou 2 filhos.

4.5 ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA

4.5.1 Acompanhamento Ambulatorial dos Pacientes após a Cirurgia

Os gráficos de crescimento, bem como o escore Z da estatura dos pacientes durante todo o período de acompanhamento ambulatorial, estão nos anexos 2 e 3.

Atualmente os pacientes 2, 3, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 24, 25, 28, 31 ainda estão em acompanhamento ambulatorial (Anexos 2.2; 2.3; 2.5; 2.8; 2,10; 2.11; 2.12; 2.13; 2.14; 2.24; 2.25; 2.28; 2.31).

A paciente 1 (Anexo 2.1) foi incluída na amostra, apesar de não preencher os critérios de inclusão. Esta paciente apresentava um tumor ao nascimento sendo que a manifestação clínica foi massa palpável. O laudo anátomo-patológico confirmou adenocarcinoma de supra-renal. Durante o acompanhamento após a cirurgia apresentou sempre avanço da idade óssea em relação à idade cronológica. Houve relato impreciso da data da menarca que ocorreu aproximadamente aos 10 anos e a última avaliação ocorreu aos 13,46 anos, quatro anos após o início da puberdade, que ocorreu aos 9,51 anos. A previsão de estatura final no início da puberdade era de 169,4cm e a estatura na última avaliação era de 170cm, sendo que esta estatura estava acima da estatura alvo da paciente (157cm).

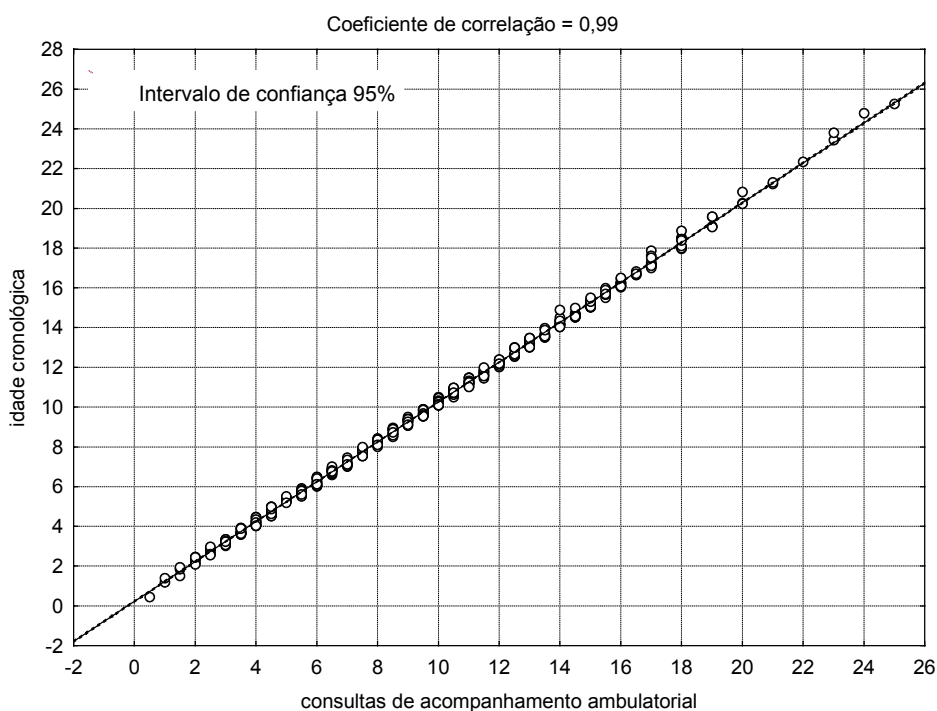
Os gráficos de representação do escore Z da estatura dos pacientes durante o acompanhamento ambulatorial serão apresentados até 14 anos de acompanhamento após a cirurgia, quando todos os pacientes já atingiram a estatura final (tabelas 6 e 15).

Os gráficos de representação da idade óssea e do escore Z da previsão de estatura final serão apresentados até 12 anos de acompanhamento após a cirurgia, até quando foi possível calcular previsão de estatura final.

4.5.2 Correlação entre Idade Cronológica e as Consultas Realizadas no Acompanhamento após a Cirurgia

No gráfico 6 está representada a correlação entre a idade cronológica dos pacientes e as consultas realizadas no acompanhamento após a cirurgia.

GRÁFICO 6 - CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE CRONOLÓGICA E AS CONSULTAS REALIZADAS NO ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA

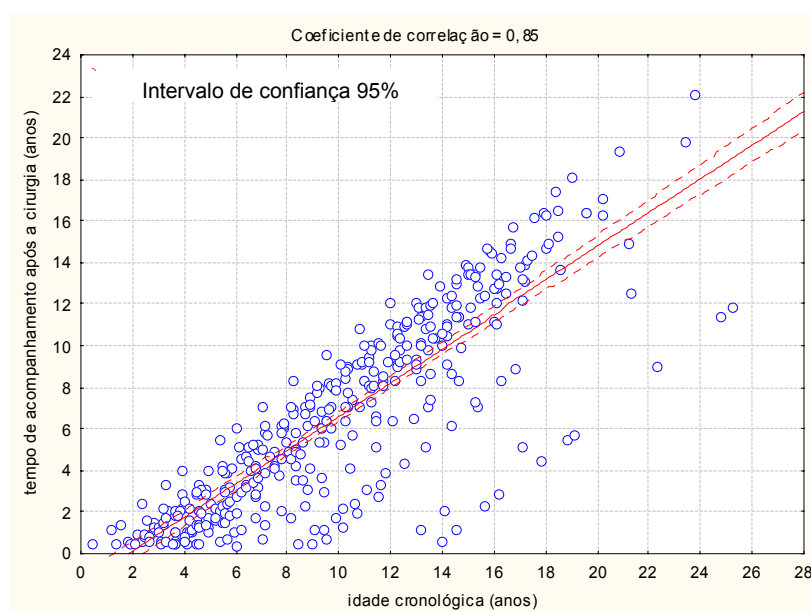


No gráfico 6 está representado que os pacientes retornaram para consultas após a cirurgia em intervalos regulares, sendo que o coeficiente de correlação entre as consultas de acompanhamento ambulatorial e a idade cronológica dos pacientes foi de 0,99.

4.5.3 Correlação entre Idade Cronológica e Tempo de Acompanhamento após a Cirurgia

A correlação entre o tempo de acompanhamento após a cirurgia e a idade cronológica dos pacientes em cada consulta está representada no gráfico 7.

GRÁFICO 7 - CURVA DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE A IDADE CRONOLÓGICA DOS PACIENTES E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA

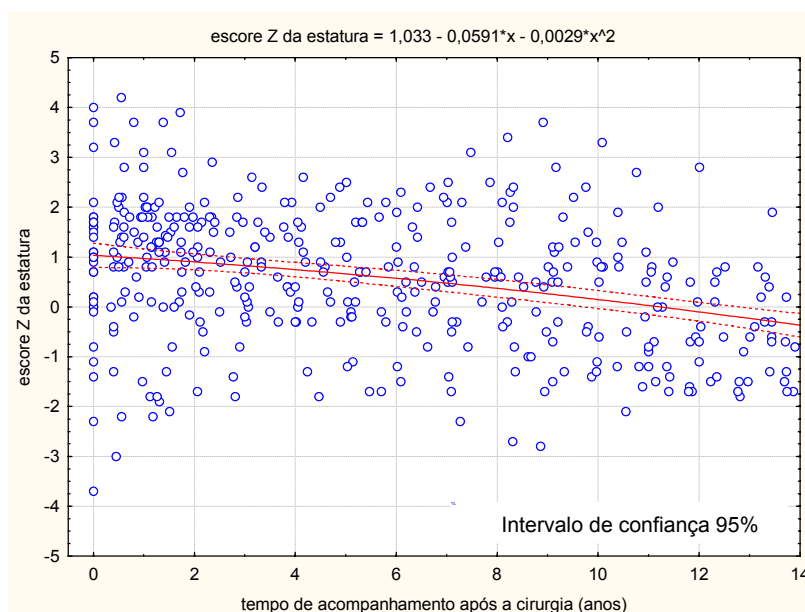


A diferença em mediana da idade cronológica dos pacientes em relação ao tempo de acompanhamento após a cirurgia é de 3,21 anos; o coeficiente de correlação desta comparação é de 0,85 (gráfico 7).

4.5.4 Curva de Regressão Simples entre o Escore Z da Estatura e o Tempo de Acompanhamento dos Pacientes após a Cirurgia

O gráfico 8 ilustra a curva de regressão simples entre o escore Z da estatura e o tempo de acompanhamento dos pacientes após a cirurgia.

GRÁFICO 8 - CURVA DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA

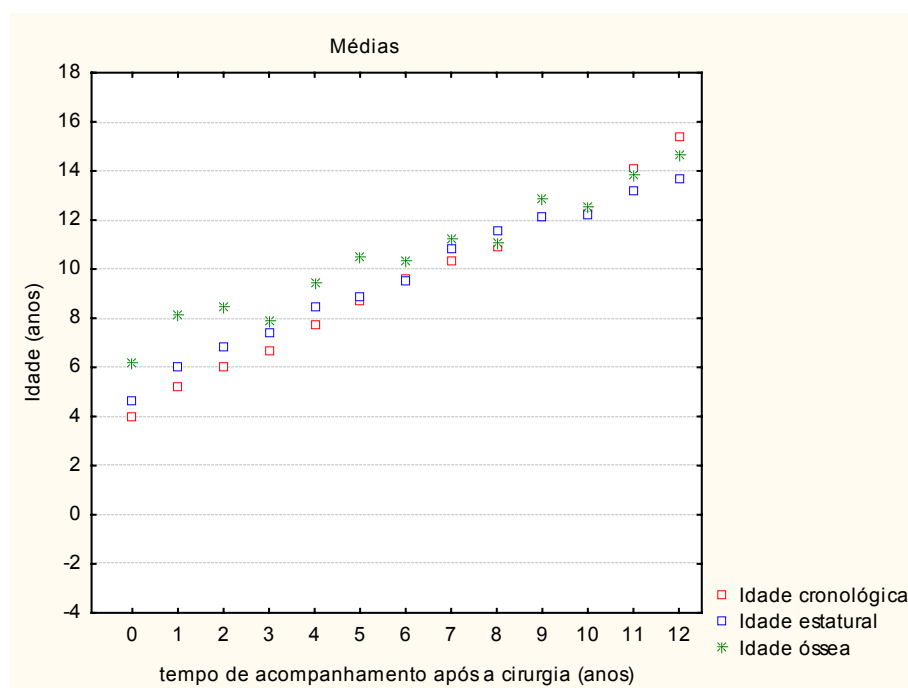


No gráfico 8 está representada a curva de tendência do escore Z da estatura dos pacientes durante o período de acompanhamento após a cirurgia, com um intervalo de confiança de 95%. A mediana do escore Z da estatura final dos pacientes foi -0,6 (gráfico 8 e tabela 16).

4.5.5 Idade Cronológica, Idade Óssea e Idade Estatural dos Pacientes durante o Acompanhamento após a Cirurgia

O gráfico 9 ilustra a distribuição da idade cronológica, idade estatural e idade óssea dos pacientes durante o período de acompanhamento após a cirurgia.

GRÁFICO 9 - MÉDIA DA IDADE CRONOLÓGICA, MÉDIA DA IDADE ESTATURAL E MÉDIA DA IDADE ÓSSEA DOS PACIENTES DURANTE O ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA



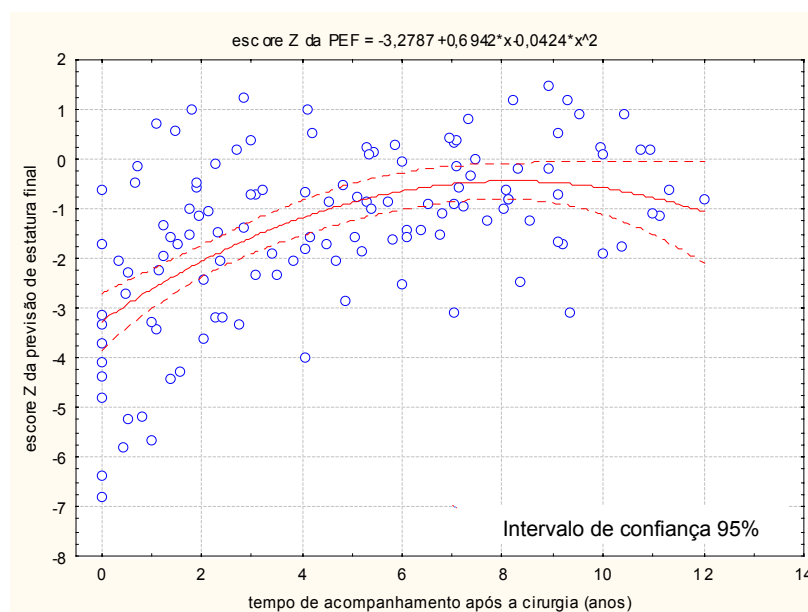
No momento do diagnóstico a idade óssea estava mais avançada do que a idade estatural e do que a idade cronológica. Até o segundo ano após a cirurgia ocorreu um avanço ainda maior de idade óssea; após este período ocorreu maior desaceleração da idade óssea do que da idade estatural em relação à idade cronológica (gráfico 9).

Quatro anos após a cirurgia, observa-se um novo avanço da idade óssea e relação à idade estatural e à idade cronológica; nesse momento alguns pacientes iniciaram a puberdade. As pacientes do sexo feminino iniciaram a puberdade 5,97 anos (média) e os do sexo masculino 4,66 anos (média) após a cirurgia.

4.5.6 Escore Z da Previsão de Estatura Final dos Pacientes durante o Acompanhamento após a Cirurgia

No gráfico 10 está representada a evolução do escore Z da previsão de estatura final (PEF) dos pacientes durante o acompanhamento após a cirurgia.

GRÁFICO 10 - CURVA DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE O ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL (PEF) E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA

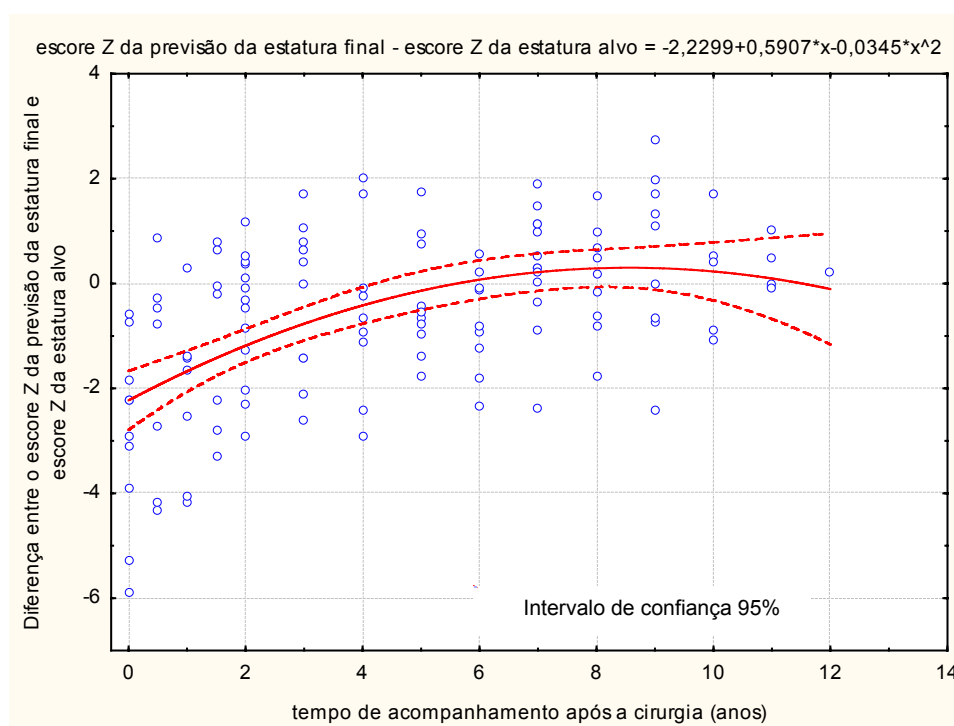


No gráfico 10 está representada a melhora progressiva do escore Z da previsão de estatura final durante o acompanhamento após a cirurgia.

4.5.7 Diferença entre o Escore Z da Previsão de Estatura Final e o Escore Z da Estatura Alvo dos pacientes durante o Acompanhamento após a Cirurgia

No gráfico 11 está representada a curva de regressão simples entre a diferença entre o escore Z da previsão de estatura final e o escore Z da estatura alvo e o tempo de acompanhamento dos pacientes após a cirurgia.

GRÁFICO 11 - CURVA DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE A DIFERENÇA ENTRE O ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL E O ESCORE Z DA ESTATURA ALVO E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA

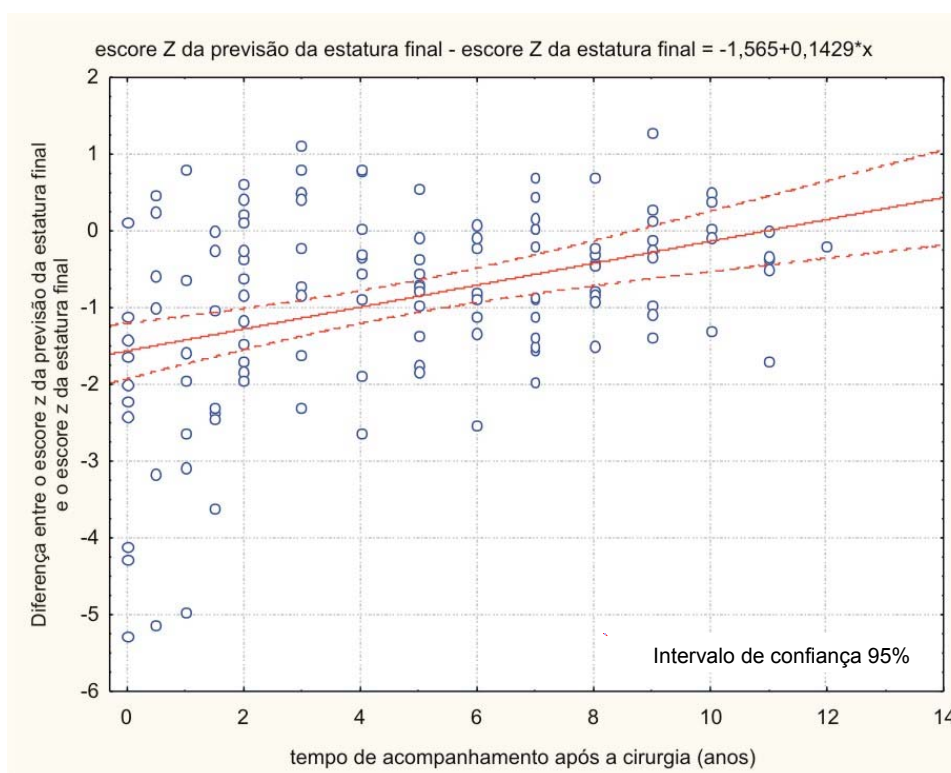


O escore Z da previsão de estatura final que inicialmente mostrava-se muito abaixo do escore Z da estatura alvo, durante o acompanhamento após a cirurgia aproxima-se do escore Z da estatura alvo, sendo que esta diferença torna-se positiva durante o acompanhamento após a cirurgia (gráfico 11).

4.5.8 Diferença entre o Escore Z da Previsão de Estatura Final e o Escore da Estatura Final durante o Acompanhamento após a Cirurgia

No gráfico 12 está representado a curva de regressão simples entre a diferença entre o escore Z da previsão de estatura final e o escore Z da estatura final e o tempo de acompanhamento dos pacientes após a cirurgia.

GRÁFICO 12 - CURVA DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE A DIFERENÇA ENTRE ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL E ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA

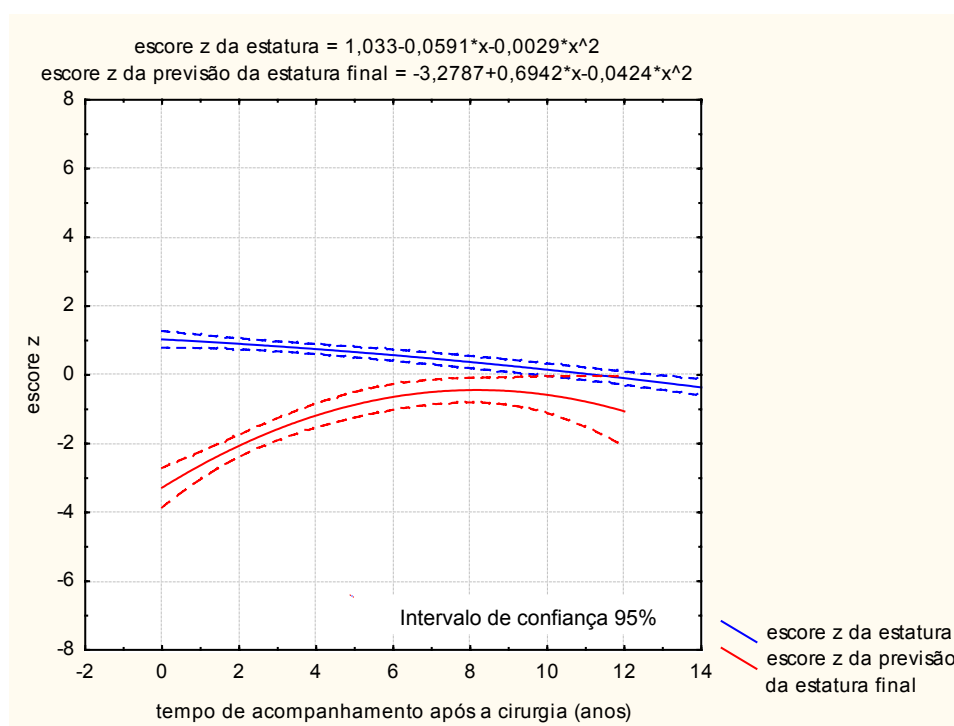


A curva de regressão simples entre a diferença entre o escore Z da previsão de estatura final e o escore Z da estatura final e o tempo de acompanhamento após a cirurgia mostra um menor erro na previsão de estatura final em relação à estatura final dos pacientes (gráfico 12).

4.5.9 Escore Z da Estatura e Escore Z da Previsão de Estatura Final durante o Acompanhamento após a Cirurgia

No gráfico 13 estão representadas as curvas de regressão simples entre o escore Z da estatura, escore Z da previsão de estatura final e tempo de acompanhamento dos pacientes após a cirurgia.

GRÁFICO 13 - CURVA DE ANÁLISE DE REGRESSÃO SIMPLES ENTRE O ESCORE Z DA ESTATURA, O ESCORE Z DA PREVISÃO DE ESTATURA FINAL E O TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA

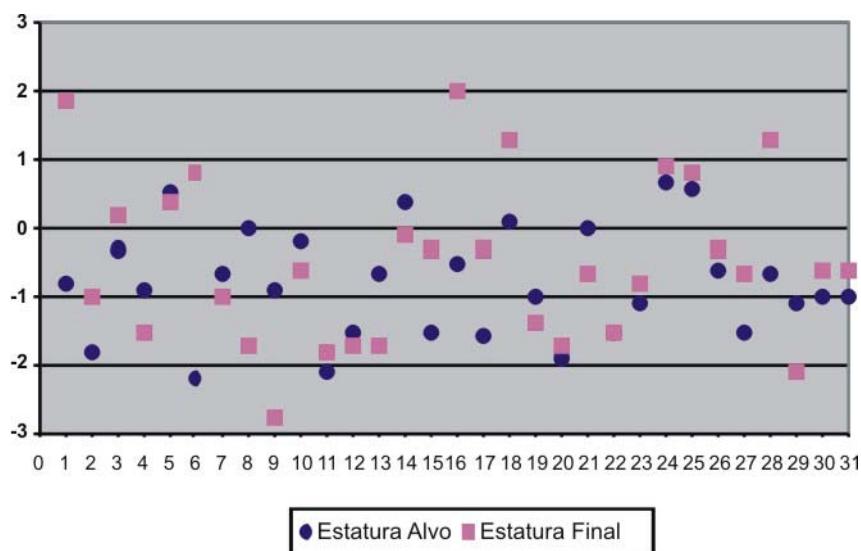


Durante o acompanhamento dos pacientes, o escore Z da previsão de estatura final, que inicialmente está muito inferior ao escore Z da estatura dos pacientes, apresenta melhora progressiva (gráfico 13).

4.5.10 Escore Z da Estatura Final e Escore Z da Estatura Alvo de cada Paciente

O gráfico 14 representa o escore Z da estatura final e o escore Z da estatura alvo de cada paciente.

GRÁFICO 14 - ESCORE Z DA ESTATURA FINAL E ESCORE Z DA ESTATURA ALVO DE CADA PACIENTE



Em 29 pacientes a estatura final variou até 1,3 desvio padrão em relação à estatura alvo (gráfico 14 e Anexos 3.1 a 3.31).

Os pacientes 8 e 9 tiveram puberdade precoce e ficaram com o escore Z da estatura final 1,7 e 1,9 desvio padrão, respectivamente, abaixo do escore Z da estatura alvo (tabela 14 e Anexos 3.8 e 3.9).

5 DISCUSSÃO

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Até o momento, esta amostra é a maior em número de pacientes operados por TCA com menos de 14 anos de idade e com estatura final.

Desde Marigo, Muller e Davies (1969) que relataram a incidência aumentada de TCA na infância e consideraram que esse achado fosse um evento local, vários trabalhos vêm relatando este aumento da incidência de TCA nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. A UEP do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná é centro de referência para atendimento deste tipo de tumor na infância e adolescência; até o momento diagnosticou 137 pacientes com TCA no período de 40 anos.

Esta amostra foi constituída de crianças nascidas nos estados do Sul do Brasil em 94% (29 pacientes). A paciente nascida no Amazonas apresentava familiares no Paraná.

Houve predomínio do sexo feminino (F) sobre o masculino (M) nesta amostra numa proporção de 2,8F: 1M; este achado é semelhante ao descrito por vários autores que referem o predomínio de TCA nas crianças do sexo feminino. Hayles et al. (1966) referiram uma proporção de 3F: 1M; Stewart, Jones e Jolleys (1974) referiram 4F: 1M; Mendonça et al. (1995) referiram 2,6F: 1M; Sbragia et al. (2005) referiram 1,75F: 1M.

A mediana da idade cronológica no início dos sinais e sintomas foi 2,5 anos e a mediana da idade cronológica no diagnóstico de 3,25 anos. Em seis (75%) pacientes do sexo masculino e quatro (17,39%) do sexo feminino o diagnóstico foi feito acima de 4 anos de idade. Hauffa et al. (1991) referiram que a média da idade cronológica no início dos sinais e sintomas foi de 2,3 anos. Salt, Savage e Grant (1992) referiram que todos os pacientes avaliados apresentaram idade cronológica ao diagnóstico inferior a 4 anos. Mendonça et al. (1995) referiram mediana da idade

cronológica ao diagnóstico de 2,4 anos. Sbragia et al. (2005), referiram mediana da idade cronológica ao diagnóstico de 2,4 anos.

O TCA congênito foi diagnosticado em um paciente. A ocorrência de TCA congênito foi também descrita por Artigas et al., em 1976; Saracco et al., em 1988 e Ribeiro et al., em 1990.

O tempo de doença variou de zero a 2,75 anos nesta amostra, com uma mediana de 0,5 anos. Hauffa et al. (1991) citaram tempo de doença de 4 meses. Mendonça et al. (1995) referiram média do tempo de doença de 1,45 anos (0,05 a 7 anos).

O tempo de acompanhamento dos pacientes até a última consulta variou de 5,10 a 25,19 anos (mediana de 13,71 anos), a mediana da idade cronológica na última avaliação foi 17,15 anos (12,20-29,30), quando todos os pacientes estavam com estatura final. A idade cronológica em que os pacientes haviam atingido a estatura final foi avaliada em 25 pacientes, sendo 14,51 anos (12,20 – 16,67) para as pacientes do sexo feminino e 17,33 anos (16,1 – 17,96) para os pacientes do sexo masculino.

Os sinais clínicos de virilização associados ou não aos sinais clínicos de síndrome de Cushing estiveram presentes em 94% dos pacientes desta amostra. O paciente com tumor congênito não manifestava clínica de excesso hormonal e um paciente apresentava manifestações clínicas de excesso de glicocorticóide isoladamente. Liou e Kay, em 2000, revisaram as descrições na literatura de TCA na infância e relataram que de 81 a 100% dos TCA na infância são funcionantes.

Os pacientes aqui revisados foram avaliados quanto à forma clínica por Michalkiewicz et al. (2004). Segundo os autores, alguns exames laboratoriais que excluiriam o excesso de glicocorticóide na presença de sinais clínicos de virilização, não estavam disponíveis ou não haviam sido solicitados. Logo, os 16 pacientes (42%) desta amostra, considerados com a forma virilizante isoladamente, pelo exame clínico ou sem exames que afastassem excesso de glicocorticóides, podem ter também excesso de glicocorticóide.

Apesar de os sinais clínicos de virilização serem evidentes nas crianças, em 15 pacientes que apresentavam excesso de androgênios o tempo de doença foi > 0,5 anos; destes, 12 eram do sexo feminino e três pacientes do sexo masculino (Anexos 2.1 a 2.31).

Quanto ao estadiamento tumoral, 24 pacientes avaliados estavam no estágio I, cinco no estágio II e dois pacientes no estágio III; nenhum paciente desta amostra estava no estágio IV. Estes dados reforçam a correlação entre o estadiamento do TCA na infância proposto por Sandrini et al. (1993) e a sobrevida. Os pacientes classificados como estágio III são os de número 12 e 14 (Anexos 2.12 e 2.14).

A supra-renal direita em 15 pacientes e a supra-renal esquerda em 16 pacientes foram igualmente afetadas pelo TCA nos pacientes desta amostra. Em nenhum caso houve acometimento das duas supra-renais concomitantemente. Mendonça et al., em 1995, relataram a ocorrência de TCA na supra-renal direita em 53% e em 47% na supra-renal esquerda das crianças avaliadas. Sbragia et al., em 2005, também não referiram predomínio na lateralidade, relataram o acometimento da supra-renal direita em 52% e em 48% na supra-renal esquerda na avaliação de 33 crianças com TCA.

Em 26 pacientes (85%) foi realizada ressecção total do TCA. Vários autores referem que a sobrevida dos pacientes está correlacionada com a cirurgia de ressecção ampla e ausência de ruptura tumoral ou presença de trombos (WAJCHENBERG et al., 2000; MICHALKIEWICZ et al., 2004; SBRAGIA et al., 2005).

O laudo anátomo-patológico foi de adenocarcinoma de supra-renal em 26 pacientes. Destes, 21 pacientes estavam no estágio I, quatro no estágio II e um paciente no estágio III. Em quatro pacientes o laudo foi de adenoma. O laudo anátomo-patológico de um paciente classificado como estágio III não foi localizado. Estes dados confirmam que o laudo de adenocarcinoma isoladamente, na faixa etária pediátrica, não pode ser correlacionado com um pior prognóstico (MENDONÇA et al., 1995; WAJCHENBERG et al., 2000; SBRAGIA et al., 2005).

Nenhum paciente apresentou metástases ao diagnóstico. Foi utilizado o,p'DDD em quatro pacientes (12,9%); um paciente que foi classificado como estágio I apesar

de ter havido ruptura tumoral na cirurgia (Anexo 2.3); um paciente no estágio II apresentava volume tumoral de 1408cm³ (Anexo 2.13) e dois pacientes no estágio III (Anexos 2.12 e 2.14). Um paciente no estágio III (Anexo 2.12) apresentou um tumor que era inicialmente irresssecável, com o uso de o,p'DDD houve redução do volume tumoral, o que possibilitou a ressecção total. O segundo paciente no estágio III (Anexo 2.14) foi submetido à biópsia tumoral em outro serviço e, após submetido à ressecção completa do tumor, foi medicado com o, p'DDD, não apresentando, até o momento, recidiva tumoral.

O uso de o, p'DDD como droga adrenolítica para o tratamento de pacientes com TCA, é citado por alguns autores, mas os resultados não são animadores (HAJJAR, HICKEY e SAMAN, 1975). Neblett, Frexes-Steed e Scott, em 1987, comentaram que o uso de o,p'DDD parece ser útil em controlar o hipercortisolismo dos pacientes com tumor de grande volume ou residual, apenas a sobrevivência de um paciente que recebeu o,p'DDD foi prolongada, mas veio a falecer. Luton et al., em 1990, relataram a ocorrência de regressão parcial do tumor e controle das manifestações endócrinas nos pacientes que utilizaram o,p'DDD, mas sem efeito na sobrevivência.

Os quatro pacientes desta amostra que utilizaram o,p'DDD, apesar do estadiamento e dos resultados descritos na literatura não serem animadores, estão vivos e livres de doença, o que pode indicar uma resposta individual ao o,p'DDD.

Atualmente os pacientes desta amostra que utilizaram o,p'DDD estão em acompanhamento ambulatorial e livres de doença durante 14,55 anos após a cirurgia (Anexo 2.3); 15,9 anos após a cirurgia (Anexo 2.12); 15,55 anos após a cirurgia (Anexo 2.13) e 5,1 anos após a cirurgia (Anexo 2.14). Um paciente que estava no estágio I, e o laudo anátomo-patológico era adenocarcinoma, apresentou recidiva tumoral por duas vezes (Anexo 2.21). A primeira recidiva deste paciente ocorreu no leito tumoral nove meses após a primeira cirurgia e a segunda recidiva localizada no fígado ocorreu nove meses após a segunda cirurgia, quando foi realizada hemihepatectomia e quimioterapia adjuvante. Atualmente este paciente está livre de doença,

14,86 anos após o diagnóstico. Outros pacientes, atendidos na UEP, que utilizaram o, p'DDD não tiveram a mesma sobrevida e foram a óbito por vários motivos.

Apesar de um pior prognóstico estar correlacionado com o estadiamento e com a ruptura tumoral na cirurgia, os pacientes desta amostra que apresentavam um maior risco de recidiva e um pior prognóstico estão, até o momento, livres de doença. Estes dados indicam que outros fatores prognósticos possam estar envolvidos.

Em 24 pacientes foi realizada a pesquisa da mutação R337H no gene *TP 53* e foi positiva em 21 deles. Latronico et al., em 2001; Sandrini et al., em 2005, referiram que a presença desta mutação na faixa etária pediátrica não está correlacionada com um pior prognóstico.

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO

O escore Z da estatura alvo dos pacientes foi -0,9 (mediana) com uma variação de -2,2 a 0,7. A mediana do escore Z da estatura das mães dos pacientes foi -0,50 (-2,40 a 1,0) e a mediana do escore Z dos pais dos pacientes foi de -0,90 (-2,80 a 1,10).

As crianças atendidas na UEP são de famílias que recorrem ao atendimento do Sistema Único de Saúde, o que justifica dizer que os fatores socioeconômicos podem ter influenciado na baixa estatura dos pais dos pacientes.

A correlação entre a baixa estatura dos pais dos pacientes atendidos no Hospital de Clínicas e a renda familiar foi relatada por Nesi-França (2006) na avaliação do crescimento de crianças com hipotireoidismo congênito. Nesi-França, em 2006, encontrou mediana do escore Z da estatura das mães dos pacientes de -0,90 e dos pais de -0,86 e houve correlação significativa do escore Z da estatura dos pais com a renda familiar. Tanner, Goldstein e Whitehouse (1970) relataram que as privações econômicas e doenças sofridas pelos pais podem determinar um cálculo indevido da estatura alvo dos filhos, desde que estes tenham acesso a condições melhores de saúde.

Apesar de não se conhecer o canal de crescimento prévio ao diagnóstico de TCA, os pacientes desta amostra estavam com o escore Z da estatura acima do escore Z da estatura alvo no momento do diagnóstico, indicando que ocorreu aceleração da velocidade de crescimento. O escore Z da previsão de estatura final no momento do diagnóstico estava significativamente abaixo do escore Z da estatura alvo, sugerindo uma possível perda de estatura final devido ao avanço da idade óssea no diagnóstico do TCA. Tanto os pacientes que apresentaram a forma clínica virilizante quanto os que apresentaram a forma mista tiveram escore Z da estatura significativamente acima do escore Z da estatura alvo ao diagnóstico. Sabendo-se que a mediana do tempo de doença dos pacientes desta amostra foi de 0,5 anos, a comparação entre o escore Z da estatura no momento do diagnóstico dos pacientes com tempo de doença $\leq 0,50$ anos e $> 0,50$ anos não mostrou diferença significativa. Este dado sugere que a intensidade do estímulo hormonal possa ser responsável pela aceleração do crescimento e não o tempo de exposição ao excesso hormonal.

No momento do diagnóstico tanto a idade óssea quanto a idade estatural estavam significativamente acima da idade cronológica. A idade óssea, que é um marcador de senescência da placa de crescimento, estava mais de um ano avançada em relação à idade cronológica no momento do diagnóstico em 15 pacientes (mediana=2,5 anos de avanço) e compatível com a idade cronológica em 11 pacientes. Este dado indica que os pacientes com idade óssea avançada em relação à idade cronológica no momento do diagnóstico podem ter perda de estatura final.

5.3 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NO INÍCIO DA PUBERDADE

A mediana da idade cronológica no início da puberdade foi 9,21 anos para as meninas e 10,91 anos para os meninos. O tempo transcorrido entre o diagnóstico e o início da puberdade para as meninas mostrou mediana de 6,64 anos (0,20 a 9,50 anos) e para os meninos 5,74 anos (0,00-9,11 anos). A média da idade da

menarca foi de 11,64 anos, um pouco mais cedo do que a referida por Castilho, Saito e Barros-Filho (2005) em que a média da idade da menarca foi 12,63 anos.

No início da puberdade a mediana do escore Z da estatura das pacientes foi 1,3 e para os pacientes do sexo masculino -1,45. Para o sexo feminino, no início da puberdade, o escore Z da estatura estava significativamente acima do escore Z da previsão de estatura final e do escore Z da estatura alvo; contudo, a comparação neste momento, entre o escore Z da previsão de estatura final e o escore Z da estatura alvo já não apresentava mais diferença significativa. Este dado indica que no início da puberdade as pacientes do sexo feminino já haviam recuperado uma possível perda de estatura final. Para o sexo masculino, o escore Z da previsão de estatura final no início da puberdade ainda estava significativamente abaixo do escore Z da estatura alvo, indicando que no início da puberdade os pacientes do sexo masculino ainda não haviam recuperado a perda estatural. Outro dado que indica a possibilidade de perda de estatura final para os pacientes do sexo masculino ainda no início puberal é que a idade estatural neste momento está abaixo tanto da idade cronológica quanto da idade óssea, o que não ocorreu com as pacientes do sexo feminino. O fato de que a maioria das pacientes do sexo feminino terem seu diagnóstico de TCA feito até os 4 anos de idade sugere que a idade cronológica no diagnóstico seja um fator protetor para a estatura final. Para os pacientes do sexo masculino, seis pacientes tiveram seu diagnóstico feito acima de 4 anos e um tempo menor até o início da puberdade, podendo por este motivo ainda não ter, no início da puberdade, recuperado a perda estatural.

Em cinco pacientes ocorreu puberdade precoce, quatro meninas e um menino. A mediana do tempo de doença dos pacientes que tiveram puberdade precoce foi de 1,5 anos (1,0 a 2,75 anos). A diferença entre idade óssea no momento do diagnóstico e idade cronológica no momento do diagnóstico dos pacientes que tiveram puberdade precoce foi 4,06 (média). Este dado sugere que a demora no diagnóstico destes pacientes com a manutenção do estímulo androgênico permitiu a progressão da maturação óssea e a evolução para puberdade precoce. Este dado sugere que os

pacientes com TCA que apresentam longo tempo de doença e importante avanço da idade óssea ao diagnóstico podem evoluir para puberdade precoce. O tempo transcorrido entre o início da puberdade e a menarca foi em média 3,67 anos para as pacientes que tiveram puberdade precoce. Apesar de quatro pacientes apresentarem puberdade precoce, a menarca ocorreu antes dos 10 anos de idade em três pacientes. O escore Z da estatura final estava compatível com o escore Z da estatura alvo em três dos cinco pacientes que tiveram puberdade precoce. Um paciente do sexo masculino e uma do sexo feminino, que tiveram puberdade precoce, o escore Z da estatura final ficou mais de 1,3 desvio padrão abaixo do escore Z da estatura alvo (Anexos 3.8, 3.9).

Não foi feito bloqueio da puberdade em nenhum paciente pela dificuldade de acesso à medicação naquele momento.

Apesar do avanço da idade óssea destes pacientes que tiveram puberdade precoce, apenas dois pacientes não atingiram a estatura alvo; este dado sugere a possibilidade de um controle genético sobre o crescimento apesar da senescência da cartilagem de crescimento indicar perda de estatura final em todos estes pacientes.

5.4 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO E COM ESTATURA FINAL

A mediana da idade cronológica dos pacientes na última avaliação foi de 17,15 anos (12,20 – 29,30 anos) e a mediana do escore Z da estatura final foi -0,6 (-2,8 a 2,0). O tempo de acompanhamento ambulatorial dos pacientes variou de 5,10 a 25,19 anos (mediana de 13,71 anos).

Em 25 pacientes foi possível identificar a idade cronológica ao atingir a estatura final. A mediana da idade cronológica ao atingir a estatura final para as pacientes do sexo feminino foi 14,51 anos (12,2 – 16,67) e para os pacientes do sexo masculino 17,33 anos (16,1 – 17,96). As pacientes do sexo feminino tiveram mediana do escore Z da estatura final acima da mediana do escore Z da estatura final dos pacientes do sexo masculino, mas ambos atingiram o potencial genético de crescimento.

Um dos fatores que pode ser correlacionado com este achado pode ser o menor número de pacientes do sexo masculino e além deste, o diagnóstico de TCA foi feito acima de quatro anos em seis de oito pacientes do sexo masculino.

A comparação entre a mediana do escore Z da estatura final e a mediana do escore Z da estatura alvo dos pacientes não mostrou diferença significativa. Com este achado podemos concluir que os pacientes que tiveram TCA funcionante na infância e adolescência não perderam estatura final em relação ao alvo familiar e ainda tiveram escore Z da estatura final acima do escore Z da estatura alvo independente da forma clínica de apresentação da doença. Os pacientes com TCA que apresentavam previsão de estatura final muito abaixo da estatura alvo recuperaram seu potencial genético de crescimento.

A comparação entre a mediana do escore Z da estatura final dos pacientes que tiveram tempo de doença $\leq 0,50$ anos e $> 0,50$ anos não mostrou diferença significativa. Logo, o tempo de exposição ao excesso de esteróides adrenais nos pacientes desta amostra operados por TCA até os 14 anos de idade, não comprometeu a estatura final.

Nesta amostra nove pacientes tiveram filhos. Oito pacientes do sexo feminino engravidaram, e tiveram até a última avaliação de um a dois filhos. Um paciente do sexo masculino teve uma filha. Os filhos de alguns destes pacientes fazem acompanhamento médico no ambulatório da UEP. Claahsen-Van Der Griten et al., em 2006, referiram que a gravidez e o número de nascimentos são marcadores de fertilidade e a regularidade menstrual pode ser utilizada como um marcador indireto de fertilidade principalmente para as adolescentes quando avaliou pacientes com hiperplasia congênita de supra-renal.

5.5 ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES APÓS A CIRURGIA

As representações gráficas da evolução dos dados antropométricos dos pacientes foram feitas de acordo com o tempo de acompanhamento após a cirurgia

por refletirem melhor as mudanças ocorridas no crescimento após adrenalectomia. O cumprimento do protocolo de atendimento de pacientes com TCA possibilitou a avaliação dos pacientes de acordo com o tempo de acompanhamento e correlação com a idade cronológica.

No momento do diagnóstico, o escore Z da estatura dos pacientes (mediana de 1,0) estava acima do escore Z da estatura alvo (mediana de -0,9); após a cirurgia houve redução progressiva e aproximação em direção ao escore Z da estatura alvo.

Apesar de 30 pacientes desta amostra não terem apresentado recidiva tumoral, a idade estatural e principalmente a idade óssea continuaram avançando mais rapidamente em relação à idade cronológica até dois anos após a cirurgia.

Uma possibilidade para justificar esta permanência de aceleração da idade óssea após a cirurgia sem ação androgênica, seria a progressão do processo de senescência da cartilagem de crescimento previamente estimulado; após um certo período, dois anos, algum fator que pode ser genético reconheceria o desajuste e a possibilidade de perda do padrão genético de crescimento, ocorrendo assim diminuição desta velocidade de senescência da placa de crescimento mas, com manutenção da velocidade de crescimento.

No segundo ano, após a adrenalectomia, foi observado *catch-down* mais intenso da idade óssea do que da idade estatural. Esta desaceleração da idade óssea permitiu que as previsões de estatura final melhorassem progressivamente aproximando-se do escore Z da estatura alvo.

Os trabalhos de avaliação das mudanças no padrão de crescimento das crianças para buscar o canal genético do crescimento perdido por doenças ou privações, citam os fenômenos do *catch-up* e *catch-down*. Tanner (1963) sugeriu que existiria um local no cérebro que identificaria a lentificação ou parada do crescimento estimulando assim a ocorrência de *catch-up* para recuperar o padrão genético. Baron et al., em 1994, referiram que o *catch-up* ocorre por um mecanismo intrínseco na placa de crescimento atrasando o processo normal de senescência da placa de crescimento.

Caso não ocorresse *catch-down* da idade óssea, seria esperado que mais pacientes tivessem evoluído para puberdade precoce com perda de estatura final, e apesar do avanço da idade óssea, apenas dois pacientes que tiveram puberdade precoce apresentaram a estatura final mais de 1,3 desvio padrão abaixo do escore Z estatura alvo.

Apesar dos relatos de Preece (1986) de que as avaliações de previsão da estatura final nas crianças doentes possa não ter correlação direta com a estatura adulta, as avaliações da previsão de estatura final dos pacientes operados por TCA durante o acompanhamento após a cirurgia mostraram o fenômeno de retomada do padrão genético do crescimento.

Provavelmente esta recuperação foi possível porque houve tempo para que a desaceleração da idade óssea ocorresse, preservando assim o padrão genético de crescimento. A idade cronológica ao diagnóstico, nestes pacientes, pode ser considerada como um fator protetor para uma possível perda de estatura final. Pode-se inferir que exista uma auto-regulação sobre a idade óssea nos casos de doenças que interfiram no padrão genético de crescimento, mas, a partir de uma determinada idade óssea, este controle pode não ser efetivo e a estatura alvo ser perdida.

Alguns autores comentaram sobre a influência da exposição ao excesso de esteróides sexuais para crianças mais novas e relataram que pode não comprometer a estatura final (Thilen et al., 1995; Weise et al., 2001; Stikkelbroeck et al., 2003).

Os dados desta amostra comprovam que a idade cronológica no momento da exposição ao excesso de esteróides sexuais possa ser um fator importante para a retomada do padrão genético do crescimento, permitindo que eventos fisiológicos equilibrem o que foi inicialmente perdido.

Pode-se supor que exista um fator genético ou um local no cérebro, como sugerido por Tanner, em 1963, que reconheceria o desvio do padrão genético do crescimento e com o tempo busque corrigi-lo, desde que haja tempo para a correção.

Dos 31 pacientes desta amostra, 29 atingiram o escore Z da estatura alvo considerando a variação de 1,3 desvio padrão acima ou abaixo do escore Z da estatura

alvo. A mediana do escore Z da estatura final dos pacientes ficou acima da mediana do escore Z da estatura alvo, respectivamente -0,6 e -0,9 (medianas). A melhora das condições alimentares e de assistência destas crianças pode ter contribuído para que a estatura final destas crianças ficasse acima da estatura alvo.

6 CONCLUSÕES

1. A estatura final, de pacientes operados por TCA na infância e adolescência, nesta amostra, foi adequada para a estatura alvo.
2. Os dois únicos pacientes que tiveram a estatura final menor do que a estatura alvo apresentaram puberdade precoce.

REFERÊNCIAS

- ABU, E. O.; HORNER, A.; KUSEC, V.; TRIFFITT, J. T.; COMPSTON, J. E. The localization of androgen receptors in human bone. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.82, n.10, p.3493-3497, 1997.
- ABU, E. O.; HORNER, A.; KUSEC, V.; TRIFFITT, J. T.; COMPSTON, J. E. The localization of the functional glucocorticoid receptor in human bone. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.85, n.2, p.883-889, 2000.
- ANNEFELD, M. Changes in rat epiphyseal cartilage after treatment with dexamethasone and glycosaminoglycan-peptide complex. **Path Res Pract**, v.188, p.649-652, 1992.
- ARTIGAS, J. L. R.; NICLEWICZ, E. D.; SILVA, A. P. G.; RIBAS, D. B.; ATHAYDE, S. L. Congenital adrenal cortical carcinoma. **Journal of Pediatric Surgery**, v.11, n.2, p.247-252, 1976.
- AYCAN, Z.; OCAL, G.; BERBEROGLU, M.; CETINKAYA, E.; ADIYAMAN, P.; EVLIYAOGU, O. Experience with long-term glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia: growth pattern compared with genetic height potential. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.19, p.245-251, 2006.
- BALAKUMAR, T.; PERRY, L. A.; SAVAGE, M. O. Adrenocortical adenoma- an unusual presentation with hypersecretion of oestradiol, androgens and cortisol. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.10, p.227-229, 1997.
- BARON, J.; KLEIN, O. K.; COLLI, M. J.; YANOVSKI, J. A.; NOVOSAD, J. A.; BACHER, J. D.; CUTLER-JUNIOR, G. C. Catch-up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. **Endocrinology**, v.135, n.4, p.1367-1371, 1994.
- BAUER, J. Nephrosensyndrome und Körperwachstum. **Helvet Paediat Acta**, v.9, p.127, 1954.
- BAYLEY, N.; PINNEAU, S. R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. **Journal of Pediatrics**, v.40, p.423-441, 1952.
- BERNSTEIN, L.; GURNEY, J. G. Carcinoma and other malignant epithelial neoplasm. In: RIES, L. A. S.; SMITH, M. A.; GRUNEY, J. G. et al. (Eds.). **Cancer and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995**. Bethesda, MD: National Care Institute, SEER Program, 1999. p.139-147.
- BERRUTI, A.; TERZOLO, M.; PIA, A.; ANGELI, A.; DOGLIOTTI, L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. **Cancer**, v.83, n.10, Nov. 1998.
- BILEZIKIAN, J. P.; MORISHIMA, A.; BELL, J.; GRUMBACH, M. M. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. **New England Journal of Medicine**, v.339, p.599-603, 1998.
- BIRCH, J. M.; BLAIR, V. Increase in childhood carcinomas in North-West England. **Lancet**, v.1, n.8589, p.833, 1988.

- BLODGETT, F. M.; BURGEM, L.; SEZZONI, D.; GRIBETZ, D.; TALBOT, N. B. Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. **New England Journal of Medicine**, v.254, p.636-641, 1956.
- BOERSMA, B.; OTTEN, B. J.; STOELINGA, G. B.; WIT, J. M. Catch-up growth after prolonged hypothyroidism. **European Journal of Pediatrics**, v.155, p.362-367, 1996.
- BOERSMA, B.; WIT, J. M. Catch-up growth. **Endocrine Reviews**, v.18, n.5, p.646-661, 1997.
- BRUNELLI, V. L.; RUSSO, G.; BERTELLONI, S.; GARGANTINI, L.; BALDUCCI, R.; CHIESA, L.; LIVIERI, C.; DE SANCTIS, C.; EINAUDI, S.; VIRDIS, R.; SAGGESE, G.; CHIUMELLO, G. Final Height in Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: The Italian Experience. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.16, p.277-283, 2003.
- CARANI, C.; QIN, K.; SIMONI, M.; FAUSTINI-FUSTINI, M.; SERPENTE, S.; BOYD, J.; KORACH, K. S.; SIMPSON, E.R. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. **New England Journal of Medicine**, v.337, p.91-95, 1997.
- CASSORLA, F. G.; SKERDA, M. C.; VALK, I. M.; HUNG, W.; CUTLER-JUNIOR, G. B.; LORIAUX, D. I. The effects of sex steroid on ulnar growth during adolescence. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.58, n.4, p.717-720, 1984.
- CASTILHO, S. D.; SAITO, M. I.; BARROS-FILHO, A. Crescimento pós-menarca em uma coorte de meninas brasileiras. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.49, n.6, p.971-976, 2005.
- CHIESA, A.; GRUÑEIRO DE PAPPENDIECK, L.; KESELMAN, A.; HEINRICH, J. J.; BERGADÁ, C. Final Height in Long-term primary hypothyroid children. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.11, p.51-58, 1998.
- CLAAHSEN-VAN DER GRITEN, H. L.; STIKKELBROECK, N. M. M. L.; SWEEP, C. G. J.; HERMUS, A. R. M. M.; OTTEN, B. J. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v.19, p.677-685, 2006.
- DESANDES, E.; CLAVEL, J.; BERGER, C.; BERNARD, J-L.; BLOUIN, P.; LUMLEY, L.; DEMEOCQ, F.; FREYCON, F.; GEMBARA, P.; GOUBIN, A.; LeGALL, E.; PILLON, P.; SOMMELET, D.; TRON, I.; LACOUR, B. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. **Pediatric Blood Cancer**, v.43, p.749-757, 2004.
- DOMENICE, S.; MENDONÇA, B. B.; ARNHOLD, I. J. P.; NICOLAU, W.; BLOISE, W. Ausência de desaceleração do crescimento após remoção cirúrgica de tumores adrenais virilizantes. In: REUNION ANUAL DE LA SOCIEDAD LATINOAMERICA DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, 2., 1988, Mar del Plata. **Anais...** Mar del Plata, 1988. p.78.
- DRUT, R.; HERNANDEZ, A.; POLLONO, D. Incidence of childhood cancer in La Plata, Argentina, 1977-1987. **Int Journal of Cancer**, v.45, p.1045-1047, 1990.
- EINAUDI, S.; LALA, R.; CORRIAS, A.; MATARAZZO, P.; PAGLIARDINI, S.; DE SANCTIS, C. Auxological and biochemical parameters in assessing treatment of infants and toddlers with congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.6, n.2, p.173-178, 1993.

EMONS, J. A.; BOERSMA, B.; BARON, J.; WIT, J. M. Catch-up growth: Testing the hypothesis of delayed growth plate senescence in humans. **The Journal of Pediatrics**, v.147, p.843-846, 2005.

EUGSTER, E. A.; DIMEGLIO, L. A.; WRIGHT, J. C.; FREIDENBERG, G. R.; SESHADRI, R.; PESKIVICZ, O. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: A meta-analysis. **The Journal of Pediatrics**, v.138, n.1, p.27-32, Jan. 2001.

FRANÇA-JUNIOR, I.; SILVA, G. R.; MONTEIRO, C. A. Tendência secular da altura na idade adulta de crianças nascidas na cidade de São Paulo entre 1950 e 1976. **Rev Saúde Pública**, v.34, S 6, p.102-107, 2000.

GILBERT, M. G.; CLEVELAND, W. W. Cushing Syndrome in infancy. **Pediatrics**, v.46, n.2, p.217-229, Aug. 1970.

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

GRUMBACH, M. M. Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.13, S 6, p.1439-1455, 2000.

HAJJAR, R. A.; HICKEY, R. C.; SAMAN, N. A. Adrenal cortical carcinoma. A study of 32 patients. **Cancer**, n.2, v.35, p.549-554, 1975.

HAUFFA, B. P.; ROLL, C.; MUHLENBERG, R.; HAVERS, W. Growth in children with adrenocortical tumors. **Klinische Paediatric**, v.203, p.83-87, 1991.

HAYLES, A. B.; HAHN-JUNIOR, H. B.; SPRAGUE, R. G.; BAHN, R. C.; PRIESTLEY, J. T. Hormone-Secreting tumors of the adrenal cortex in children. **Pediatrics**, v.37, n.1, part. 1, p.19-25, Jan. 1966.

HUNZIKER, U.; LARGO, R.; ZACHMANN, M.; PRADER, A. Compensatory maturational deceleration of growth or "catch-down growth" in patients with congenital adrenal hyperplasia after delayed initiation of therapy. **European Journal of Pediatrics**, v.144, p.550-553, 1986.

JÄÄSKELÄINEN, J.; VOUTILAINEN, R. Growth of patients with 21-Hydroxylase deficiency: An analysis of the factors influencing adult height. **Pediatric Research**, v.41, n.1, p.30-33, 1997.

KATER, C. E.; BIGLIERI, E. G.; BRUST, N.; CHANG, B.; HIRAI, J.; IVORY, I. Stimulation and supression of the mineralocorticoid hormones in normal subjects and adrenocortical disorders. **Endocrine Reviews**, v.10, n.2, p.149-164, 1989.

KAYEMBA-KAY'S, S.; HINDMARSH, P. C. Catch-up growth: an overview. **Pediatric Endocrinology Reviews (PER)**, v.3, n.4, p.365-378, Jun. 2006.

KEMBER, N. F. The physiology of the growth plate. In: HERNANDEZ, M.; ARGENTE, J. (Ed.). **Human Growth: Basic and Clinical Aspects: Proceedings of the Sixth International Congress of Auxology**, Madrid Spain. Sept, 1991. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V., 1992. p.81-86.

LATRONICO, A. C.; PINTO, E. M.; DOMENICE, S.; FRAGOSO, M. C. B. V.; MARTIN, R. M.; ZERBINI, M. C.; LUCON, A. M.; MENDONÇA, B. B. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.86, n.10, p.4970-4973, 2001.

LEBRETHON, M. C.; GROSSMAN, A. B.; AFSHAR, F.; PLOWMAN, P. N.; BESSER, G. M.; SAVAGE, M. O. Linear growth and final height after treatment for Cushing's disease in childhood. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.85, n.9, p.3262-3265, 2000.

LEJARRAGA, H. Growth in chronic disease. In: GILLI, G.; SCHELL, L. M.; BENSO, L. (Ed.). **Human growth from conception to maturity**. London: Smith-Gordon, 2002. p.191-206.

LEVINE, A. S.; MOMAND, J.; FINLAY, C. A. The p 53 tumour suppressor gene. **Nature**, v.351, p.453-456, 1991.

LIOU, I. S.; KAY, R. Adrenocortical carcinoma in children. **Pediatric Urologic Oncology**, v.27, n.3, p.403-421, 2000.

LUO, Z. C.; ALBERTSSON-WIKLAND, K.; KARLBERG, J. Target height as a predicted by parental heights in a population-based study. **Pediatric Research**, v.44, n.4, p.563-571, 1998.

LUO, Z. C.; KARLBERG, J. Estimating the genetic potential in stature. **Archives of Disease in Childhood**, v.82, p.266, 2000.

LUTON, J. P.; CERDAS, S.; BILLAUD, L.; THOMAS, G.; GUILLAUME, B.; BERTAGNA, X.; LAUDAT, M. H.; LOUVEL, A.; CHAPUIS, Y.; BLONDEAU, P.; BONNIN, A.; BRICAIRE, H. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. **The New England Journal of Medicine**, n.17, v.322, p.1195-1201, 1990.

MACFARLANE, D. A. Cancer of the adrenal cortex. The natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v.23, p.155-186, 1958.

MAGIAKOU, M.A.; MASTORAKOS, G.; CHROUSOS, G. P. Final stature inpatients with endogenous Cushing's syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.79, n.4, p.1082-1085, 1994.

MAGIAKOU, M. A.; MASTORAKOS, G.; OLDFIELD, E. H.; GOMEZ, M.T.; DOPPMAN, J. L.; CUTLER-JR., G. B.; NIEMAN, L. K.; CHROUSOS, G. P. Cushing's syndrome in children and adolescents- Presentation, Diagnosis, and Therapy. **The New England Journal of Medicine**, v.331, n.10, p.629-636, 1994.

MANTERO, F.; ARNALDI, G. Investigation Protocol: Adrenal enlargement. **Clinical Endocrinology**, v.50, p.141-146, 1999.

MARIGO, C.; MULLER, H.; DAVIES, J. N. P. Survey of Cancer in Children Admitted to a Brazilian Charity Hospital. **Journal of the National Cancer Institute**, v.43, n.6, p.1231-1240, 1969.

MARQUES-PEREIRA, R. M.; LACERDA, L.; LACERDA, H. M.; MICHALKIEWICZ, E.; SANDRINI, F.; SANDRINI, R. Childhood Adrenocortical Tumours: a Review. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, v.4, n.2, p.1-9, 2006.

MARQUES-PEREIRA, R.; MICHALKIEWICZ, E.; PIANOVSKI, M. A.; NESI-FRANÇA, S.; BOGUSZEWSKI, M. C. S.; CAT, I.; DeLACERDA, L.; SANDRINI, R. Tratamento do tumor do córtex adrenal na infância. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.49, n.5, p.747-752, Out. 2005.

MARQUES-PEREIRA, R.; MICHALKIEWICZ, E.; SANDRINI, F.; FIGUEIREDO, B. C.; PIANOVSKI, M.; NESI-FRANÇA, S.; BOGUSZEWSKI, M. C. S.; COSTA, O.; CAT, I.; LACERDA, L.; SANDRINI, R. Tumores do córtex adrenal na infância. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.48, n.5, p.651-658, 2004.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Archives of Disease in Childhood**, v.44, p.291-303, 1969.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. **Archives of Disease in Childhood**, v.45, p.13-23, 1970.

MASOUD, I.; SHAPIRO, F.; MOSES, A. Tibial epiphyseal development: A cross-sectional histologic and histomorphometric study in the New Zeland white rabbit. **Journal of Orthopedic Research**, v.4, p.212-220, 1986.

McDONNELL, C. M.; ZACHARIN, M. R. Adrenal cortical tumours: 25 years' experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. **Journal of Paediatr Child Health**, v.39, p.682-685, 2003.

McWHIRTER, W. R.; STILLER, C. A.; LENNOX, E. L. Carcinomas in children. A registry-based study of incidence and survival. **Cancer**, v.63, n.11, p.2242-2246, 1989.

MEDEIROS, L. J.; WEISS, L. M. New Developments in the pathologic diagnosis of the adrenal cortical neoplasm, a review. **American Journal of Clinical Pathology**, v.97, n.1, p.73-83, 1992.

MENDONÇA, B. B.; LUCON, A. M.; MENEZES, C. A. V.; SALDANHA, L. B.; LATRONICO, A. C.; ZERBINI, C.; MADUREIRA, G.; DOMENICE, S.; ALBERGARIA, M. A. P.; CAMARGO, M. H. A.; HALPERN, A.; LIBERMAN, B.; ARNHOLD, I. J. P.; BLOISE, W.; ANDRIOLO, A; NICOLAU, W.; SILVA, F. A. Q.; WROCLASKI, E.; ARAP, S.; WAJCHENBERG, B. L. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasm in childhood and adulthood. **The Journal of Urology**, v.154, p.2004-2009, Dec. 1995.

METZGER, D. L.; KERRIGAN, J. R. Androgen receptor blockade with flutamine enhances growth hormone secretion in late pubertal males: evidence for independent actions of estrogen and androgen. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.76, n.5, p.1147-1152, 1993.

MICHALKIEWICZ, E.; SANDRINI, R.; FIGUEIREDO, B.; MIRANDA, E. C. M.; CARAN, E.; OLIVEIRA-FILHO, A. G.; MARQUES, R.; PIANOVSKI, M. A. D.; LACERDA, L.; CRISTOFANI, L. M.; JENKINS, J.; RODRIGUEZ-GALINDO, C.; RIBEIRO, R. C. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: A report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. **Journal of Clinical Oncology**, v.22, n.5, p.838-845, 2004.

MILLER, R. W.; YOUNG, J. L.; NOVAKOVIC, B. Childhood cancer. **Cancer**, v.75, n.1, Suppl., Jan. 1995.

NEBLETT, W. W.; FREXES-STEED, M.; SCOTT, H. W. Experience with Adrenocortical Neoplasm in Childhood. **The American Surgeon**, v.53, n.3, p.117-125, March 1987.

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

NEW, M. I. Factors Determining Final Height in Congenital Adrenal Hyperplasia. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.14, p.933-937, 2001.

NEW, M. I.; DEL BALZO, P.; CRAWFORD, C.; SPEISER, P. W. The Adrenal Cortex. In: KAPLAN, S. A. **Clinical Pediatric Endocrinology**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990. p.181-234.

NILSSON, O.; BARON, J. Fundamental limits on longitudinal bone growth: growth plate senescence and epiphyseal fusion. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v.15, n.8, p.370-374, 2004.

NOBLE, B.; ROUTLEDGE, J.; STEVENS, H.; HUGHES, I.; JACOBSON, W. Androgen receptors in bone-forming tissue. **Hormone Research**, v.51, p.31-36, 1999.

PARKIN, D. M.; STILLER, C. A.; DRAPER, G. J.; BIEBER, C. A. The International incidence of childhood cancer. **Int Journal of Cancer**, v.42, p.511-521, 1988.

PIANOVSKI, M. A. D.; MALUF, E. M. C. P., CARVALHO, D. S.; RIBEIRO, R. C.; RODRIGUEZ-GALINDO, C.; BOFFETTA, P.; ZANCANELLA, P.; FIGUEIREDO, B. Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil. **Pediatric Blood Cancer**, v.47, n.1, p.56-69, 2006.

PIERSON, M.; DESCHAMPS, J. P. Crescimento. In: JOB, J. C.; PIERSON, M. (Ed.). **Endocrinologia pediátrica e crescimento**. São Paulo: Manole, 1980. p.1-62.

PRADER, A. Catch-up growth. **Postgraduate Medical Journal**, v.54, S.1, p.133-143, 1978.

PRADER, A.; TANNER, J. M.; VON HARNACK, G. A. Catch-up growth following illness or starvation. **The Journal of Pediatrics**, v.62, n.3, p.646-659, 1963.

PREECE, M. A. The anthropometric considerations in the evaluation of growth-promoting treatments. In: RANKE, M. B.; BIERICH, J. R. (Eds.). **Pediatric Endocrinology, Past and Future**. Munchen: MD-Verlag, 1986. p.22-27.

PREECE, M. A. Standardization of growth. Review Paper. **Acta Paediatrica Scand (Suppl)**, v.349, p.57-64, 1989.

PREECE, M. A.; PAN, H.; RATCLIFFE, S. G. Review Paper. Auxological aspects of male and female puberty. **Acta Paediatrica, Suppl**, v.383, p.11-13, 1992.

REITER, E. O.; ROSENFELD, R. G. Normal and aberrant growth. In: LARSEN, P. R.; KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K.S. (Eds.). **Williams Textbook of Endocrinology**. 10.ed. Philadelphia: Saunders, 2002. p.1003-1114.

RIBEIRO, R. C.; FIGUEIREDO, B. Review Childhood adrenocortical tumours. **European Journal of Cancer**, v. 40, p. 1117-1126, 2004.

RIBEIRO, R. C.; SANDRINI, F.; FIGUEIREDO, B.; ZAMBETTI, G. P.; MICHALKIEWICZ, E.; LAFFERTY, A. R.; DeLACERDA, L.; RABIN, M.; SAMPAIO, G.; CAT, I.; STRATAKIS, C.; SANDRINI, R. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. **Proc Natl Acad Sci, USA**, v.98, n.16, p.9330-9335, 2001.

RIBEIRO, R. C.; SANDRINI, R.; SCHELL, M. J.; LACERDA, L.; SAMPAIO, G.; CAT, I. Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. **Journal of Clinical Oncology**, v.8, n.1, p.67-74, Jan. 1990.

RIVKES, S. A.; BODE, H. H.; CRAWFORD, J. D. Long term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. **New England Journal of Medicine**, v.318, p.599-602, 1988.

ROSENFELD, R. G.; COHEN, P. Disorders of growth hormone/Insulin-like growth factor secretion and action. In: SPERLING, M. A. (Ed.). **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia: Elsevier Science, 2002. p.211-288.

ROSENFELD, R. L. Puberty in the female and its disorders. In: SPERLING, M. A. (Ed.). **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia: Elsevier Science, 2002. p.455-518.

SABBAGA, C. C.; AVILLA, S. G.; SCHULZ, C.; GARBERS, J. C.; BLUCHER, D. Adrenocortical carcinoma in children: clinical aspects and prognosis. **Journal of Pediatric Surgery**, v.28, n.6, p.841-843, Jun. 1993.

SALT, A. T.; SAVAGE, M. O.; GRANT, D. B. Growth patterns after surgery for virilising adrenocortical adenoma. **Archives of Disease Childhood**, v.67, p.234-236, 1992.

SANDRINI, R. **Tumor do córtex da supra-renal na infância**. Curitiba, 1993. Tese (Professor Titular de Pediatria) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

SANDRINI, F. **Tumor adrenocortical em crianças: avaliação da relação com câncer em familiares e com alterações no gene TP53**. Curitiba, 1999. 58f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Setor de Ciências da Saúde, UFPR.

SANDRINI, F.; VILLANI, D. P.; TUCCI, S.; MOREIRA, A. C.; CASTRO, M.; ELIAS, L. L. K. Inheritance of R337H p53 gene mutation in children with sporadic adrenocortical tumor. **Hormone Metab Research**, v.37, p.21-235, 2005.

SANDRINI, R.; LACERDA, L.; SAMPAIO, G.; SABBAGA, C.; SCHMITT-LOBE, M. C.; ROBERSON, P.; CAT, I.; RIBEIRO, R. C. Adrenocortical tumors (ACT) in children: relationship between disease stage and outcome. **Pediatric Research**, v.33, S 22 (suppl 5), 1993.

SANDRINI, R.; RIBEIRO, R. C.; DeLACERDA, L. Extensive Personal Experience Childhood Adrenocortical Tumors. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.82, n.7, p.2027-2031, 1997.

SARACCO, S.; ABRAMOWSKY, C.; TAYLOR, S.; SILVERMAN, R. A.; BERMAN, B. W. Spontaneously regressing adrenocortical carcinoma in a newborn. **Cancer**, v.62, p.507-511, 1988.

SAVAGE, M. O.; SCOMMEGNA, S.; CARROL, P. V.; HO, J. T. F.; MONSON, J. P.; BESSER, G. M.; GROSSMAN, A. B. Growth in disorders of adrenal hyperfunction. **Hormone Research**, v.58, S 1, p.39-43, 2002.

SBRAGIA, L.; OLIVEIRA-FILHO, A. G.; VASSALLO, J.; PINTO, G. A.; GUERRA-JR, G.; BURSTOFF-SILVA, J. Adrenocortical tumors in Brazilian Children. Immunohistochemical markers and prognostic factors. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v.129, p.1127-1131, Sept. 2005.

SCHMITT-LOBE, M. C. **Avaliação do crescimento e desenvolvimento puberal de crianças operadas por tumor adrenocortical**. Curitiba, 1994. 151f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

SCHMITT-LOBE, M. C.; LACERDA, L.; RIBEIRO, R. C.; KOHARA, S. K.; SANDRINI, R. Patterns of growth and development in 26 children operated for adrenocortical carcinoma (ACC) and disease-free for more than one year. **Pediatric Research**, v.38, n.4, p.622 (5), Oct. 1995.

SIGURJONSDOTTIR, T. J.; HAYLES, A. B. Precocious Puberty- A report of 96 cases. **American Journal of Disease in Childhood**, v.115, p.309-321, March 1968.

SIZONENKO, P. C. Endocrinological control of growth. **Postgraduate Medical Journal**, v.54, s.1, p.91-106, 1978.

SMINK, J. J.; GRESNIGT, M. G.; HAMERS, N.; KOEDAM, J. A.; BERGER, R.; BULLLOFFERS, S. C. Short-term glucocorticoid treatment of prepubertal mice decreases growth and IGF-1 expression in the growth plate. **The Journal of Endocrinology**, v.177, p.381-388, 2003.

SMITH, E. P.; BOYD, J.; FRANK, G. R.; TAKAHASHI, H.; COHEN, R. M.; SPECKER, B.; WILLIAMS, T. C.; LUBAHN, D. B.; KORACH, K. S. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. **New England Journal of Medicine**, v.331, p.1056-1060, 1994.

SREDNI, S. T.; ZERBINI, M. C. N.; LATORRE, M. R.; ALVES, V. A. F. p53 as a prognostic factor in adrenocortical tumors of adults and children. **Brazilian Journal Med Biol Res**, v.36, n.1, p.23-27, 2003.

STEWART, D. R.; JONES, P. H. M.; JOLLEYS, A. Carcinoma of the adrenal gland in children. **Journal of Pediatric Surgery**, v.9, n.1, Feb. 1974.

STIKKELBROECK, N. M. M. L.; VAN'T HOF-GROOTENBOER, B. A. E.; HERMUS, A. R. M. M.; OTTEN, B. J.; VAN'T HOF, M. A. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: In early infancy and (pre)puberty. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.88, n.8, p.3525-3530, 2003.

TANNER, J. M. Regulation of growth in mammals. **Nature**, v.199, n.4896, p.845-850, 1963.

TANNER, J. M. Catch-up-growth in man. **British Medical Bulletin**, v.37, n.3, p.233-238, 1981.

TANNER, J. M. Normal growth and techniques of growth assessment. In: SAVAGE, M. O.; RANDALL, R. A. (Ed.). **Clinics in Endocrinology and Metabolism**, Growth Disorders, v.15, n.3, p.411-477, Aug. 1986.

TANNER, J. M.; GOLDSTEIN, H.; WHITEHOUSE, R. H. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for height of parents. **Archives of Disease Childhood**, v.45, p.755-762, 1970.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. **Archives of Disease in Childhood**, v.51, p.170-179, 1976.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. Part I. **Archives of Disease Childhood**, v.41, p.454-471, 1966.

THILEN, A.; WOODS, K. A.; PERRY, L. A.; SAVAGE, M. O.; WEDELL, A.; RITZEN, E. M. Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. **Acta Paediatrica**, v.84, p.894-898, 1995.

VALERIO, G.; SPAGNUOLO, M. I.; MUZZI, G.; BUONO, P.; LOMBARDI, F.; PALMIERI, R.; FRANZESE, A. Adrenocortical tumor in a boy: Final height is not impaired despite a severe advancement of bone age. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.16, p.1061-1063, 2003.

VAN DER EERDEN, B. C. J.; KAPERIEN, M.; WIT, J. M. Systemic and local regulation of the growth plate. **Endocrine Reviews**, v.24, n.6, p.782-801, 2003.

VAN GELDEREN, H. H.; VAN GEMUND, J. J. Repair after abnormally rapid growth. **Helvetica Paediatrica Acta**, v.3, p.281-286, 1970.

WAJCHENBERG, B. L.; PEREIRA, M. A. A.; MENDONÇA, B. B.; LATRONICO, A. C.; CARNEIRO, P. C.; ALVES, V. A. F.; ZERBINI, M. C. N.; LIBERMAN, B. L.; GOMES, G. C.; KIRSCHNER, M. A. Adrenocortical carcinoma, clinical and laboratory observations. **Cancer**, v.15, n.88, p.711-736, 2000.

WALKER, K. V. R.; KEMBER, N. F. Cell kinetics of growth cartilage in the rat tibia. **Cell Tissue Kinet**, v.5, p.401-408, 1972.

WEISE, M.; DE-LEVI, S.; BARNES, K. M.; GAFNI, R. I.; ABAD, V.; BARON, J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. **Proc Natl Acad Sci**, v.98, p.6871-6876, 2001.

WIENEKE, J. A.; THOMPSON, L. D. R.; HEFFESS, C. S. Adrenal Cortical Neoplasm in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *The American Journal of Surgery Pathol*, v.27, n.7, p.867-881, 2003.

WIT, J. M.; BOERSMA, B. J. Catch-up growth: definition, mechanisms, and models. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v.15, p.1229-1241, 2002.

WOOTEN, M. D.; KING, D. K. Adrenal Cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer*, v.72, n.11, p.3145-3155, Dec. 1993.

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

ZACHMANN, M.; PRADER, A.; KIND, H. P.; HÄFLIGER, H.; BUDLIGER, H. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helvetia Paediatrica Acta*, v.29, p.61-72, 1974.

ZACHMANN, M.; SOBRADILLO, B.; FRANK, M.; FRISCH, H.; PRADER, A. Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. *The Journal of Pediatrics*, v.93, n.5, p.749-755, 1978.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

PROTOCOLO PARA OBTENÇÃO DOS DADOS

1.1 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO

- a) Identificação do paciente;
- b) Registro no Hospital de Clínicas;
- c) Sexo;
- d) Data de nascimento;
- e) Local de nascimento (cidade, estado);
- f) Idade cronológica no início dos sinais e sintomas (anos decimais);
- g) Idade cronológica no diagnóstico (anos decimais);
- h) Tempo de doença (tempo transcorrido entre o início dos sinais e sintomas e o diagnóstico, em anos decimais);
- i) Estatura, percentil da estatura e o escore Z da estatura;
- j) Idade estatural;
- k) Estatura dos pais, escore Z da estatura dos pais;
- l) Estatura alvo e escore Z da estatura alvo;
- m) Idade óssea;
- n) Previsão de estatura final e escore Z da previsão de estatura final;
- o) Estádio puberal;
- p) Forma clínica de apresentação da doença, caracterizada como: virilizante, mista, síndrome de Cushing ou sem manifestações clínicas de excesso hormonal, dita, não funcionante;
- q) Presença da mutação R337H no gene *TP53*: se negativa (-), positiva (+) ou não realizada;
- r) Estadiamento tumoral;
- s) Lateralidade do tumor (direito, esquerdo);
- t) Cirurgia (ressecção total, biópsia, com ruptura);

- u) Peso do tumor (g);
- v) Laudo anátomo-patológico;
- w) Presença de metástase ao diagnóstico, localização e tratamento das metástases.
- x) Recidiva, local, tratamento da recidiva.

1.2 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA NO INÍCIO DA PUBERDADE

- a) Idade cronológica;
- b) Estatura, percentil e escore Z da estatura;
- c) Idade óssea;
- d) Previsão de estatura final, escore Z da previsão de estatura final;
- e) Idade cronológica na menarca;
- f) Puberdade precoce (sim/não);
- g) Tratamento de puberdade precoce (sim/não);
- h) Tempo entre a idade cronológica ao diagnóstico e a idade cronológica de início da puberdade;
- i) Tempo de pós-operatório.

1.3 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA NA ÚLTIMA CONSULTA, COM ESTATURA FINAL

- a) Data da última consulta;
- b) Idade cronológica na última consulta;
- c) Estatura Final, percentil da estatura final, escore Z da estatura final;
- d) Idade óssea na última consulta;
- e) Tempo de pós-operatório;
- f) Filhos (sim/não, número de filhos);
- g) Idade cronológica ao atingir a estatura final.

1.4 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA DURANTE O ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA

- a) Data das consultas;
- b) Idade cronológica;
- c) Estatura, percentil da estatura, escore Z da estatura durante o acompanhamento após a cirurgia;
- d) Idade estatural;
- e) Idade óssea.
- f) Previsão de estatura final durante o acompanhamento após a cirurgia, escore Z da previsão de estatura final;
- g) Tempo de pós-operatório.

APÊNDICE 2

APRESENTAÇÃO EM CONGRESSO E PUBLICAÇÃO

Final height (FH) of 31 patients who had adrenocortical tumor in the zero to 14 y of age period. Comparison with predicted adult height (PAH) and target height (TH)

Apresentado no ESPE/LWPES 7th Joint Meeting Paediatric Endocrinology, 2005; Lyon, França.

Autores: Maria Cláudia Schmitt-Lobe, Rosana Marques-Pereira, Susana Nesi-França, Margaret Boguszewski, Luiz Lacerda Filho, Romolo Sandrini.

Publicação: Hormone Research, v.64, s-1, n.5, p.240, P2-823, 2005.

Apresentado no VI Congresso Brasileiro Pediátrico de Endocrinologia e Metabologia (COBRAPEN), 2005, Rio de Janeiro, Brasil.

Autores: Maria Cláudia Schmitt-Lobe, Rosana Marques-Pereira, Susana Nesi-França, Margaret Boguszewski, Luiz Lacerda Filho, Romolo Sandrini.

Publicação: Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v.49, s-1, n.S729, PO148, 2005.

Final height (FH) of 31 patients who had adrenocortical tumor in the zero to 14 y of age period. Comparison with predicted adult height (PAH) and target height (TH)

Maria Cláudia Schmitt-Lobe, Rosana Marques-Pereira, Susana Nesi-França, Margaret Boguszewski, Luiz Lacerda Filho, Romolo Sandrini. Federal University of Paraná, Department of Pediatrics, Curitiba, Brazil.

Chronic exposure to sexual steroid during growth phase accelerates skeletal maturation and may affect FH. The files of 31 adult patients (24females) who were cured upon surgery, were revised. Follow-up time varied from 3 to 26 years. Clinical endocrine signs were present in all but 2 patients; 50% had hyperandrogenism only, 38% had both androgen and glucocorticoid excess and one patient had pure Cushing's syndrome. First endocrine signs were present at a mean (\pm SD) age of 2.9 ± 2.8 y. The mean (\pm SD) age at diagnosis was 3.6 ± 2.8 y and mean bone age (BA) 6.2 ± 3.6 y ($p < 0.05$). Initial mean height SDS was significantly higher than mean TH SDS ($p < 0,001$). After surgical cure BA advanced more than 1 year in the first year; in the ensuing years both BA (G&P) and height SDS slowed down but this was more significant in regard to BA. PAH (Bayley-Pinneau) calculated before surgery showed that in 10 patients the values were lower than TH; however 26 individuals reached a FH according to their TH; in 3 patients FH exceeded and in 2 were below TH. These 2 patients developed

true precocious puberty. Our data show that: a) BA advances more than 1 year in the 1st following cure, but then declines rapidly; b) despite a significant advancement of BA at the time of diagnosis, FH was not compromised in the great majority of patients and c) the concurrence of precocious puberty in 2 patients can ascribed as the main cause for a compromised FH.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM

PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS

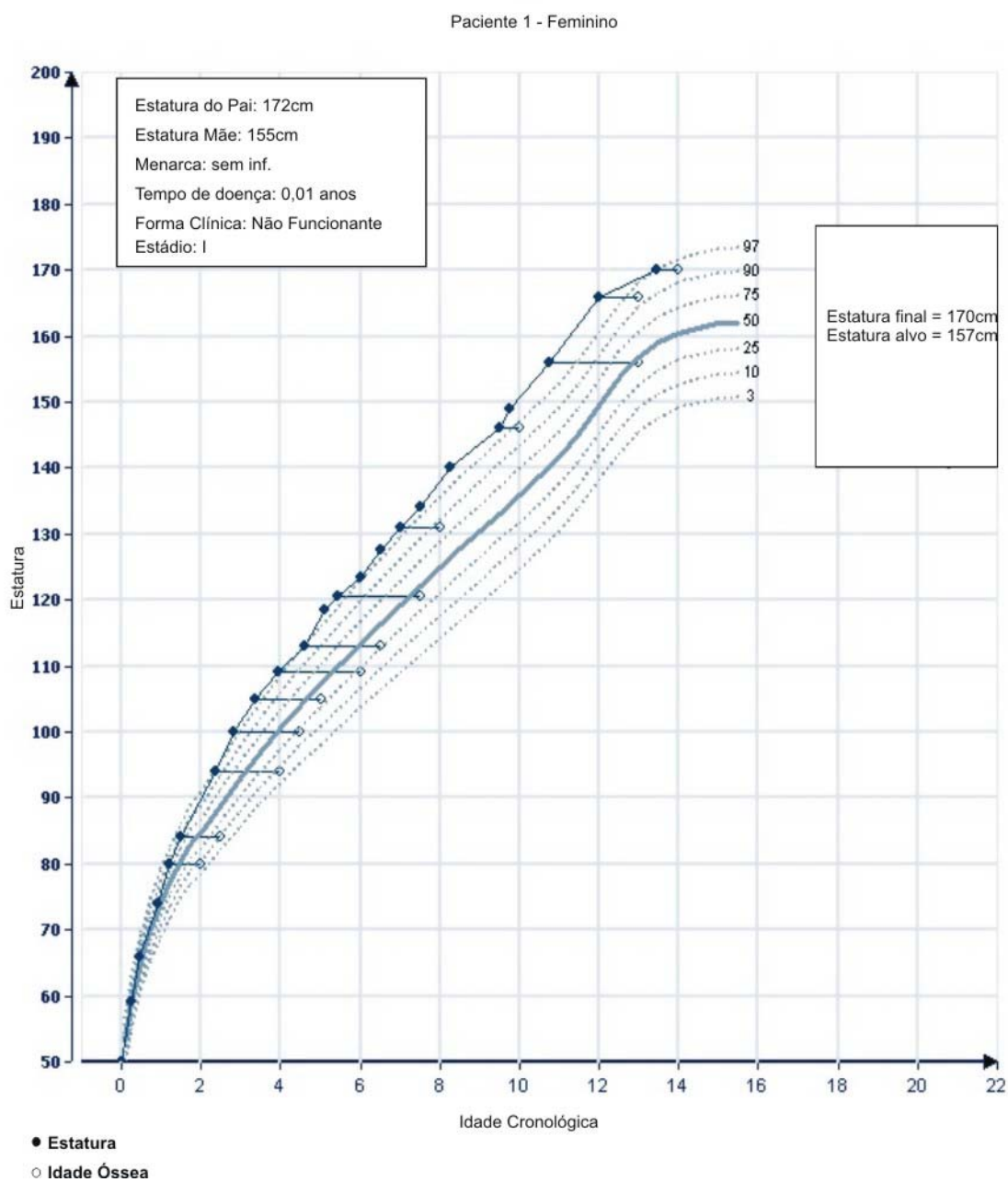
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

1

ANEXO 2
GRÁFICOS DE CRESCIMENTO DOS PACIENTES

ANEXO 2.1

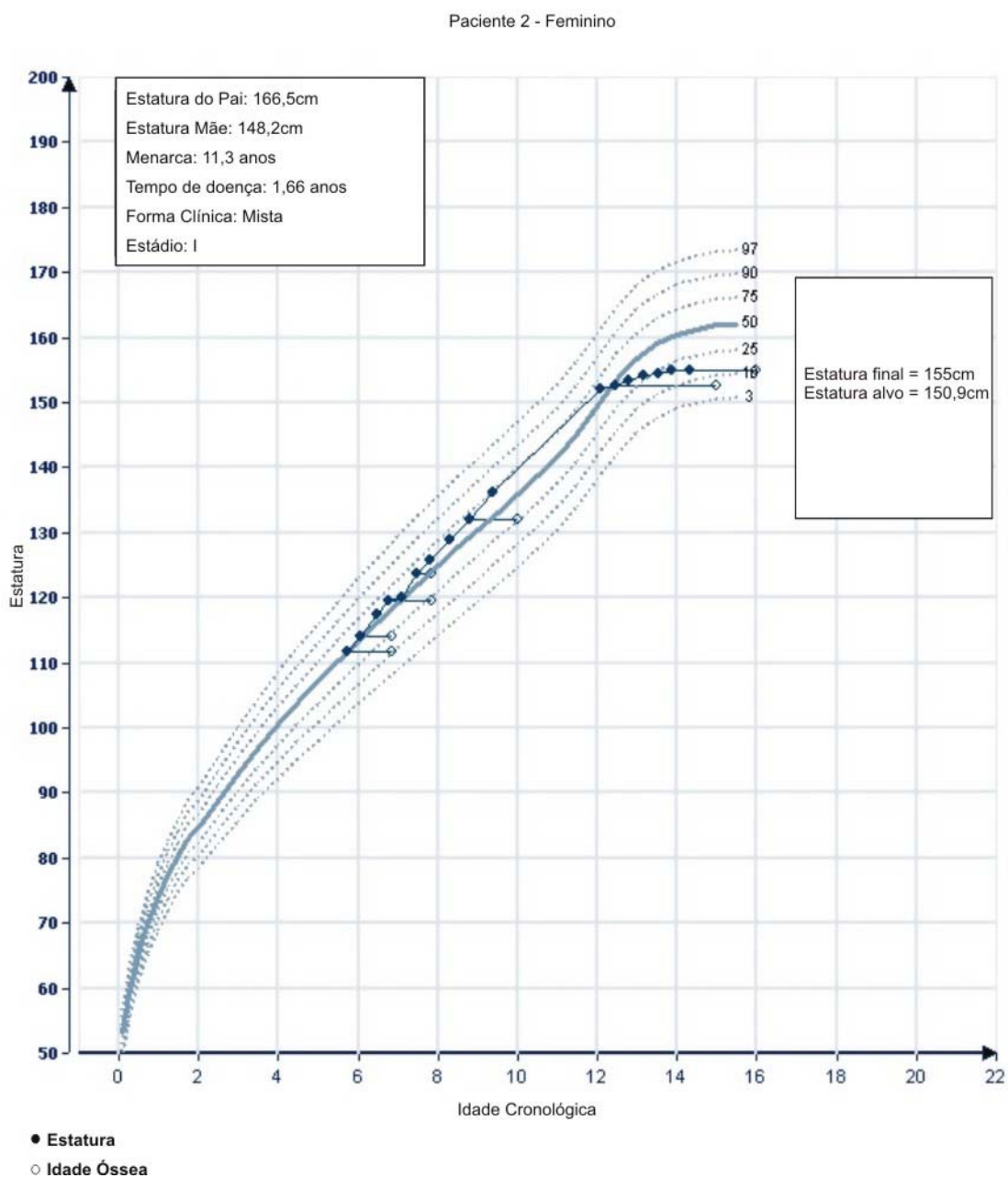
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 1 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.2

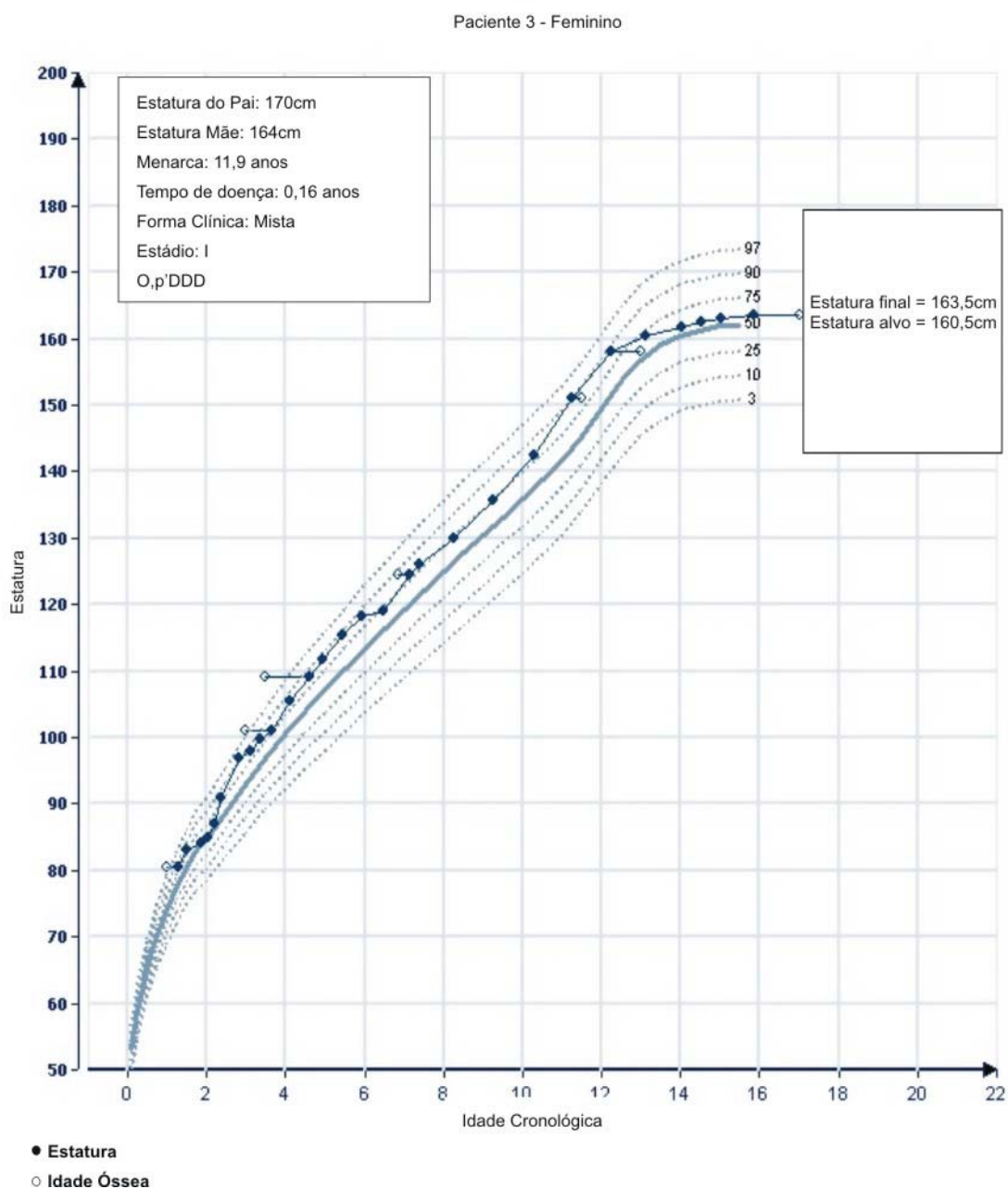
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 2 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.3

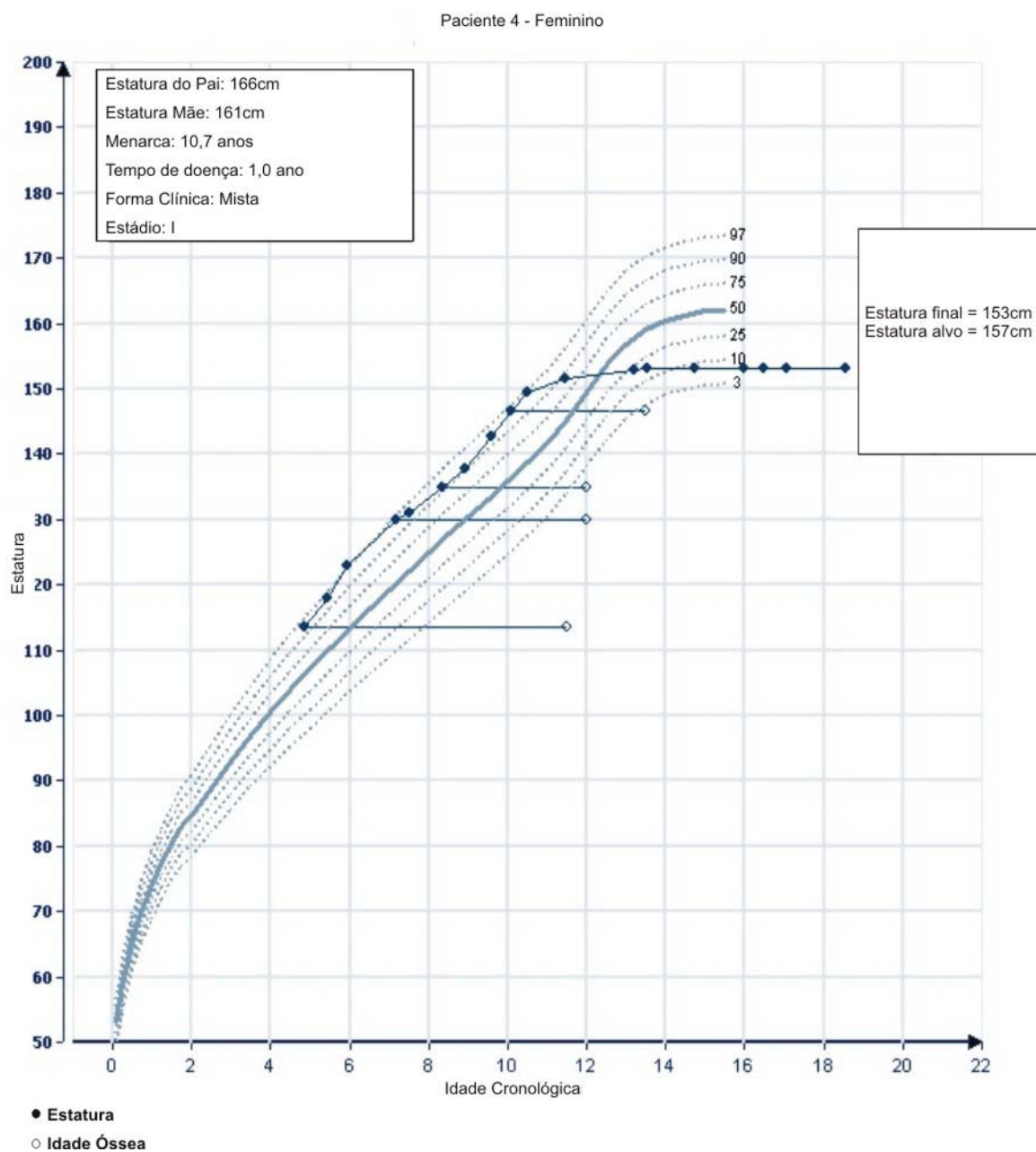
GRÁFICO DE CRESCIMENTO – PACIENTE 3 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.4

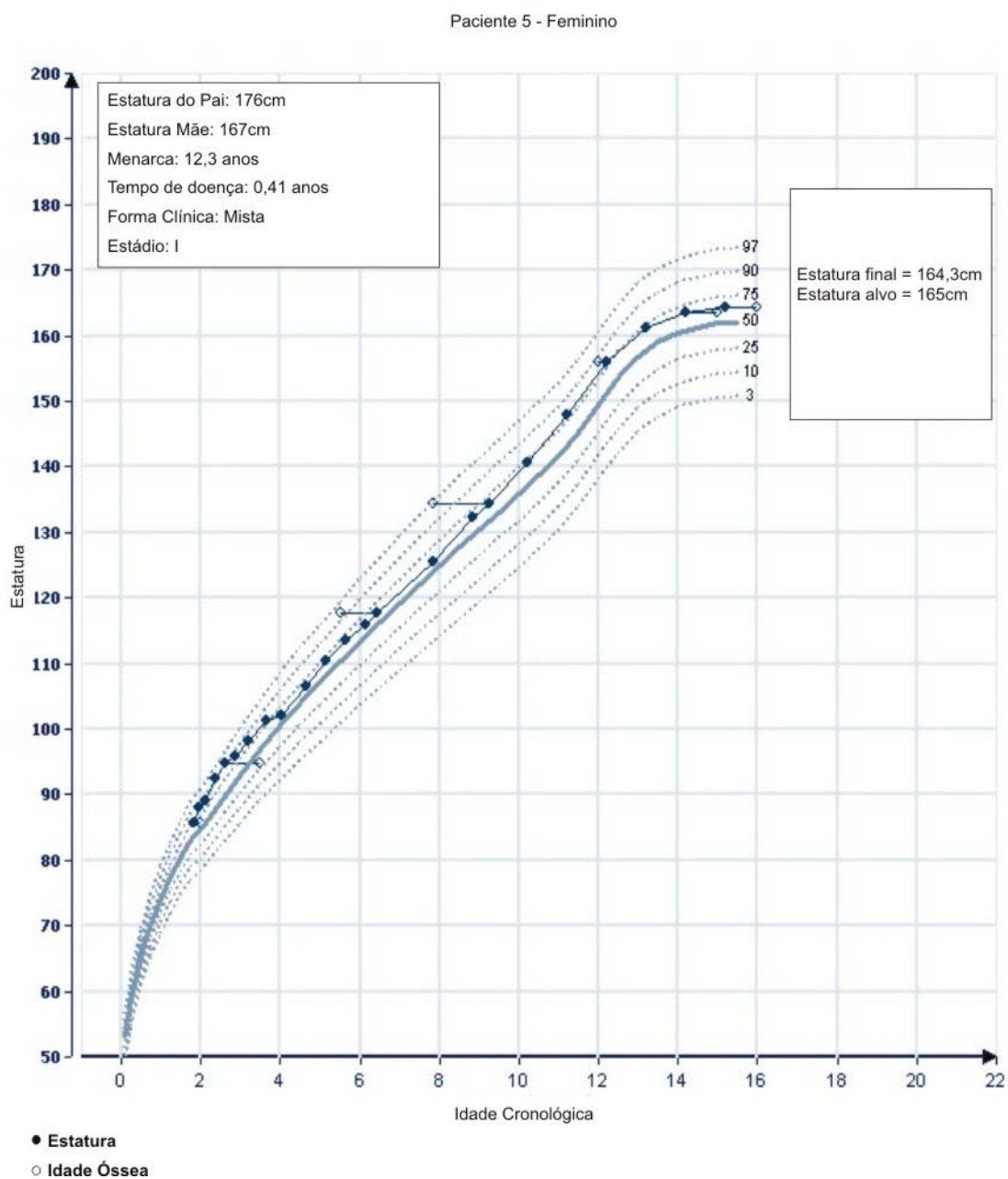
GRÁFICO DE CRESCIMENTO – PACIENTE 4 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.5

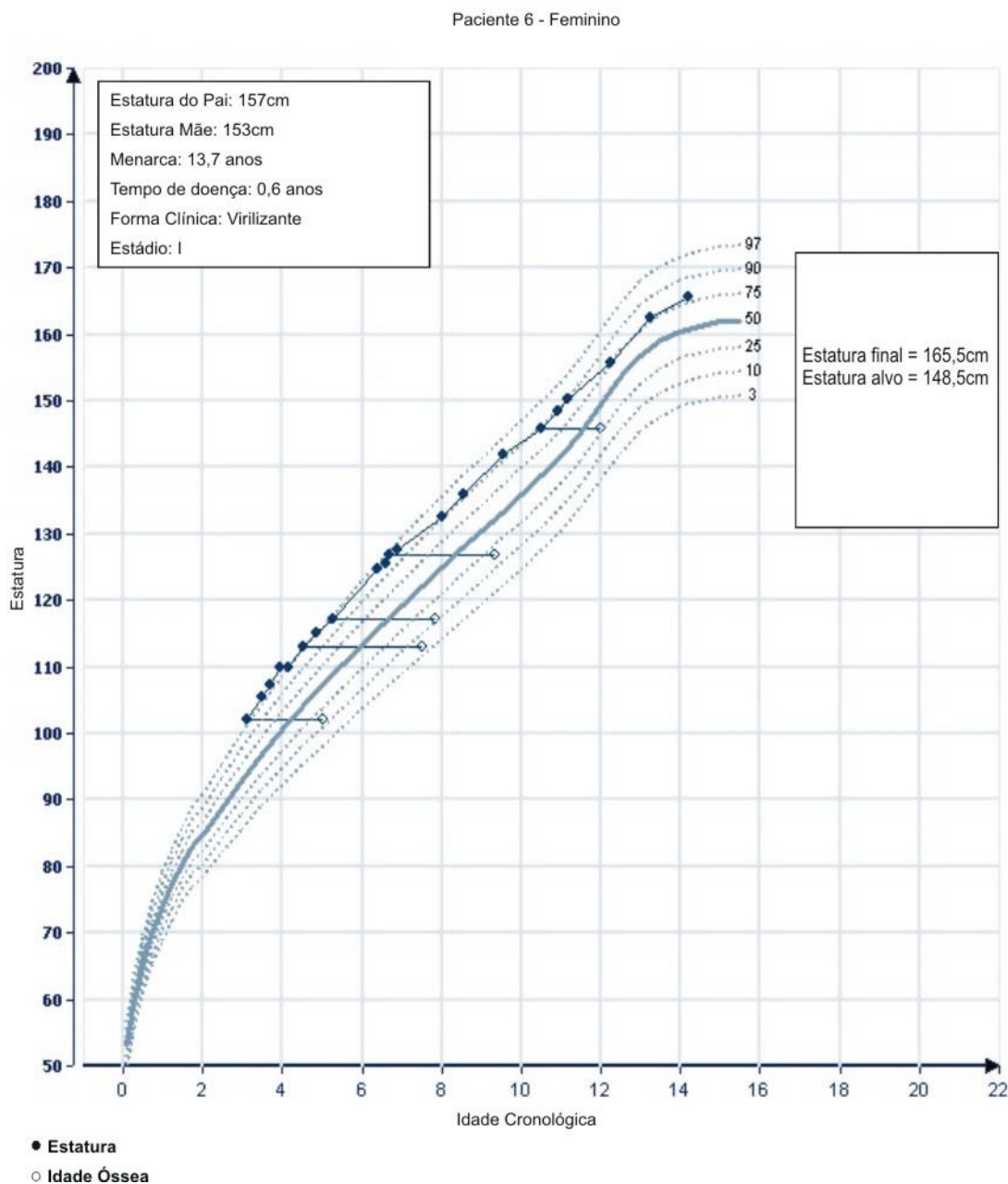
GRÁFICO DE CRESCIMENTO – PACIENTE 5 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.6

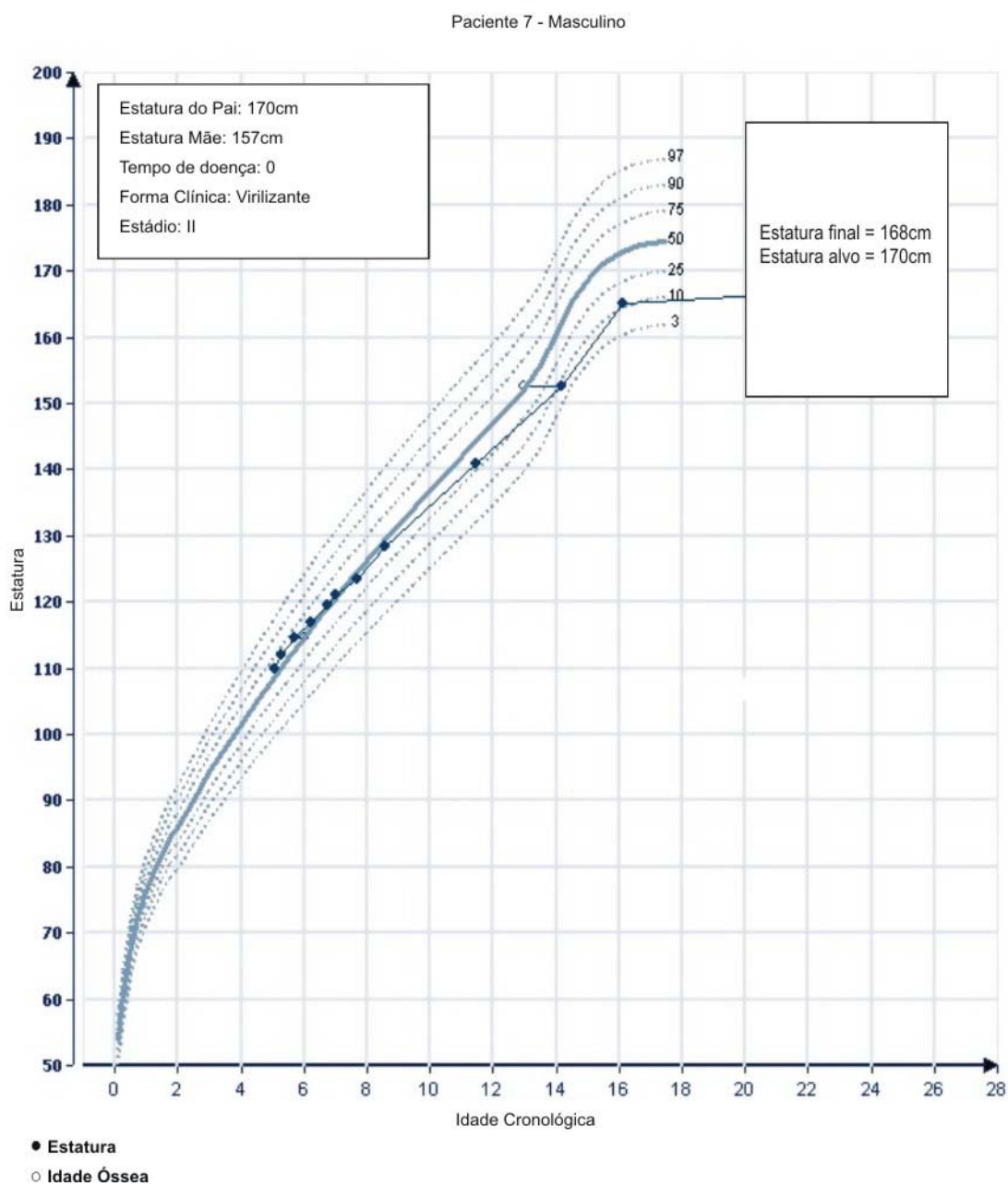
GRÁFICO DE CRESCIMENTO – PACIENTE 6 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.7

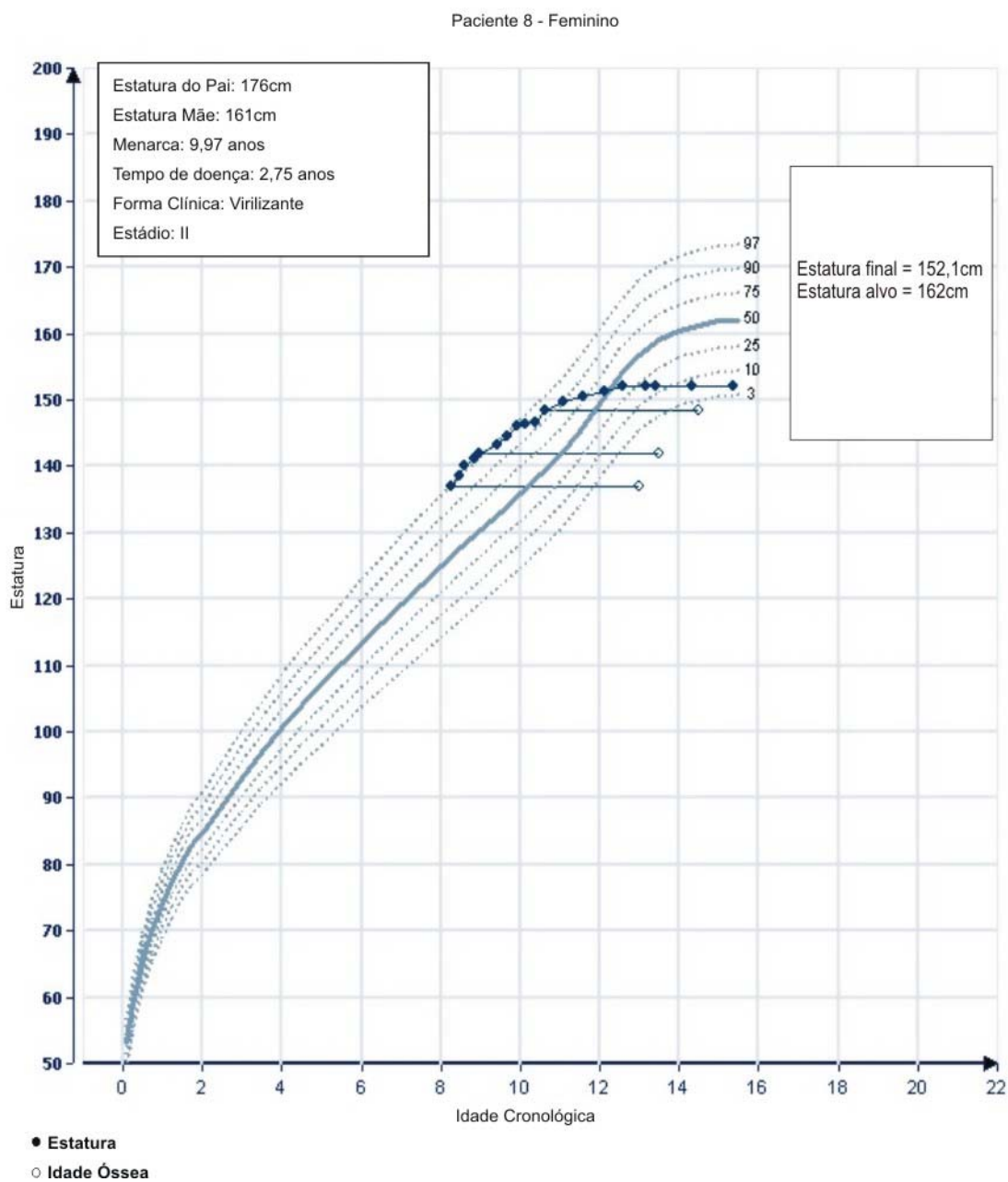
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 7 (MASCULINO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.8

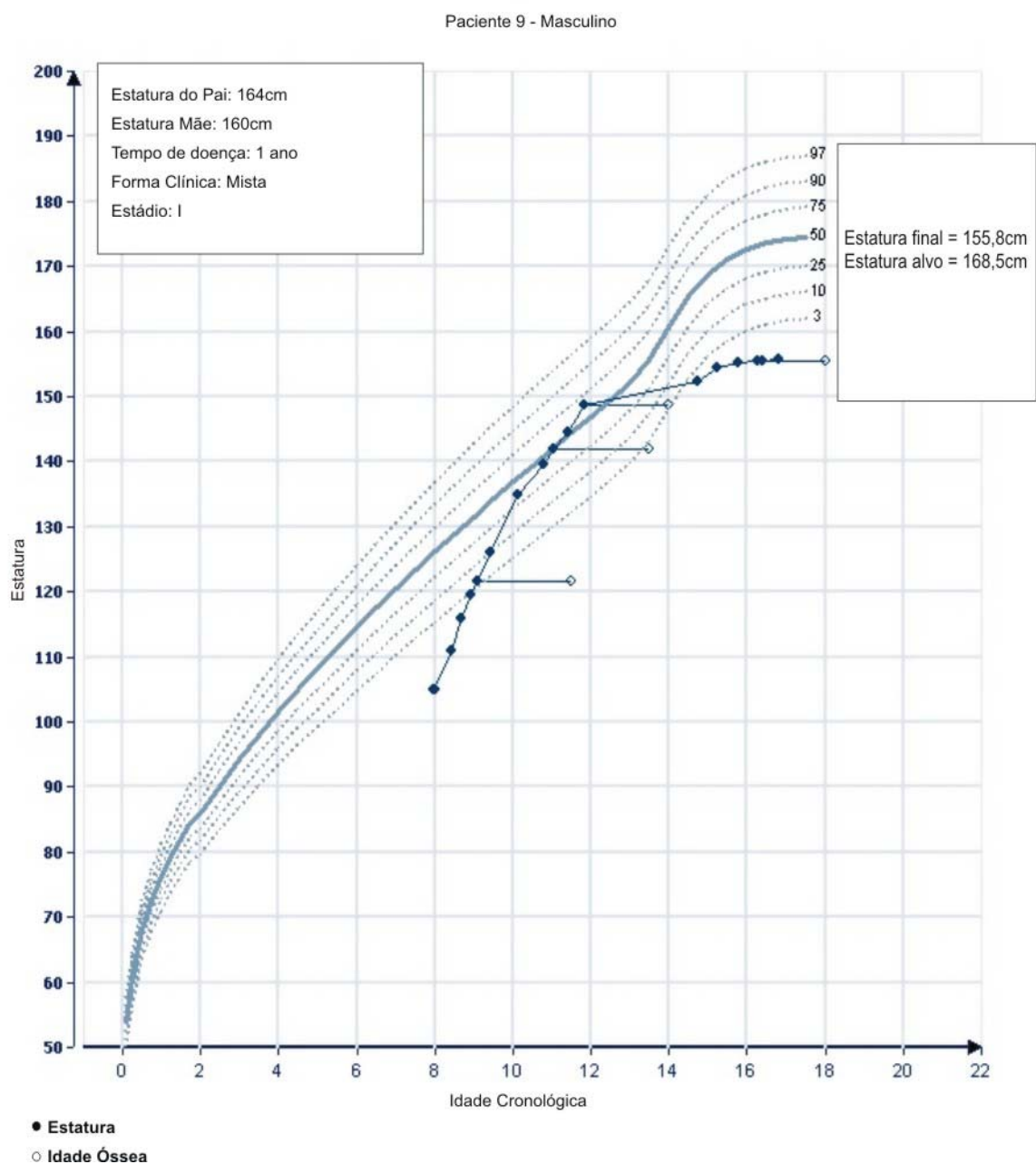
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 8 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.9

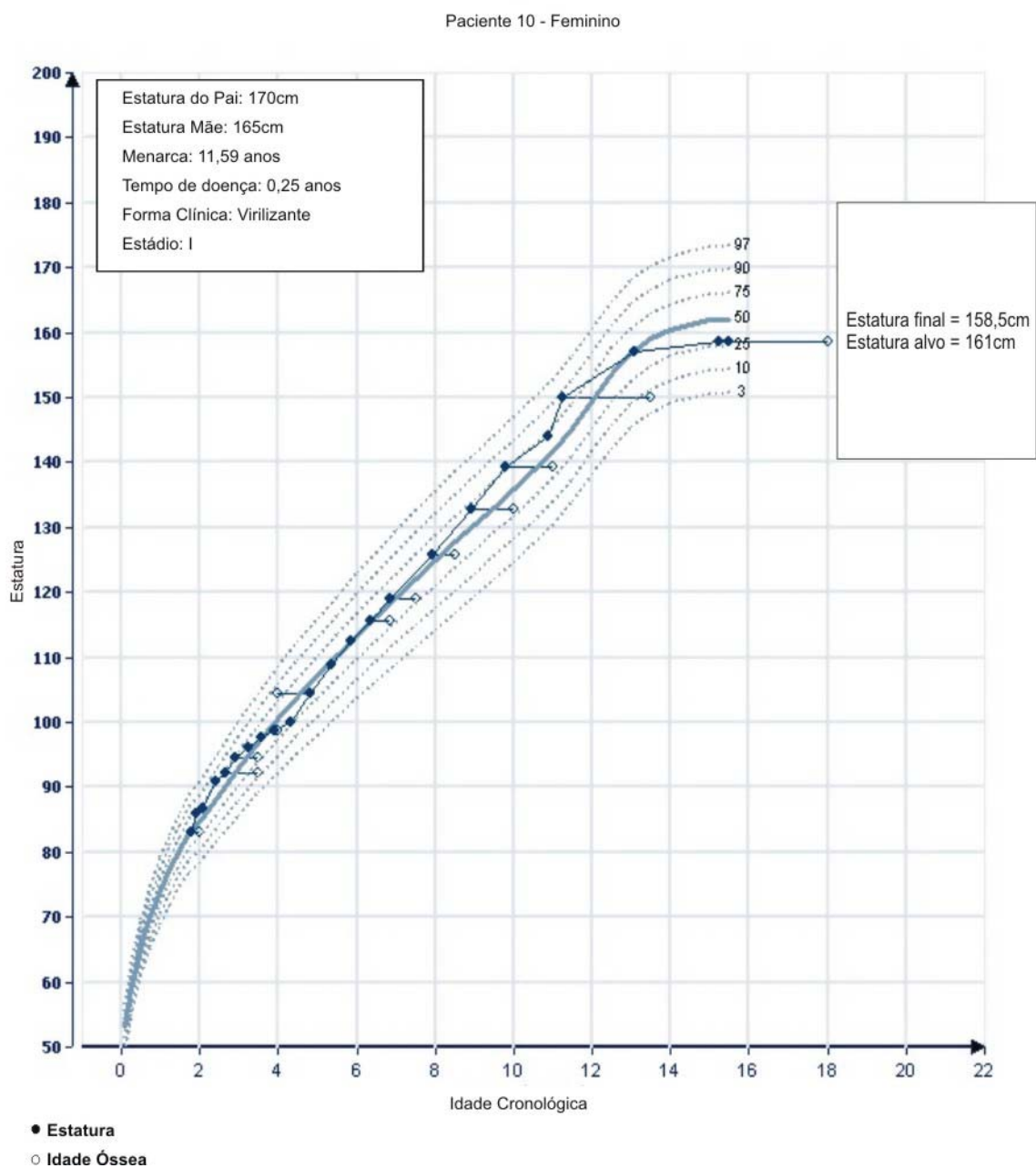
GRÁFICO DE CRESCIMENTO – PACIENTE 9 (MASCULINO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.10

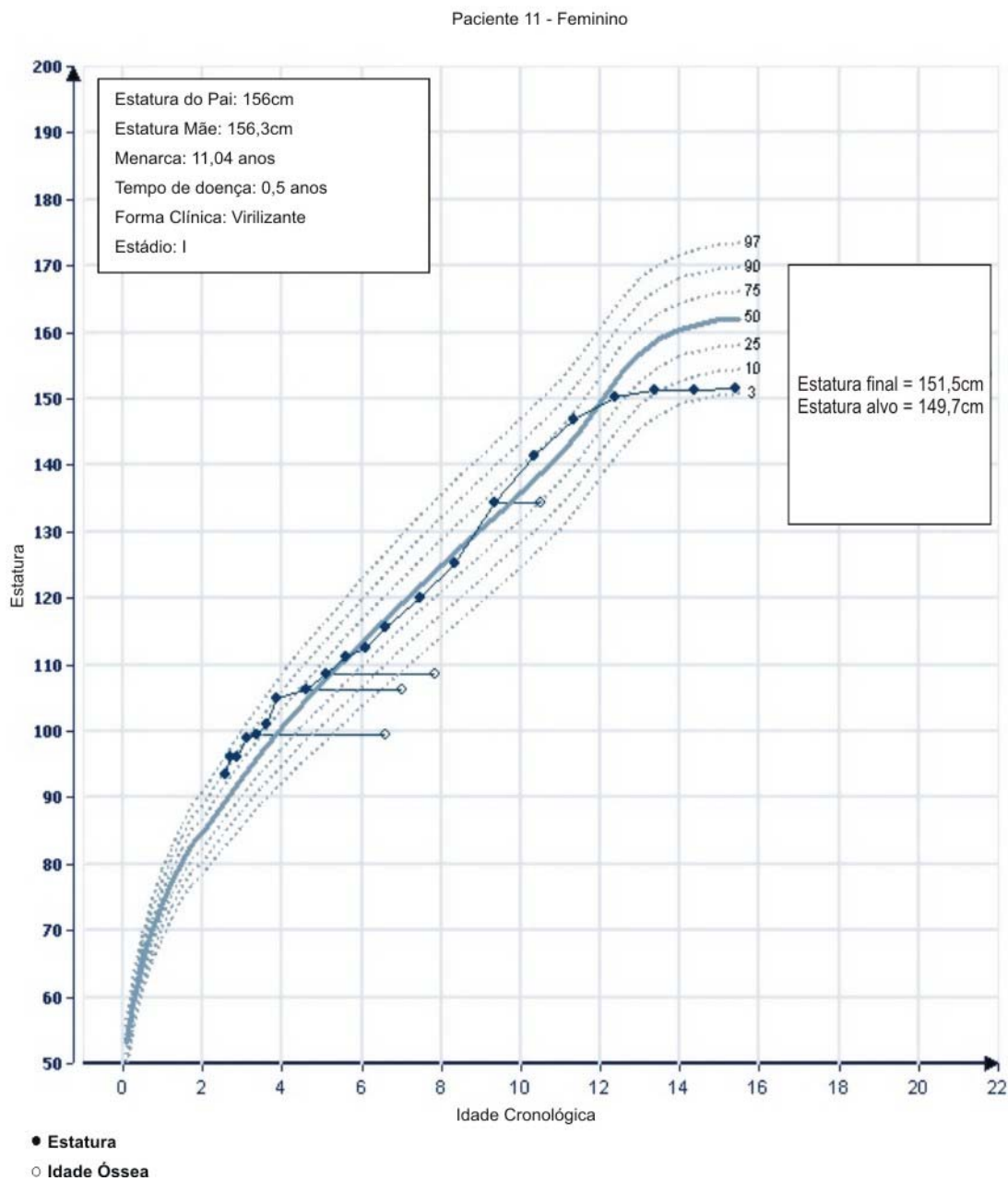
GRÁFICO DE CRESCIMENTO – PACIENTE 10 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.11

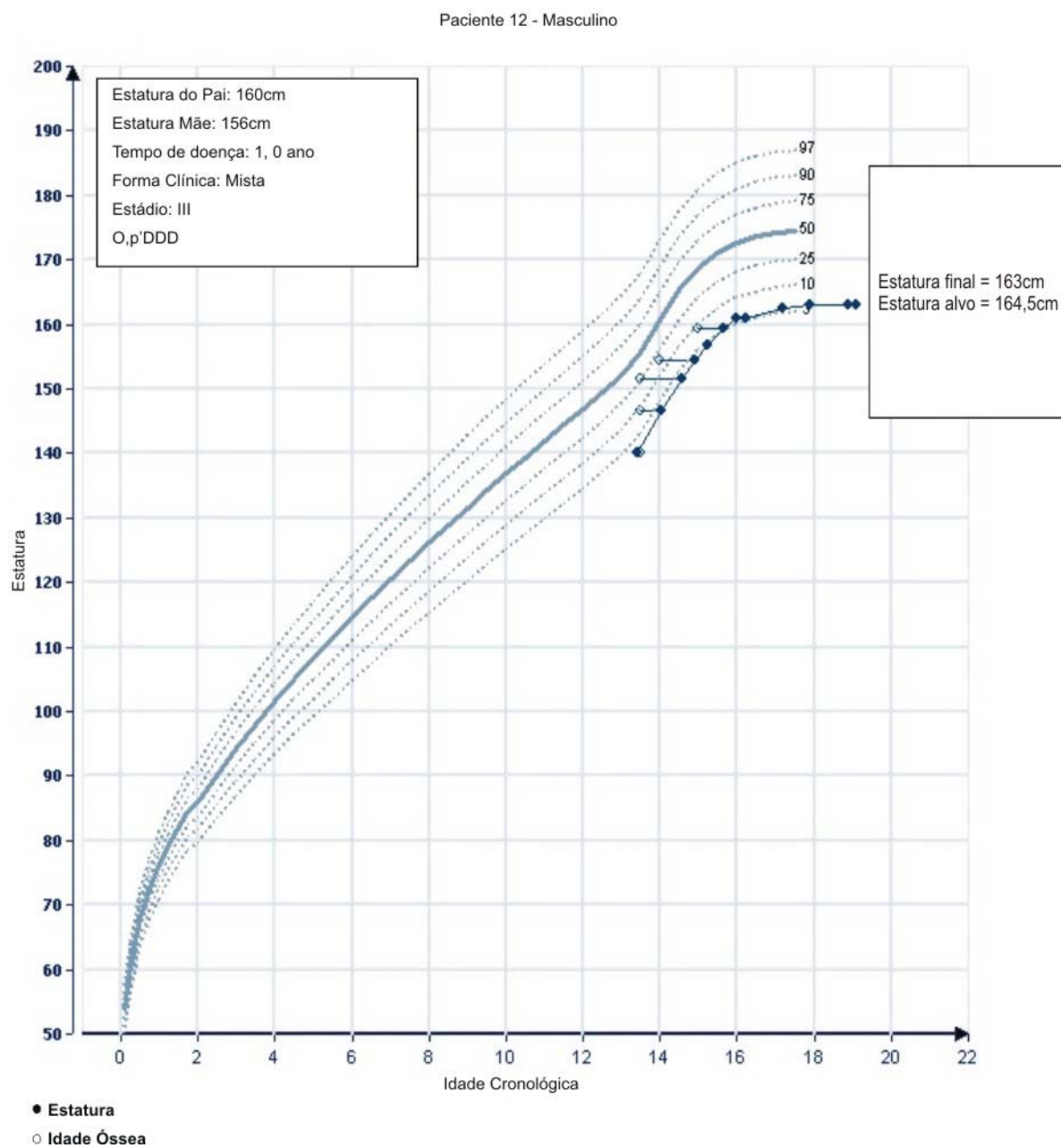
GRÁFICO DE CRESCIMENTO – PACIENTE 11 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.12

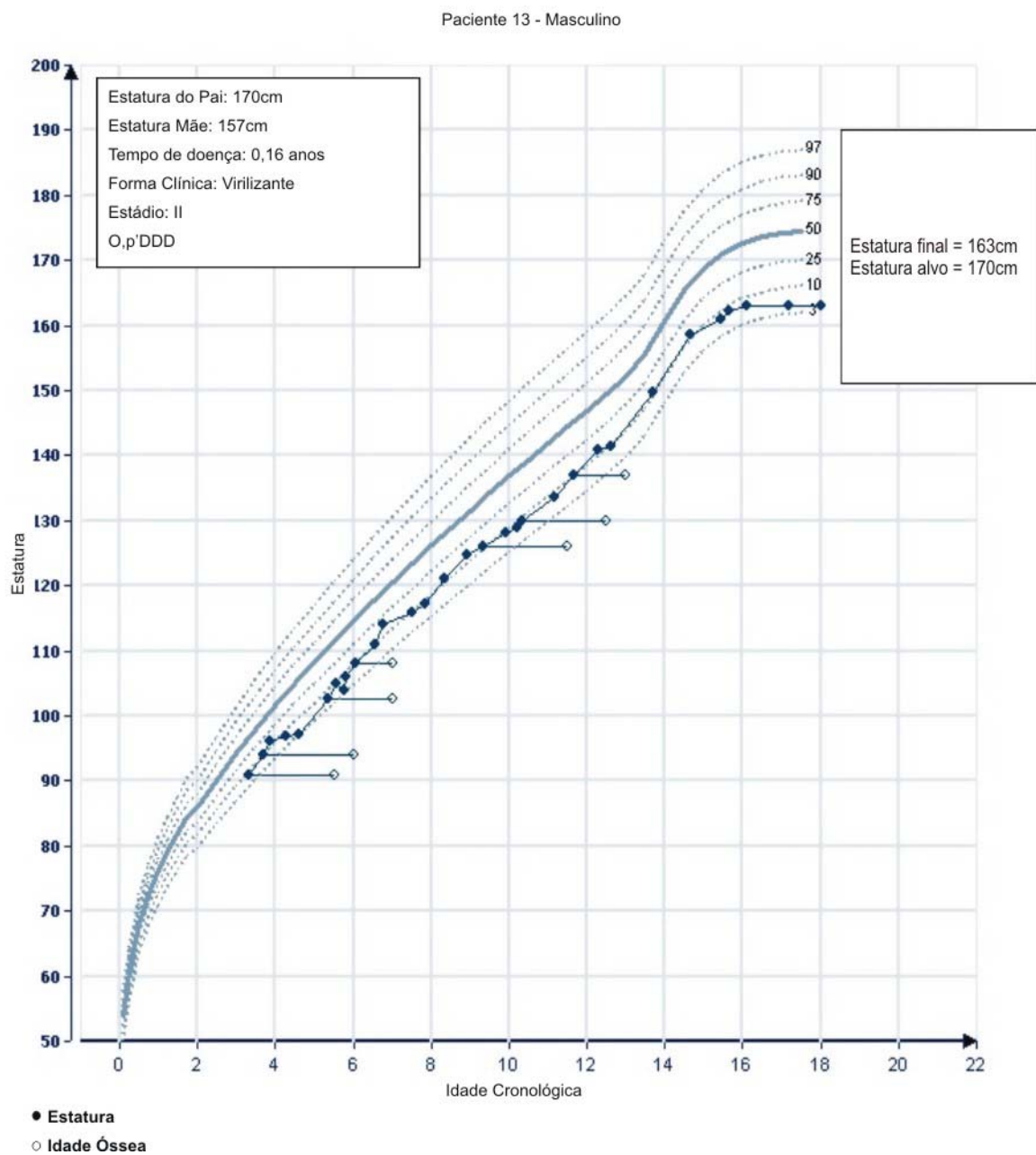
GRÁFICO DE CRESCIMENTO – PACIENTE 12 (MASCULINO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.13

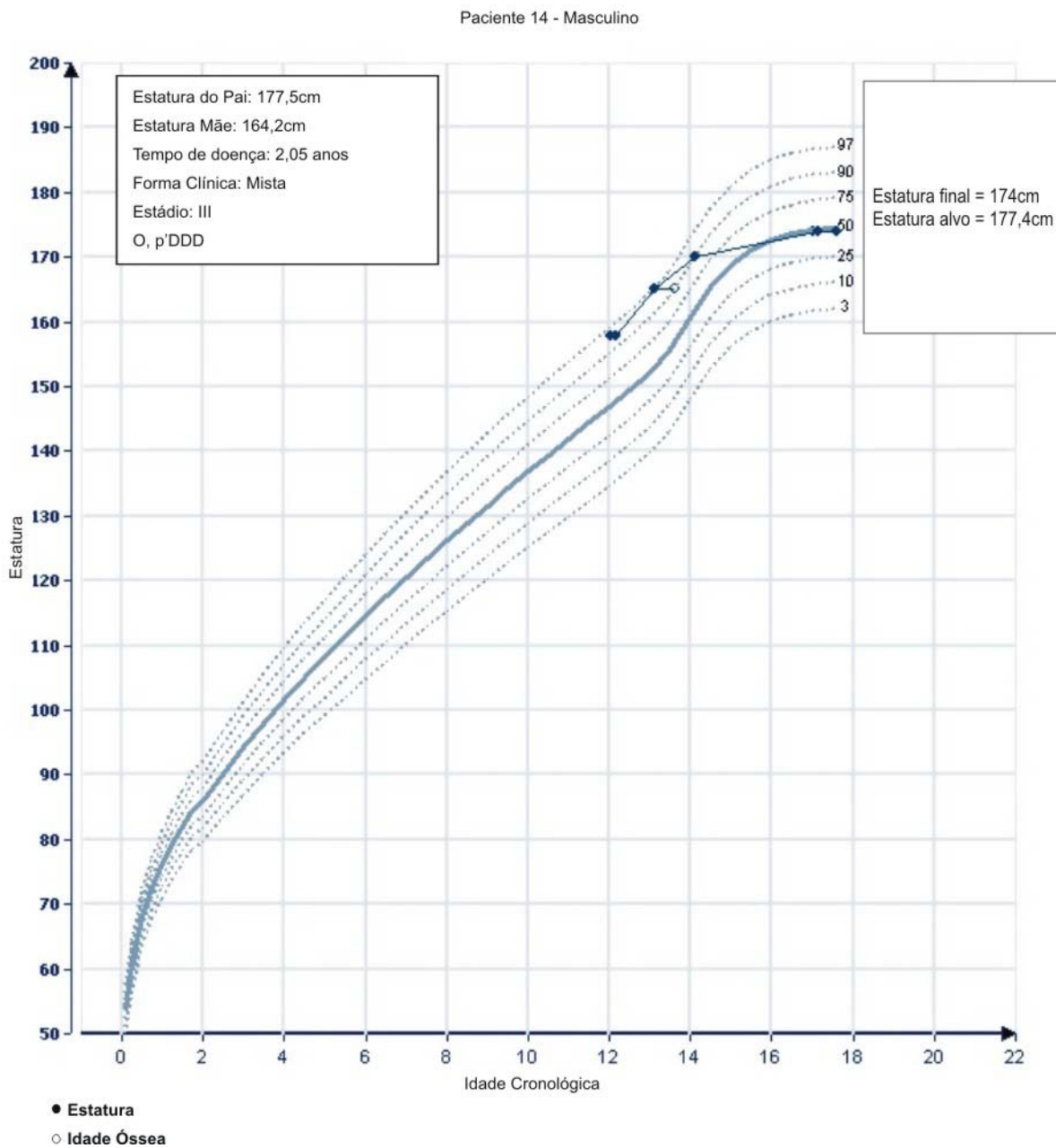
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 13 (MASCULINO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.14

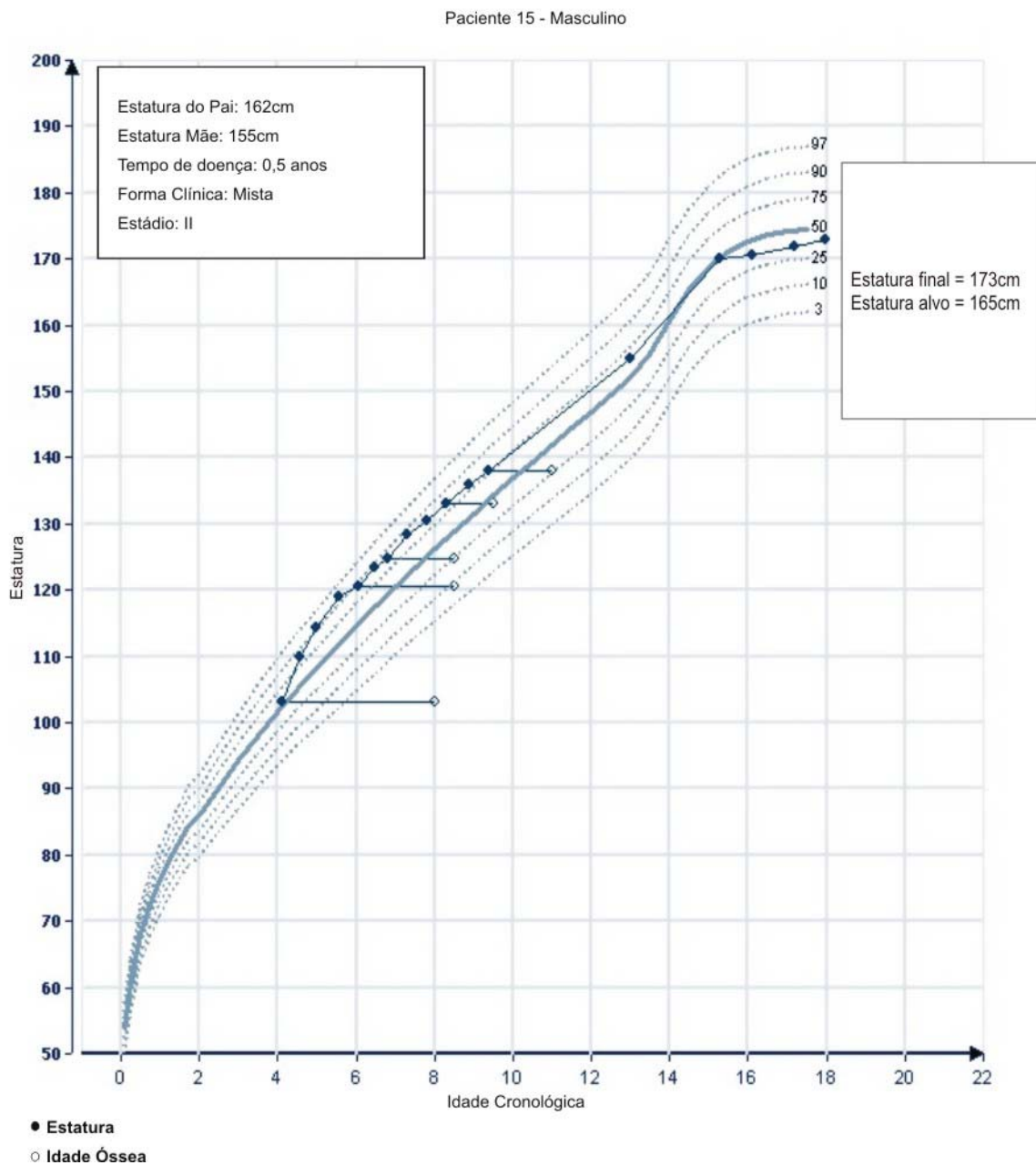
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 14 (MASCULINO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.15

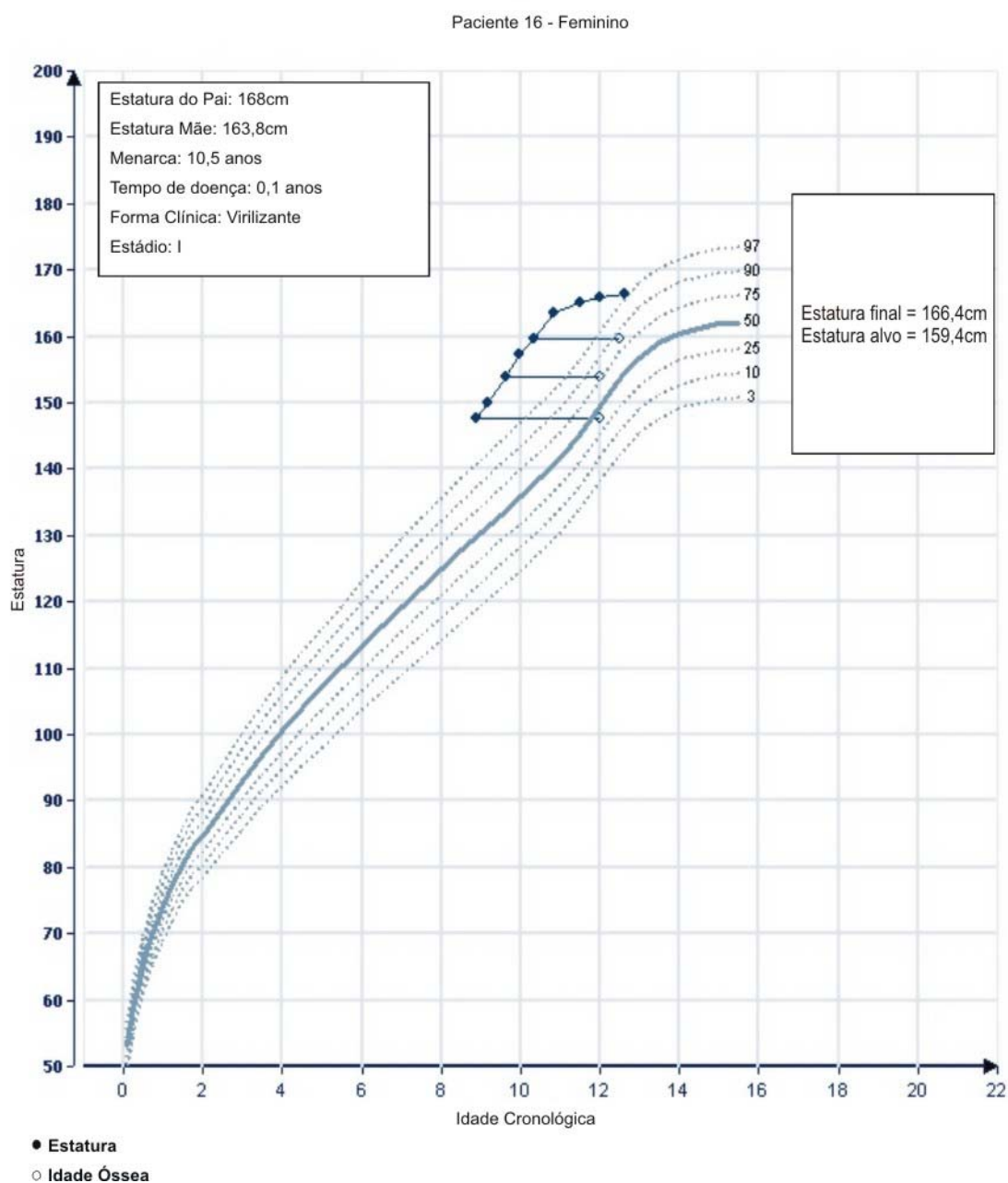
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 15 (MASCULINO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.16

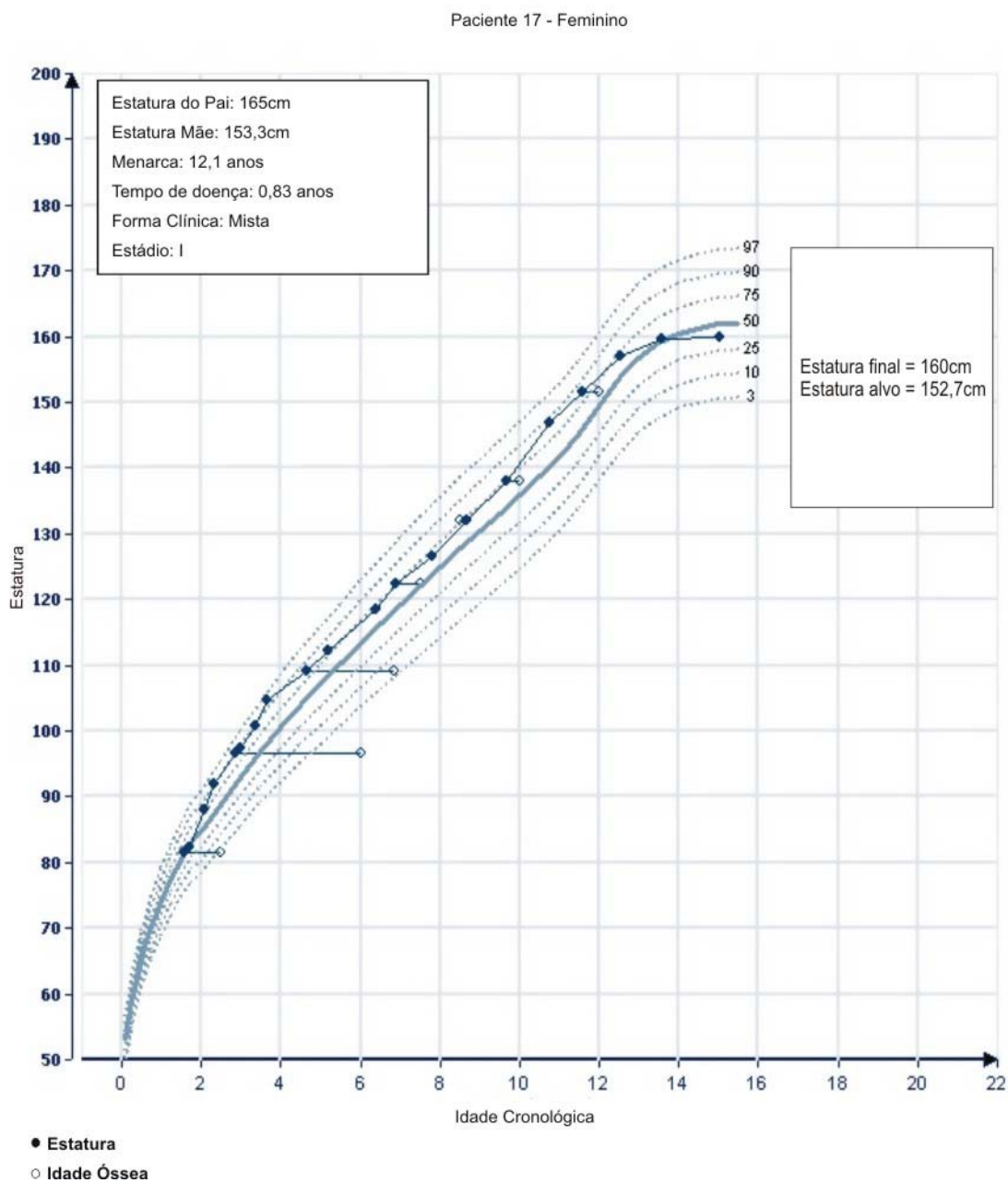
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 16 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.17

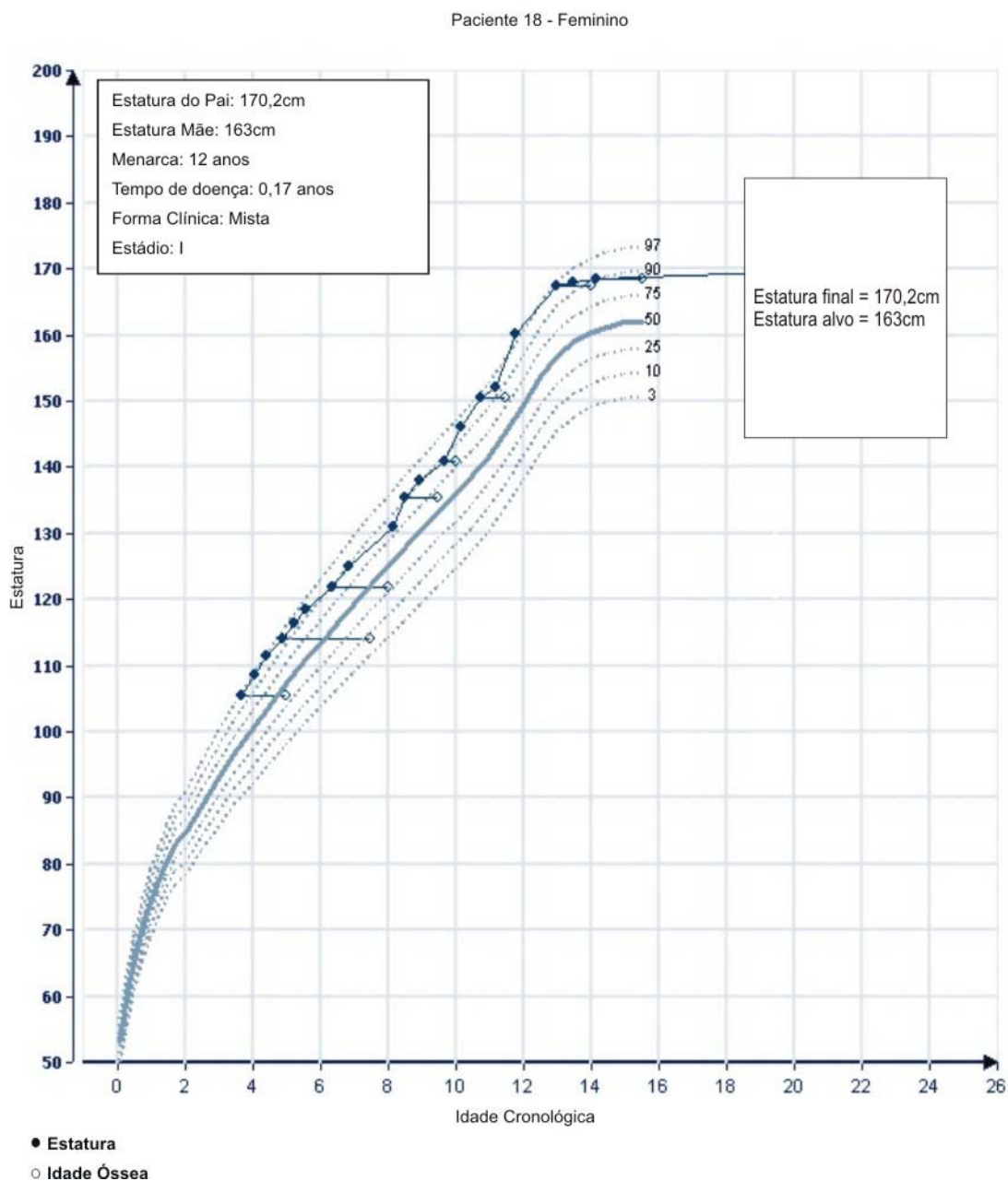
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 17(FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.18

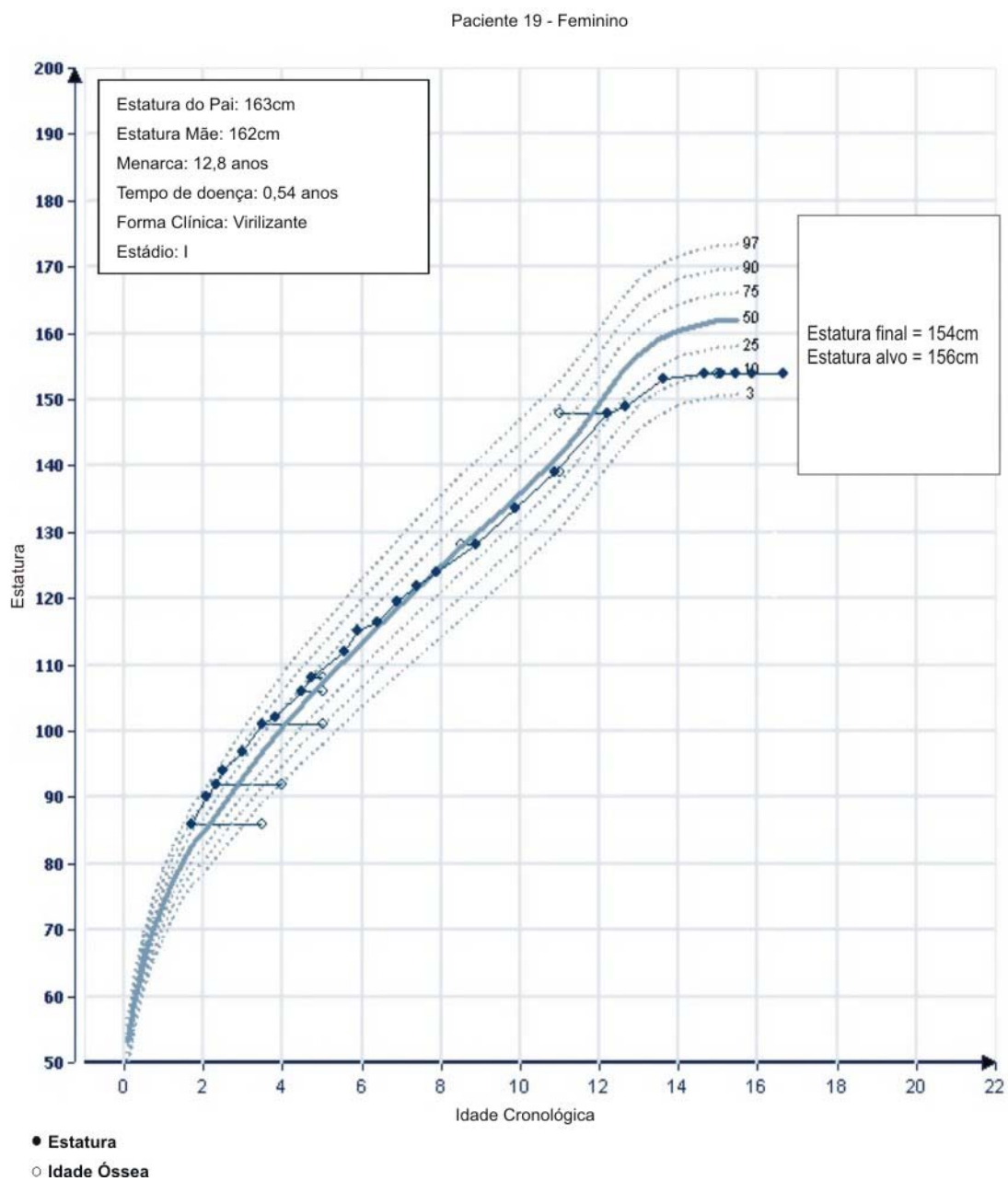
GRÁFICO DE CRESCIMENTO- PACIENTE 18 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.19

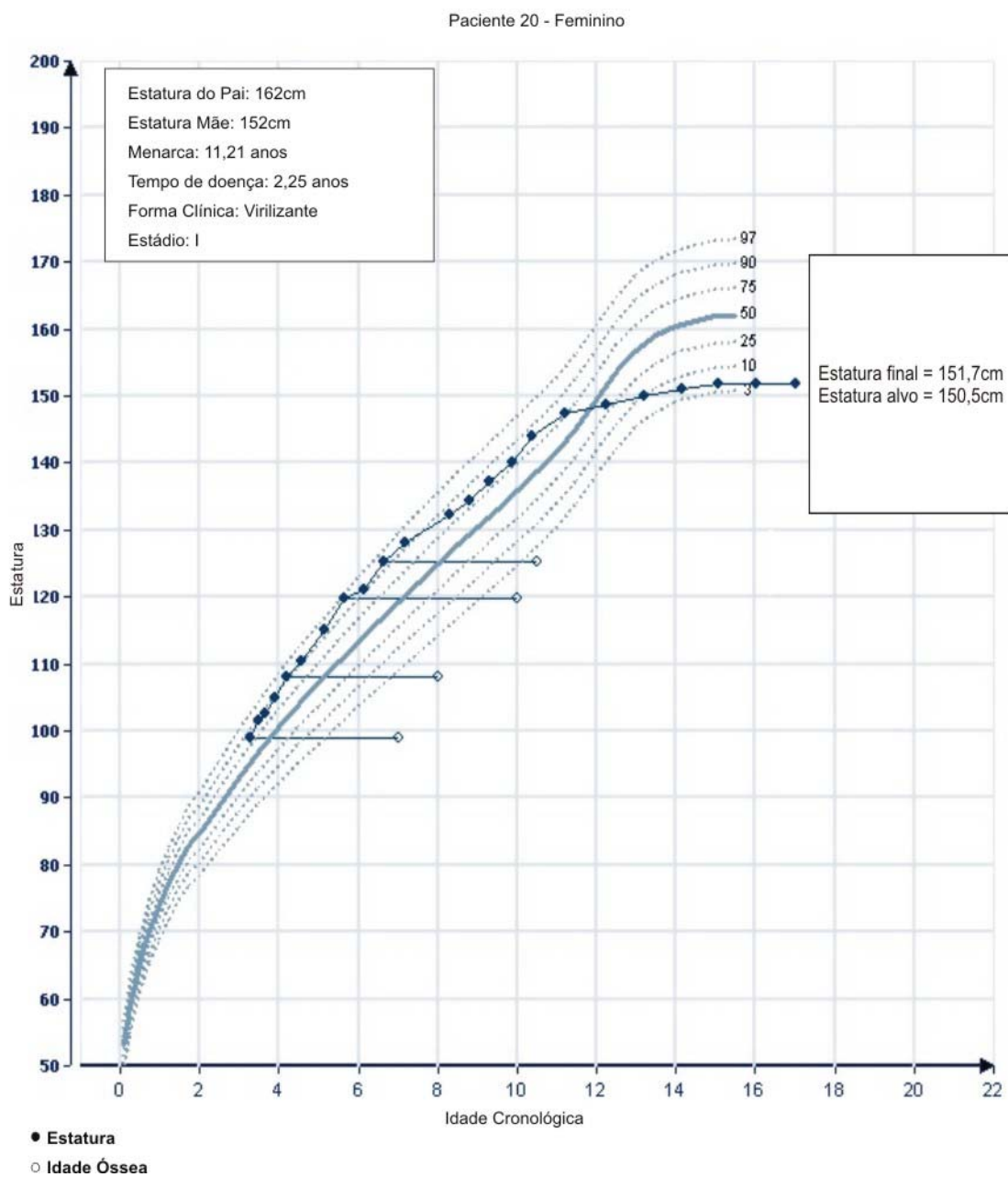
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 19 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.20

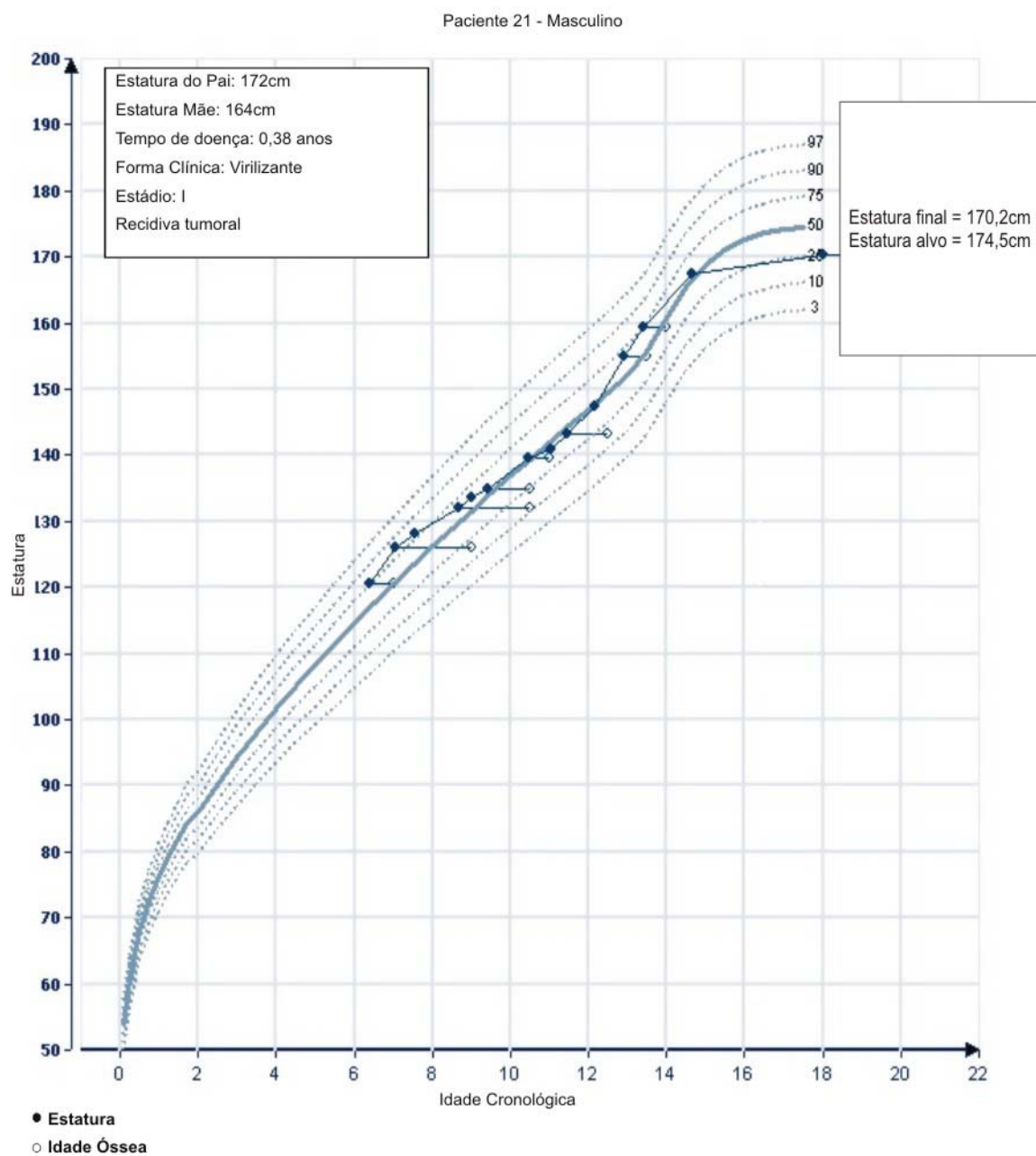
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 20 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.21

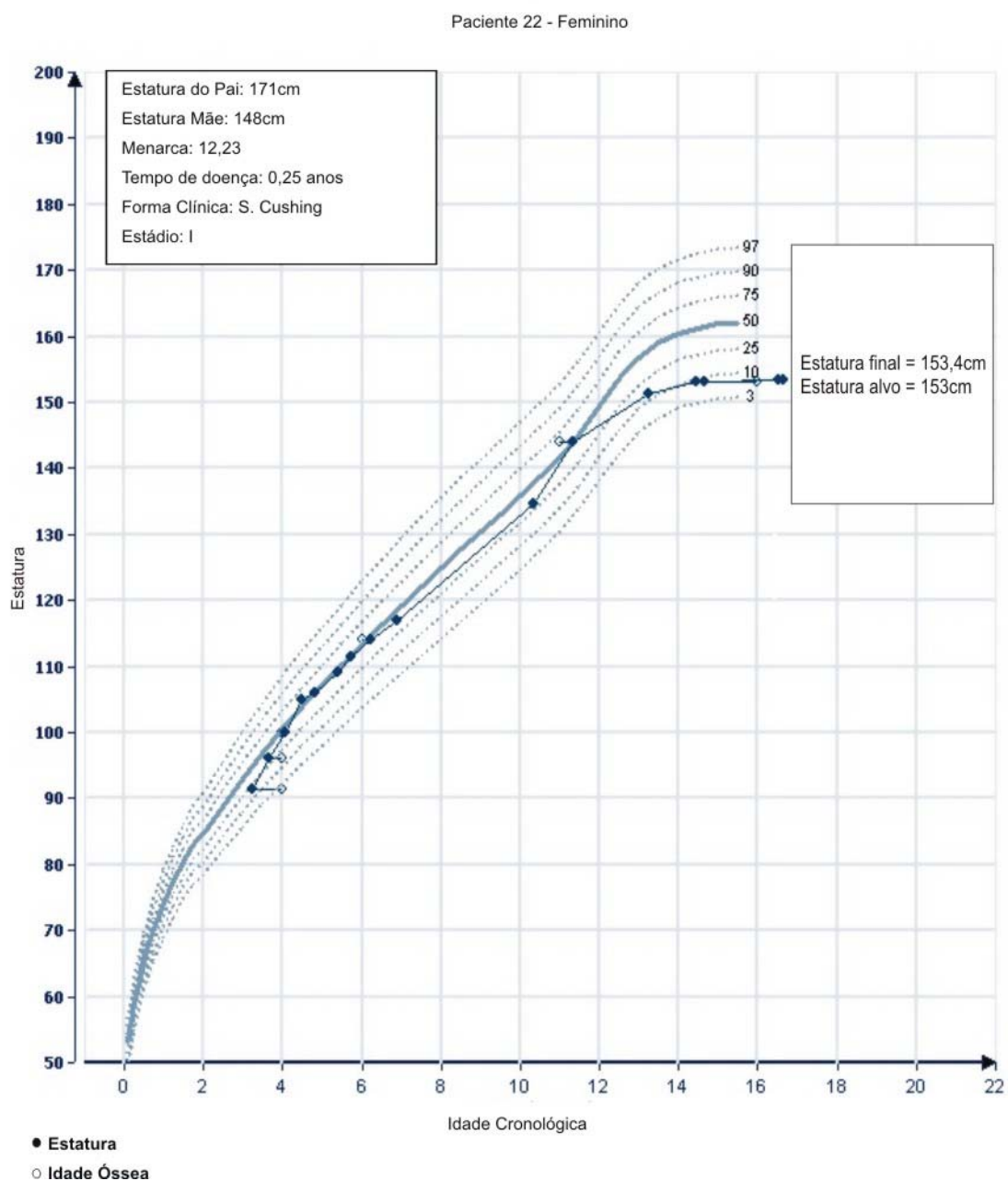
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 21 (MASCULINO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.22

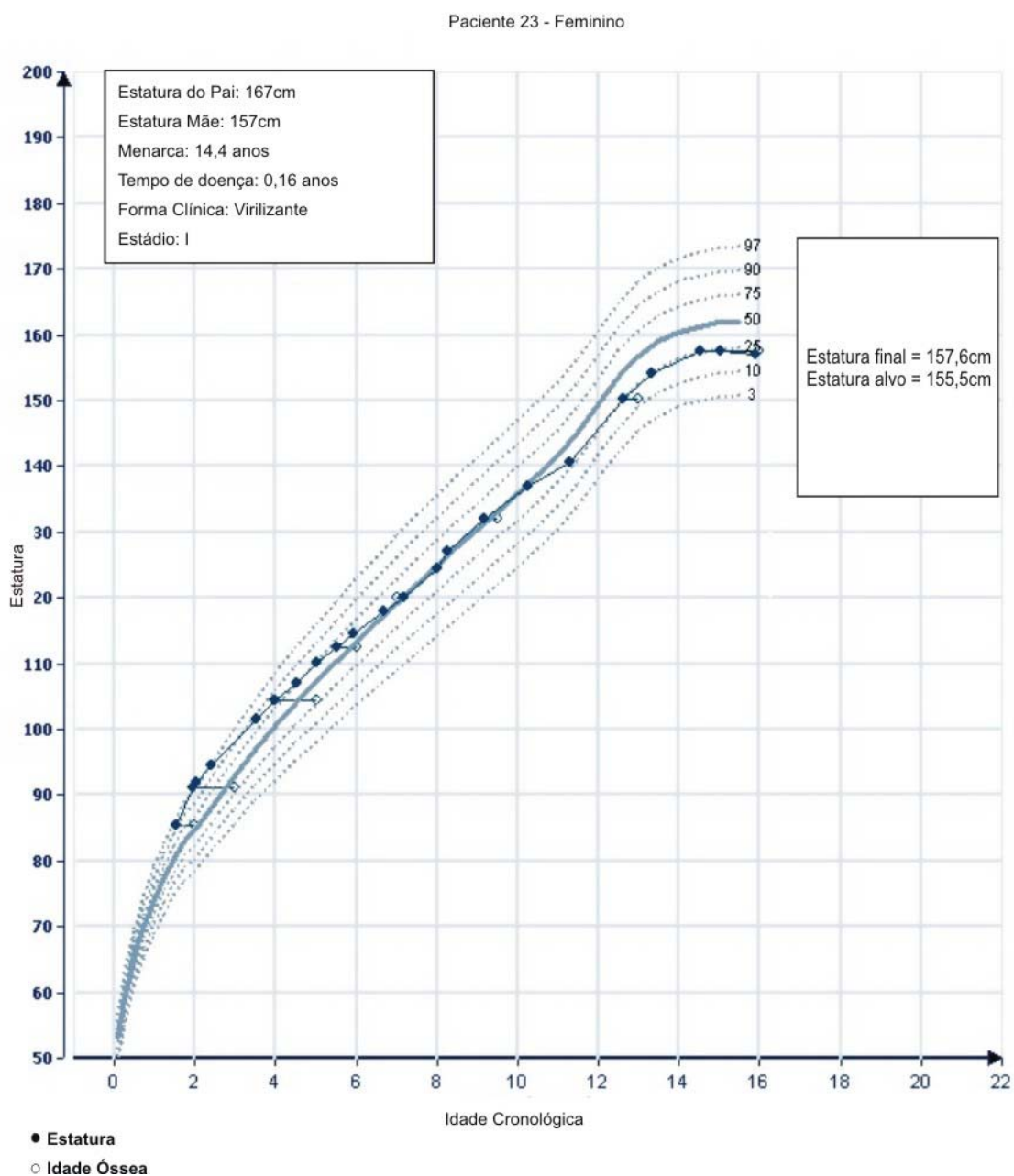
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 22 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.23

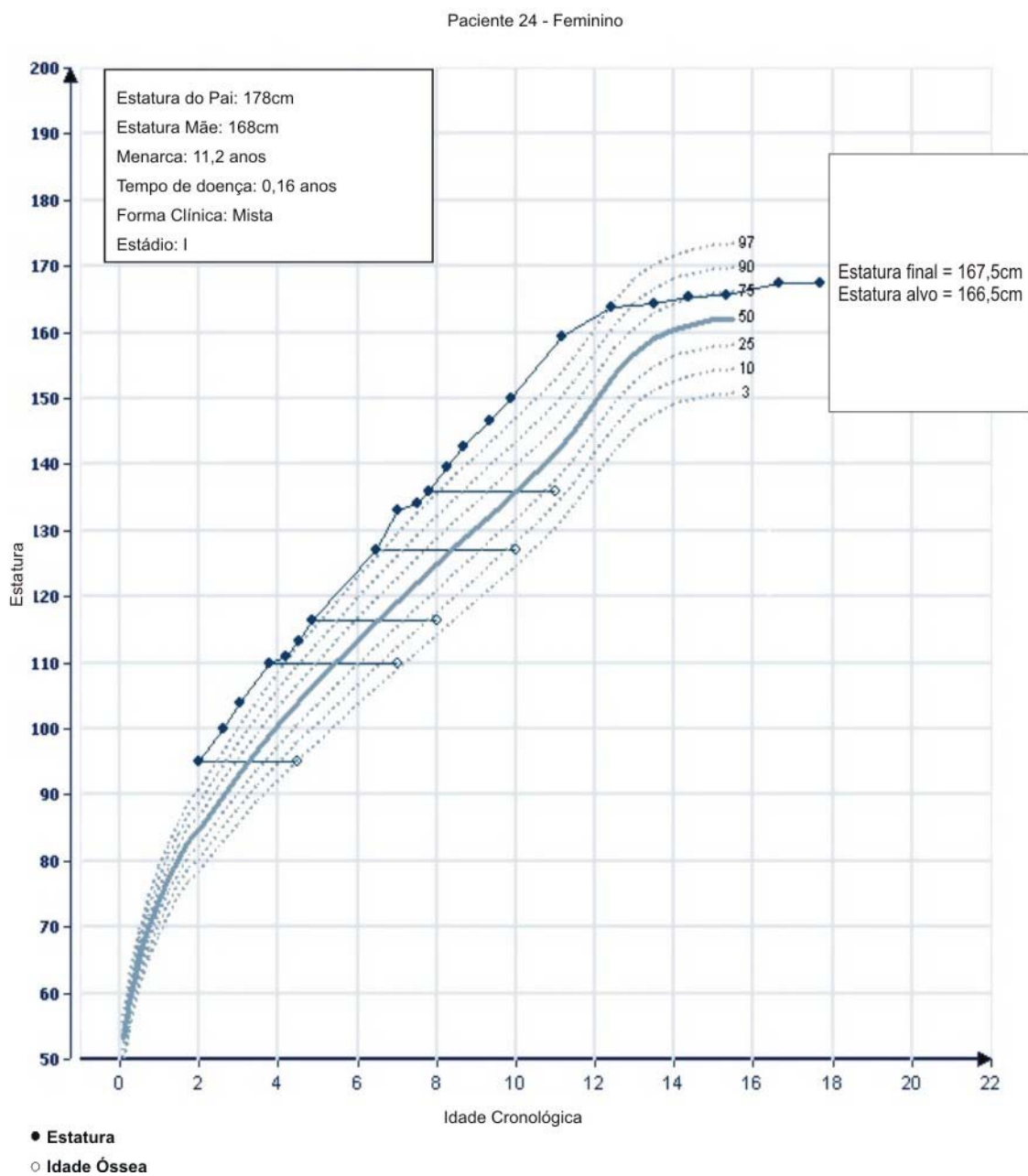
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 23 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.24

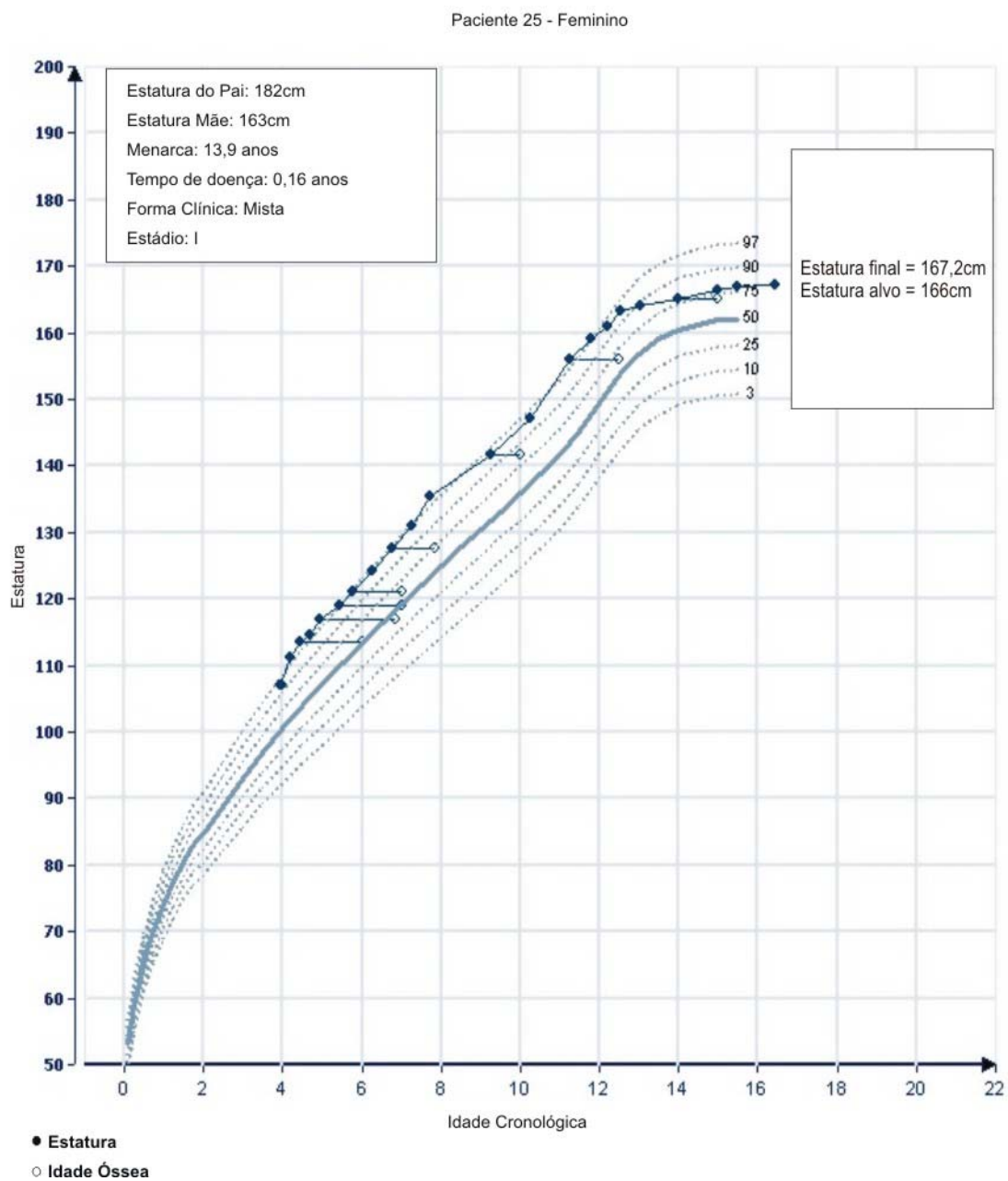
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 24 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.25

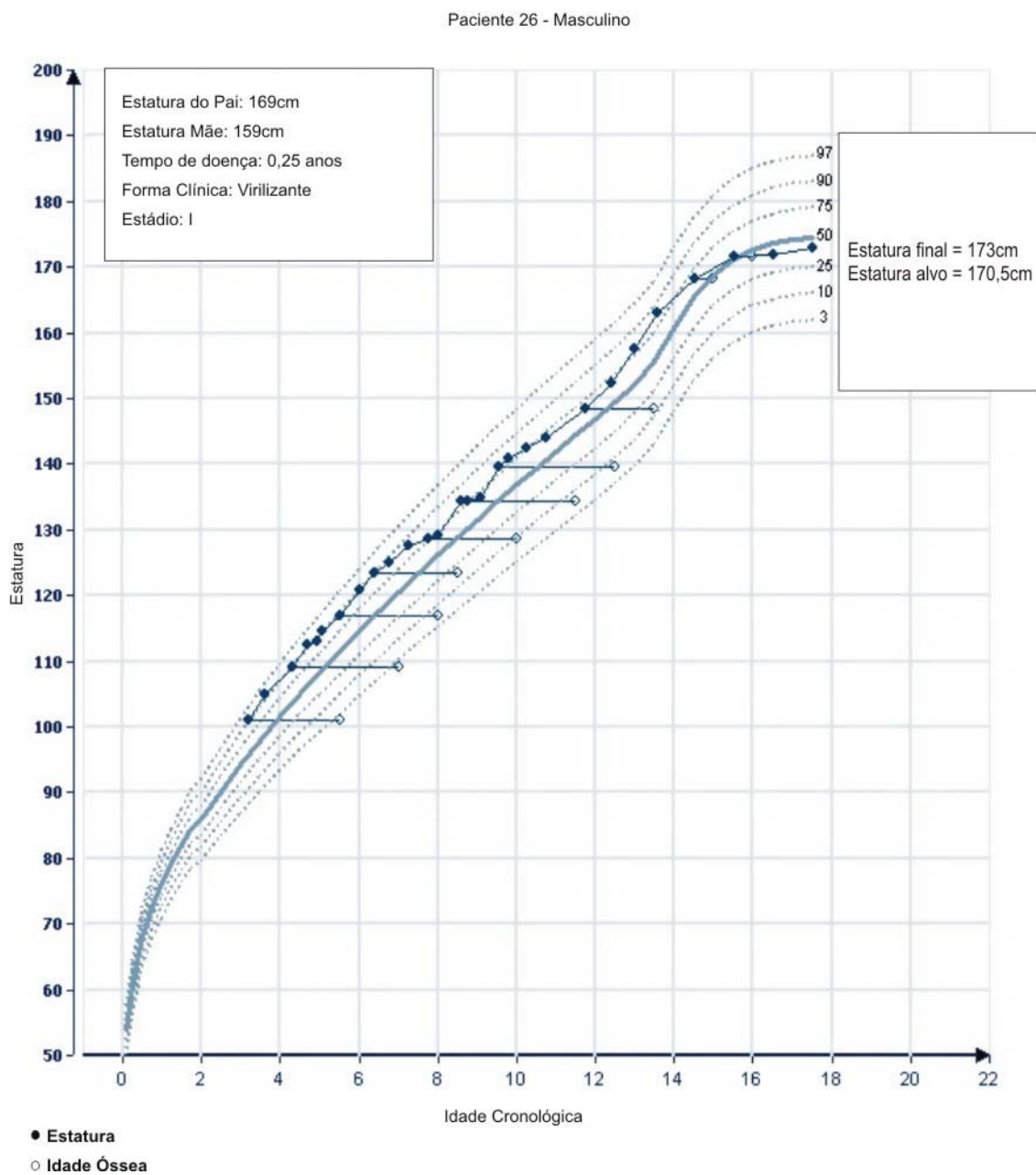
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 25 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.26

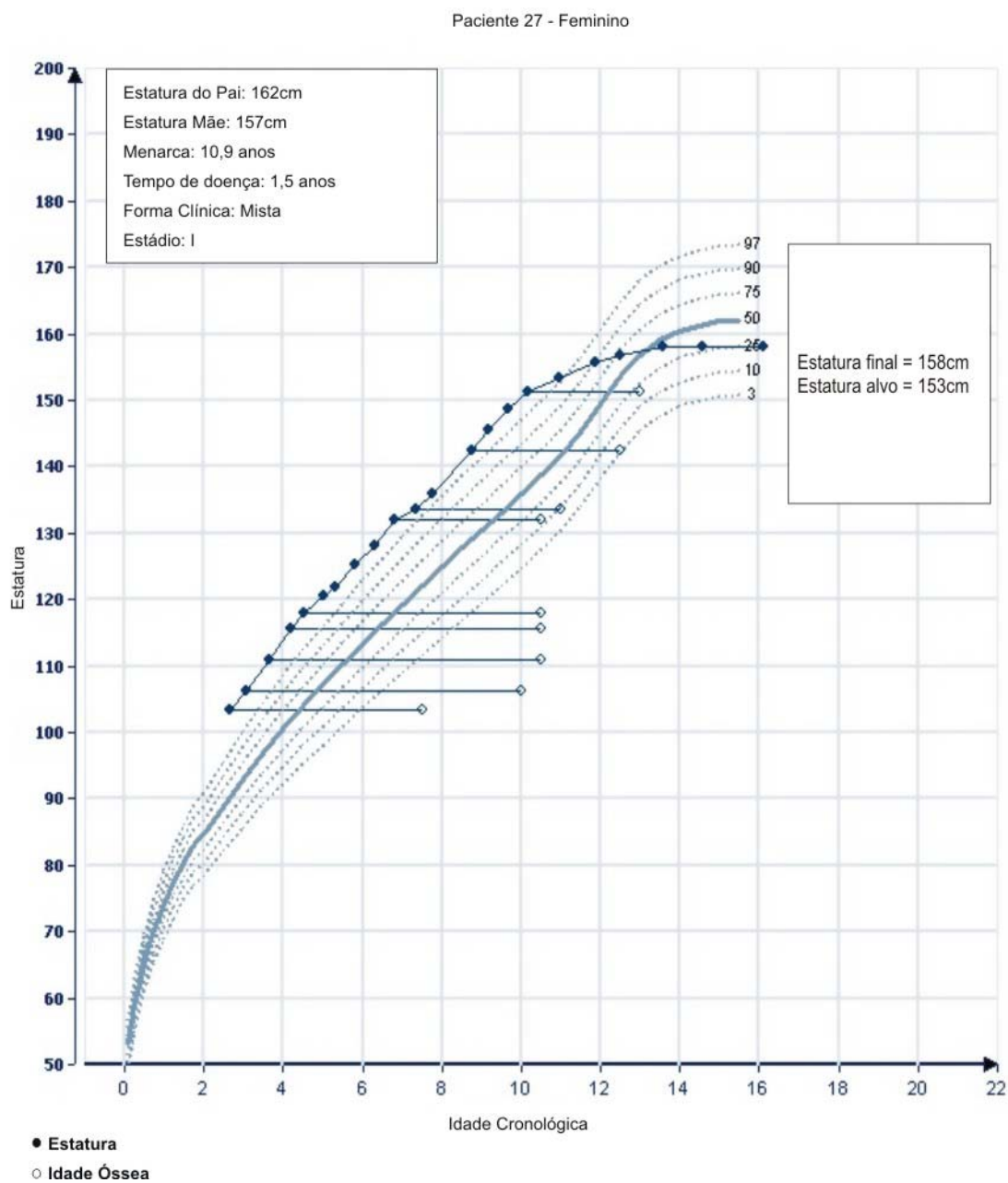
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 26 (MASCULINO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.27

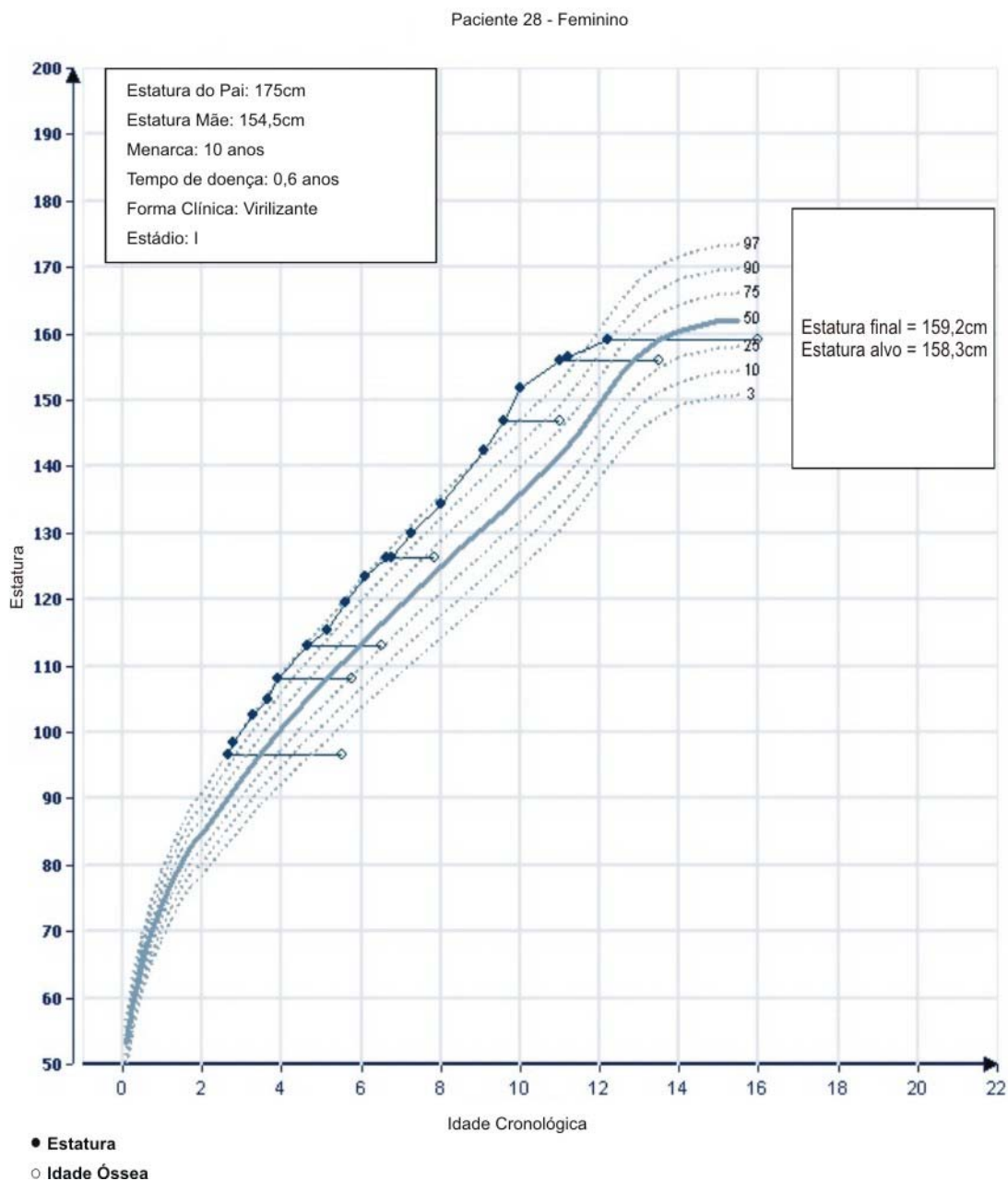
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 27(FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.28

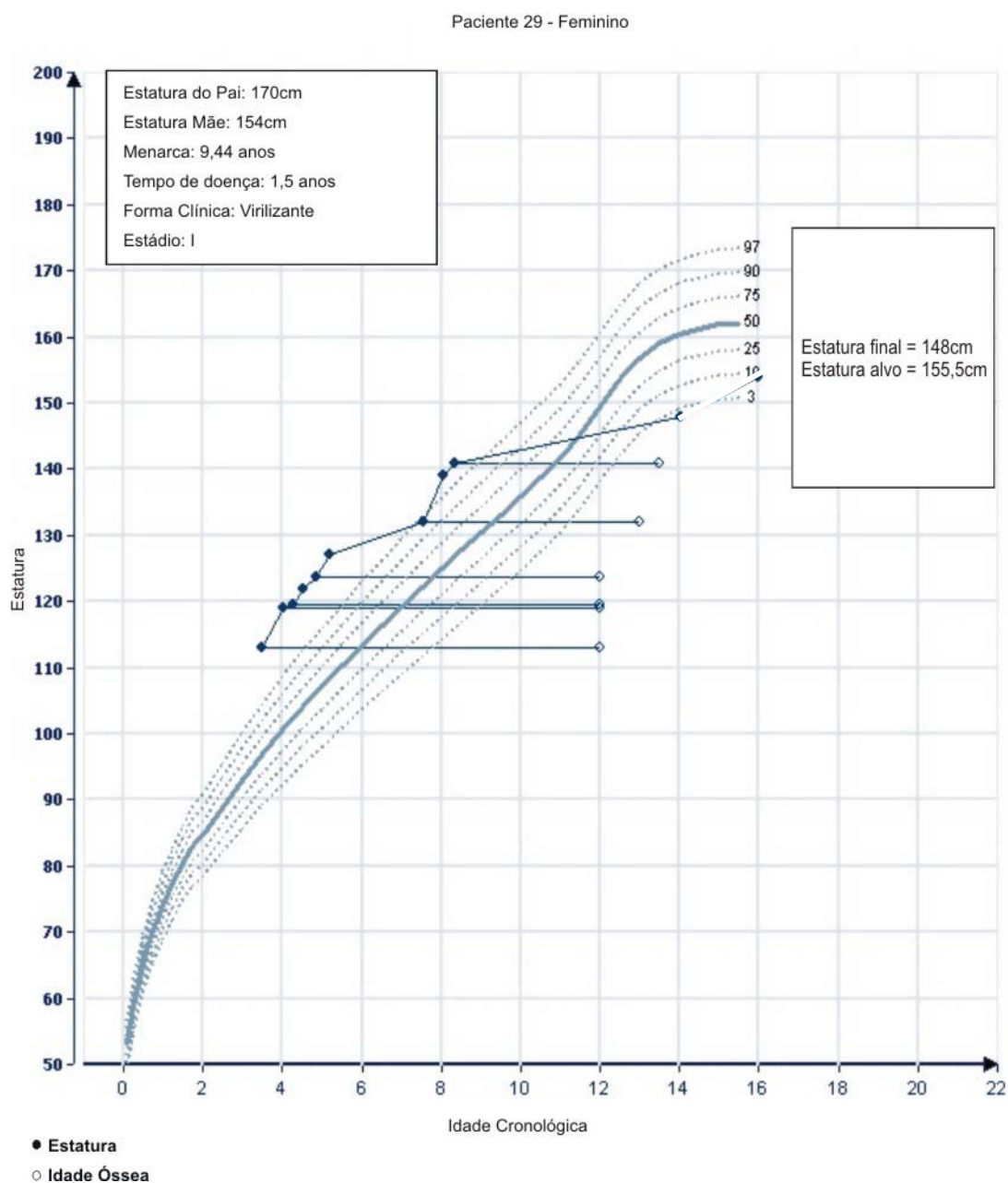
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 28 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.29

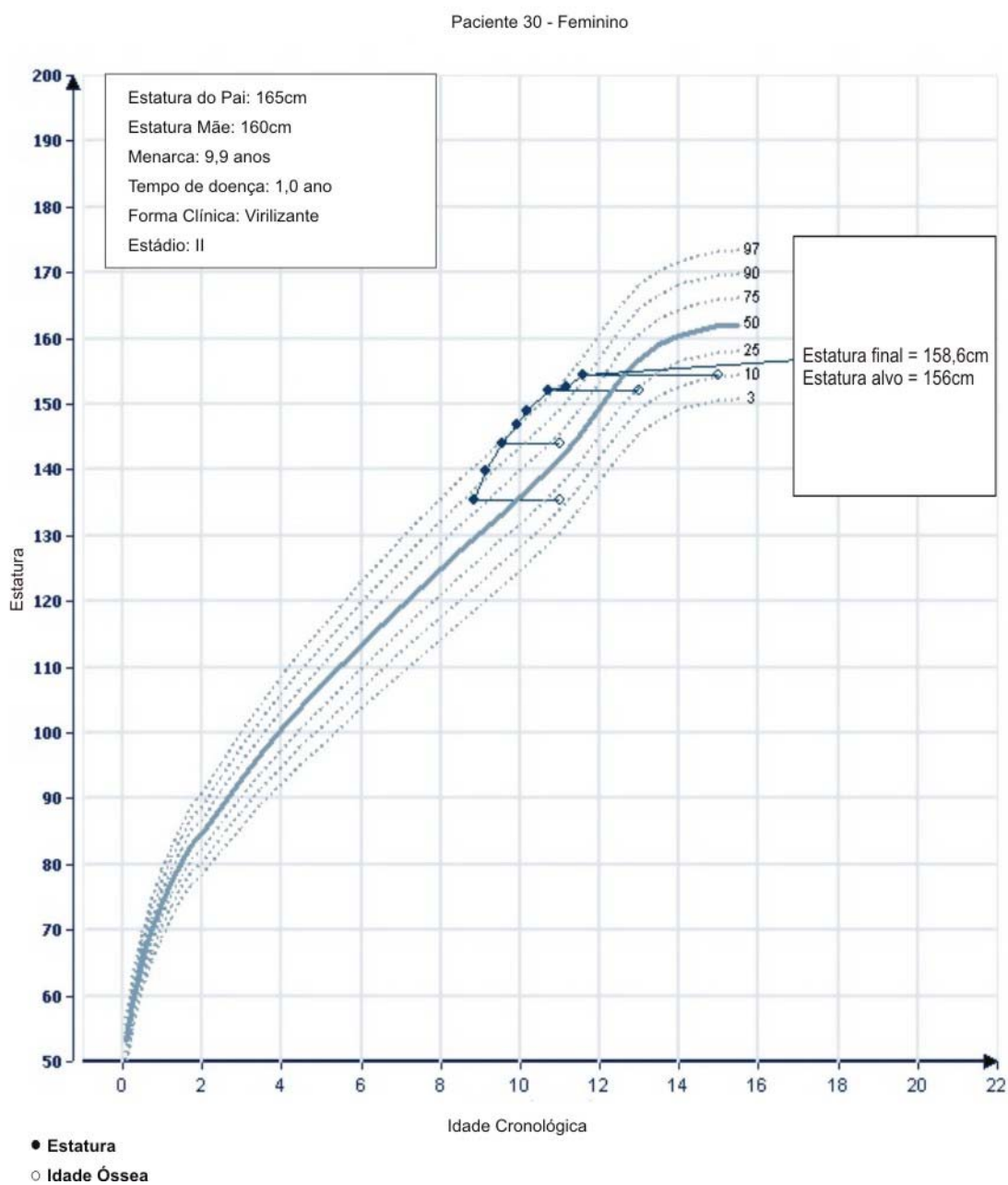
GRÁFICO DE CRESCIMENTO- PACIENTE 29 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.30

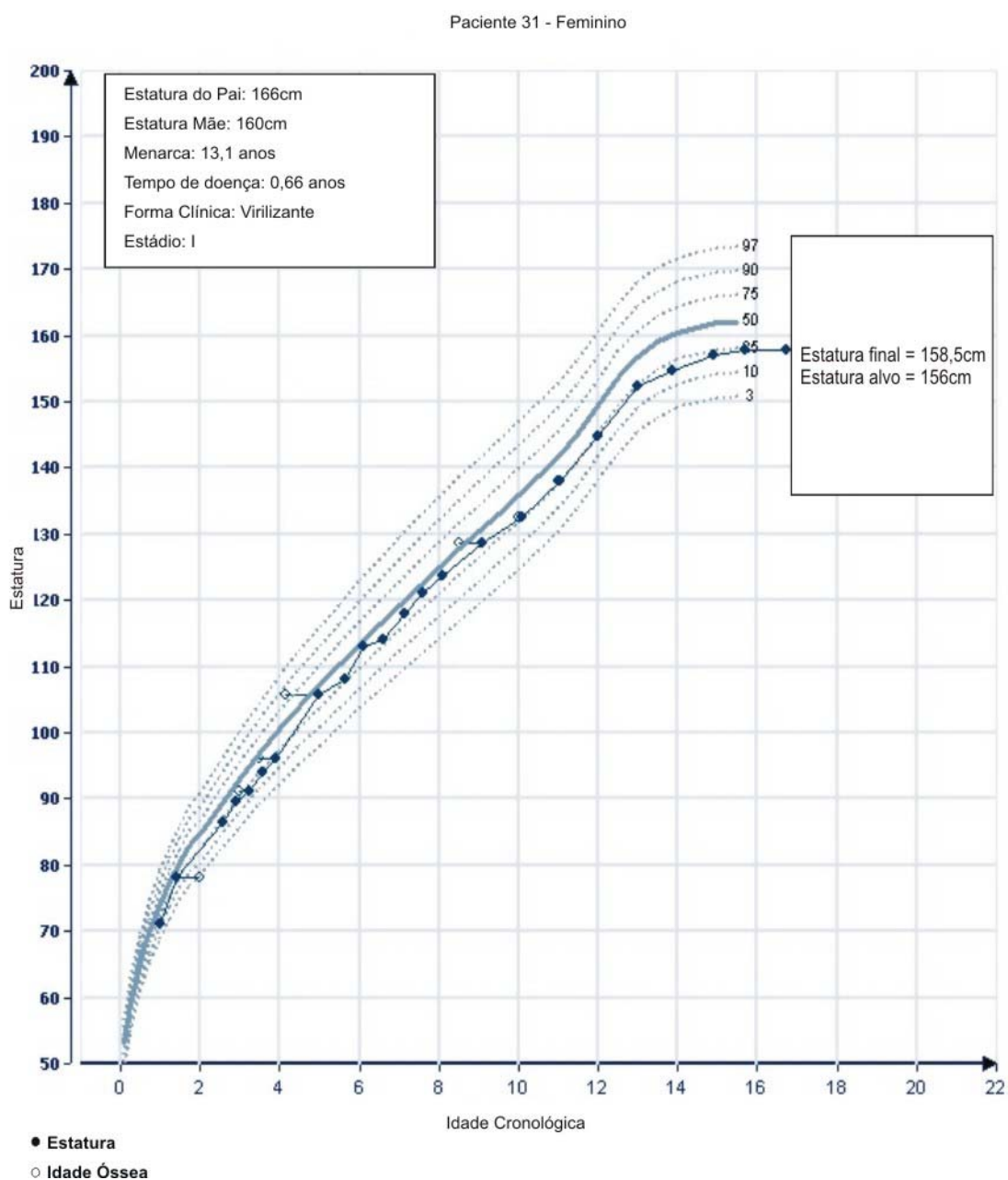
GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 30 (FEMININO)



FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 2.31

GRÁFICO DE CRESCIMENTO - PACIENTE 31(FEMININO)

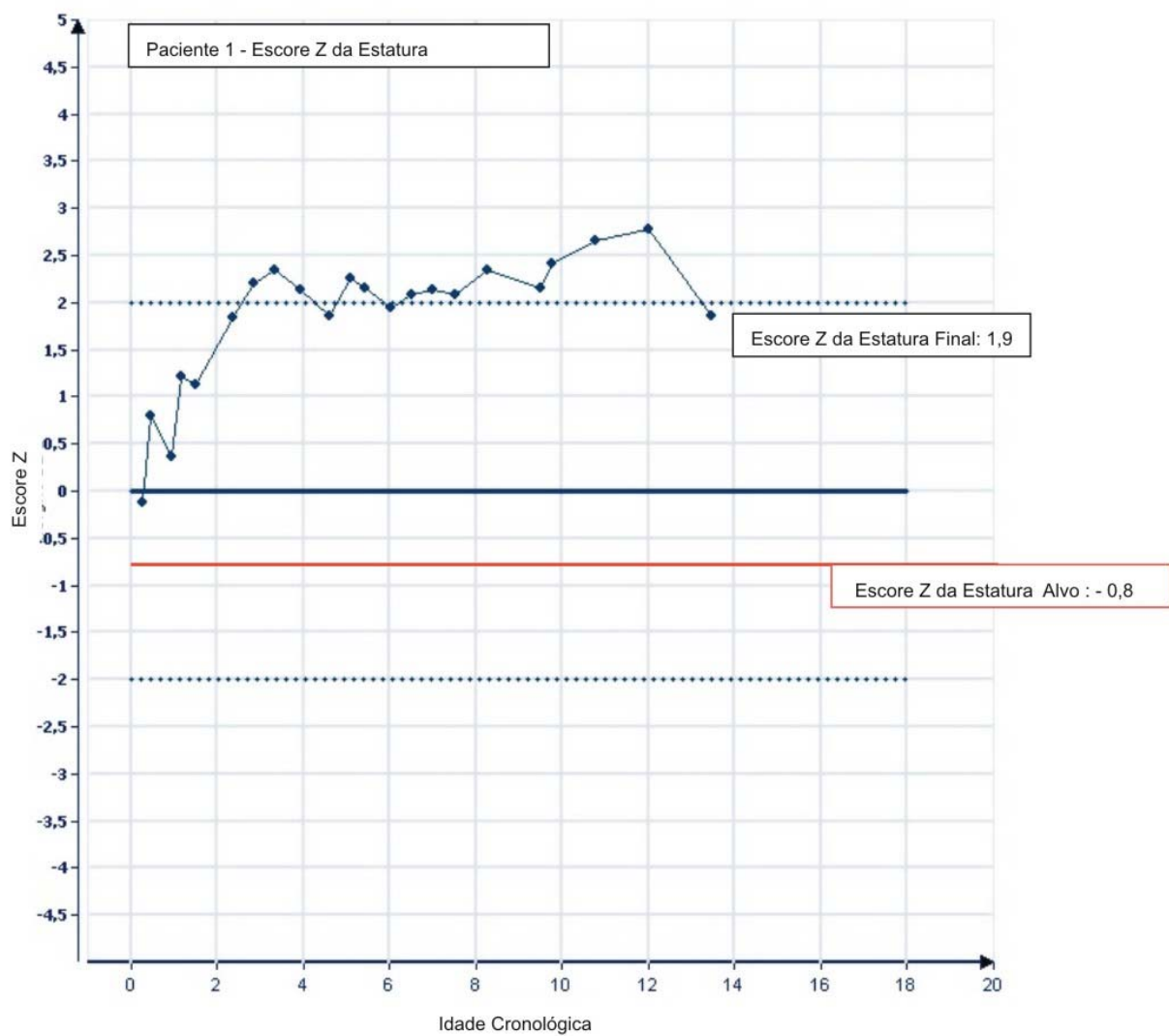


FONTE: Tanner e Whitehouse (1976)

ANEXO 3
ESCORE Z DA ESTATURA DOS PACIENTES DURANTE
O ACOMPANHAMENTO APÓS A CIRURGIA

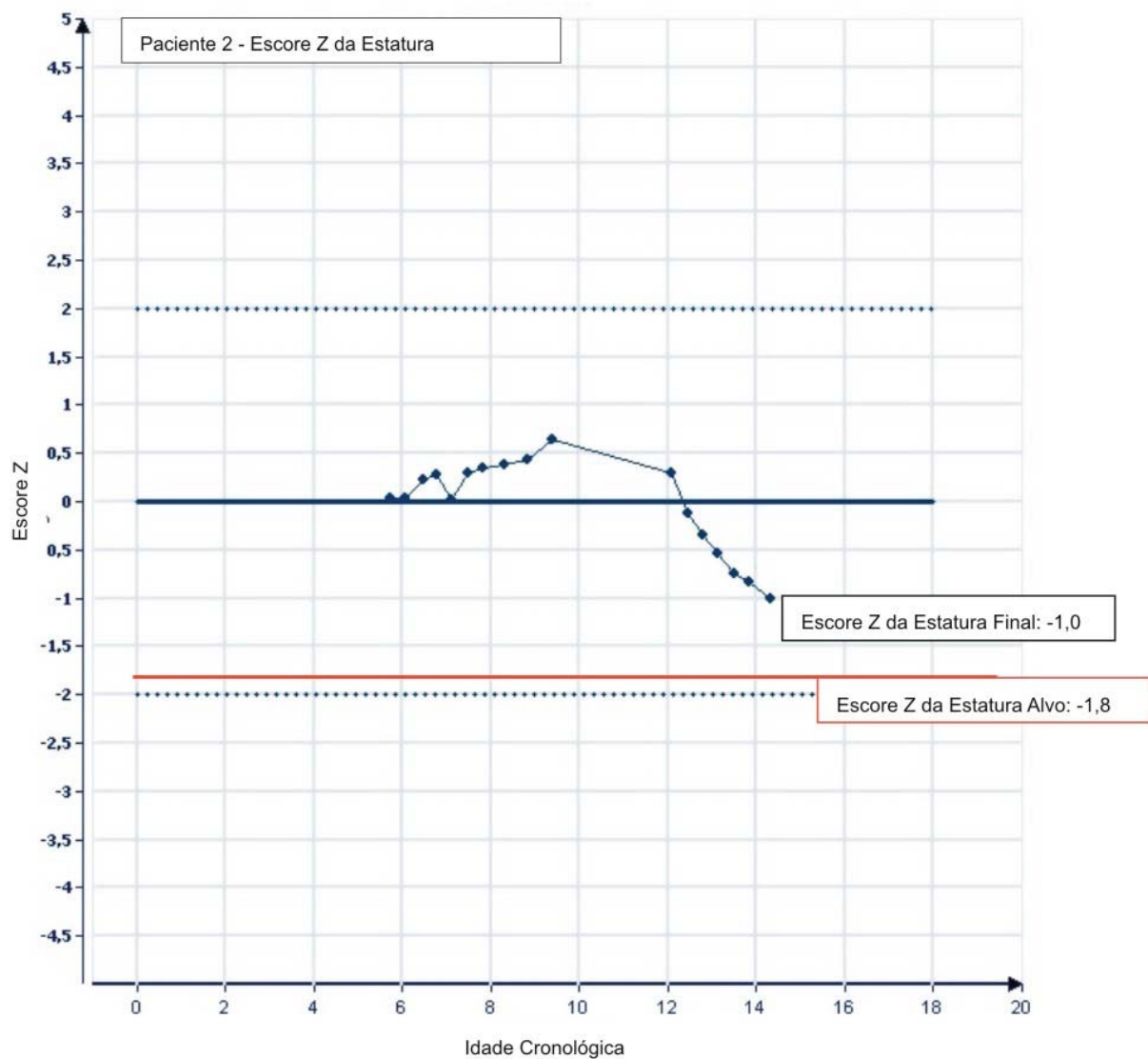
ANEXO 3.1

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 1



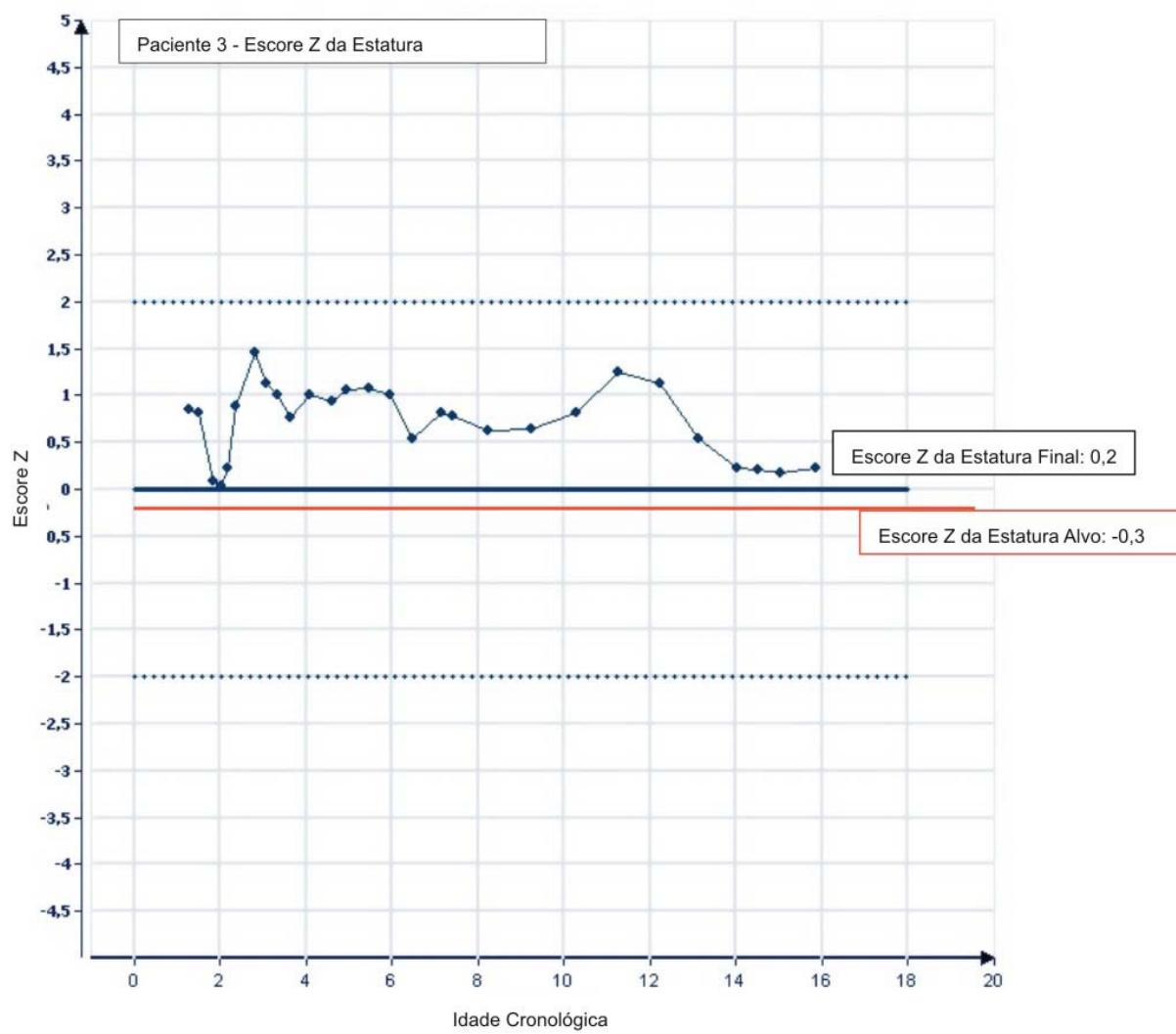
ANEXO 3.2

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 2



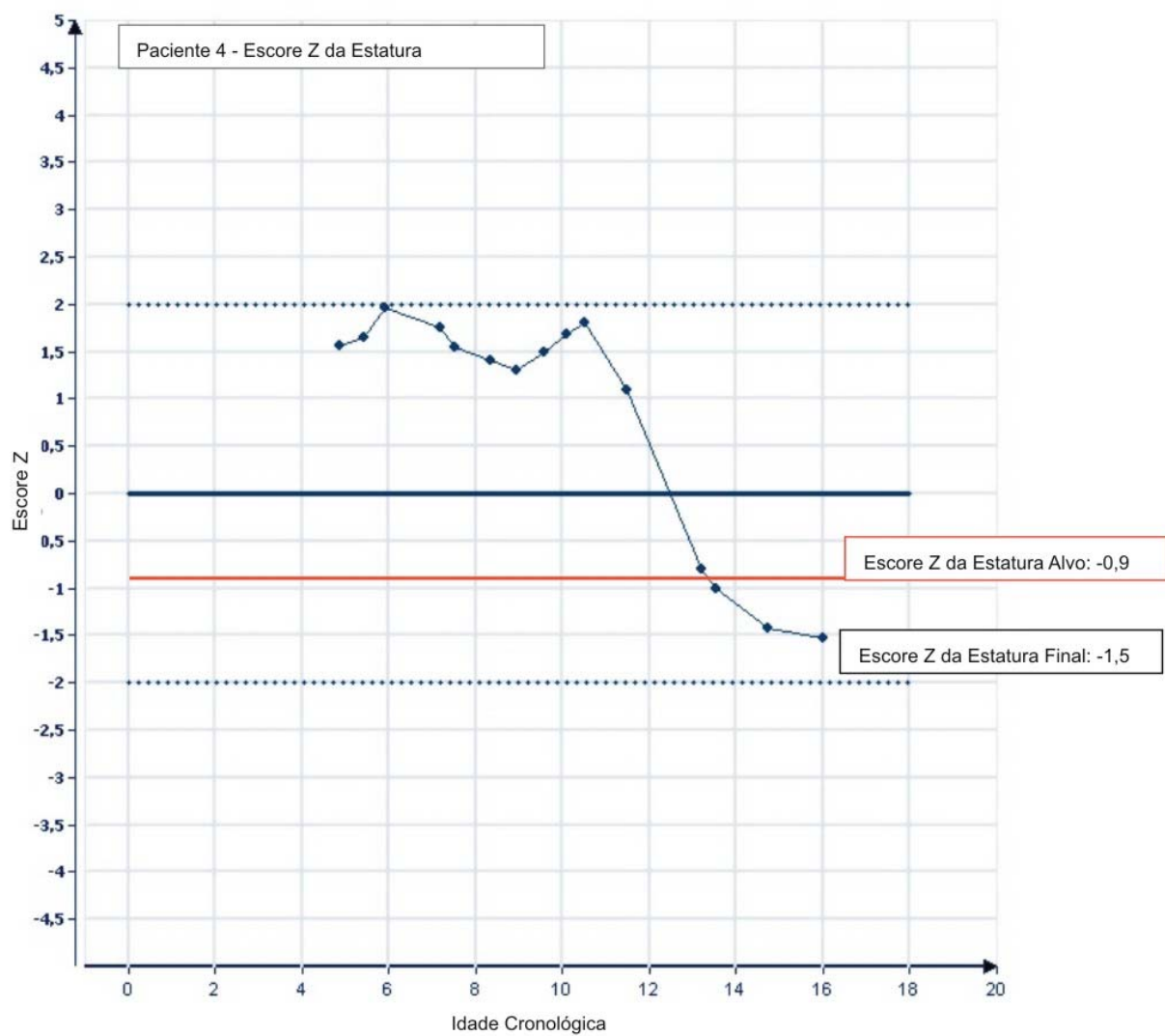
ANEXO 3.3

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 3



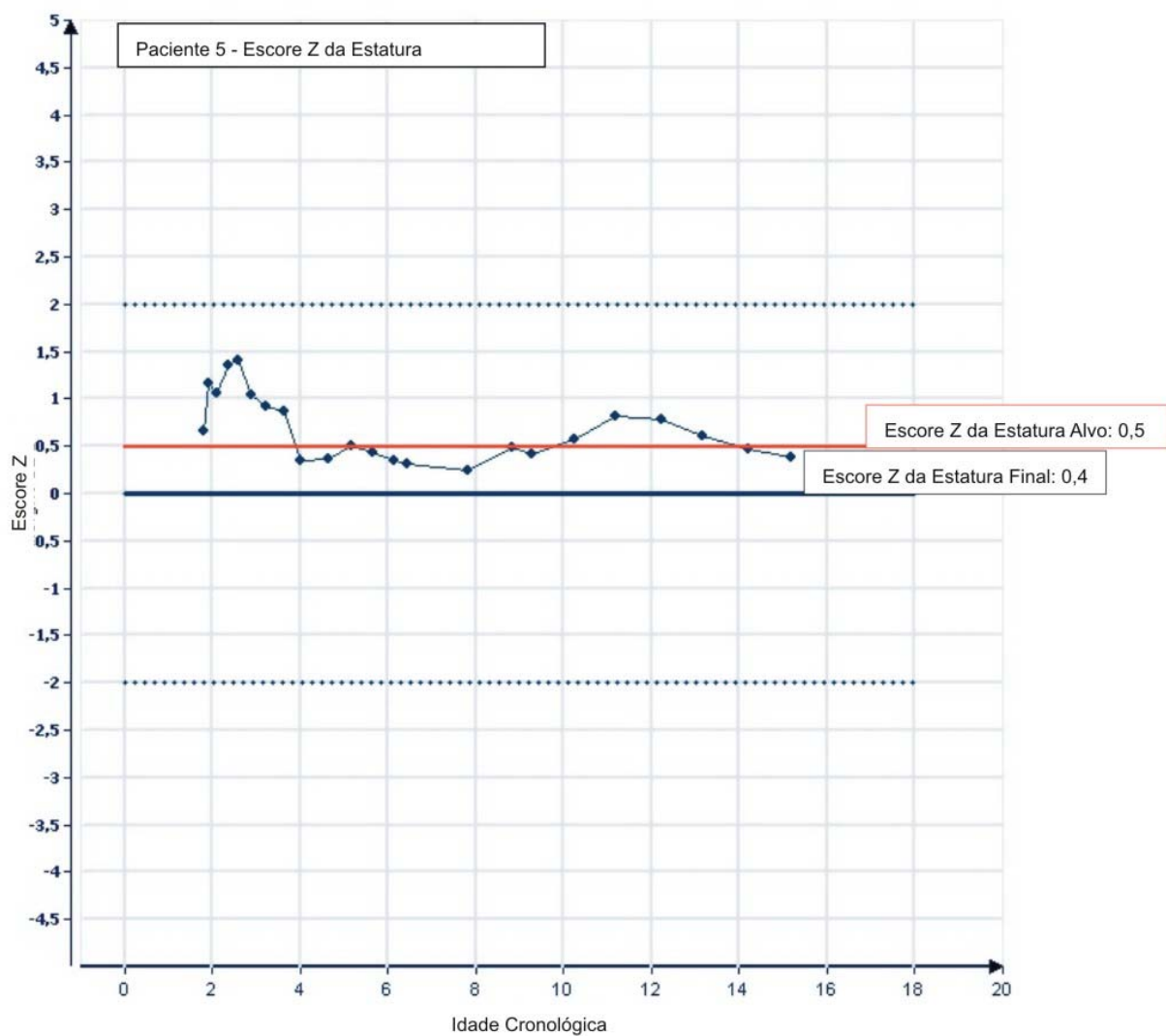
ANEXO 3.4

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 4



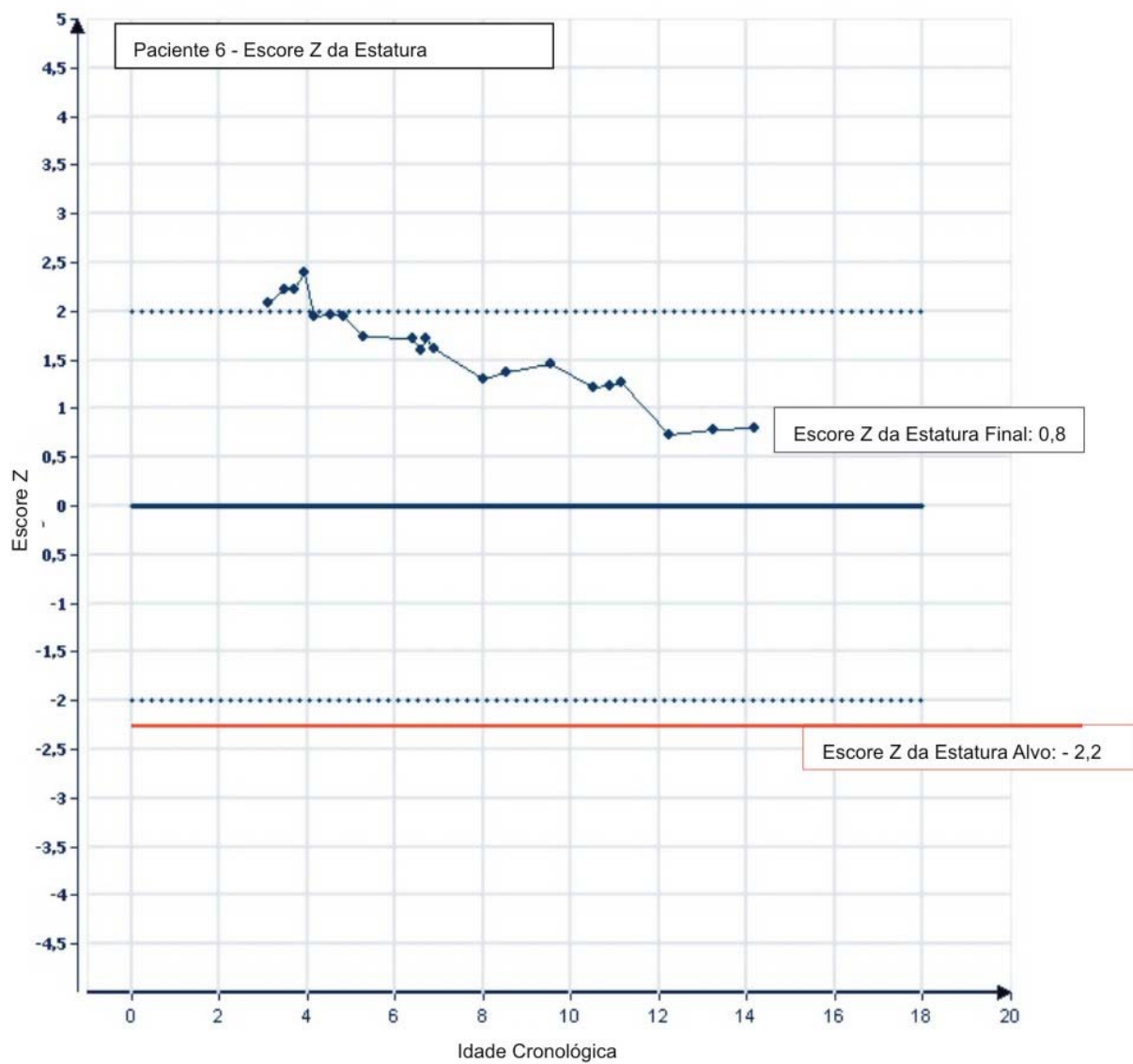
ANEXO 3.5

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 5



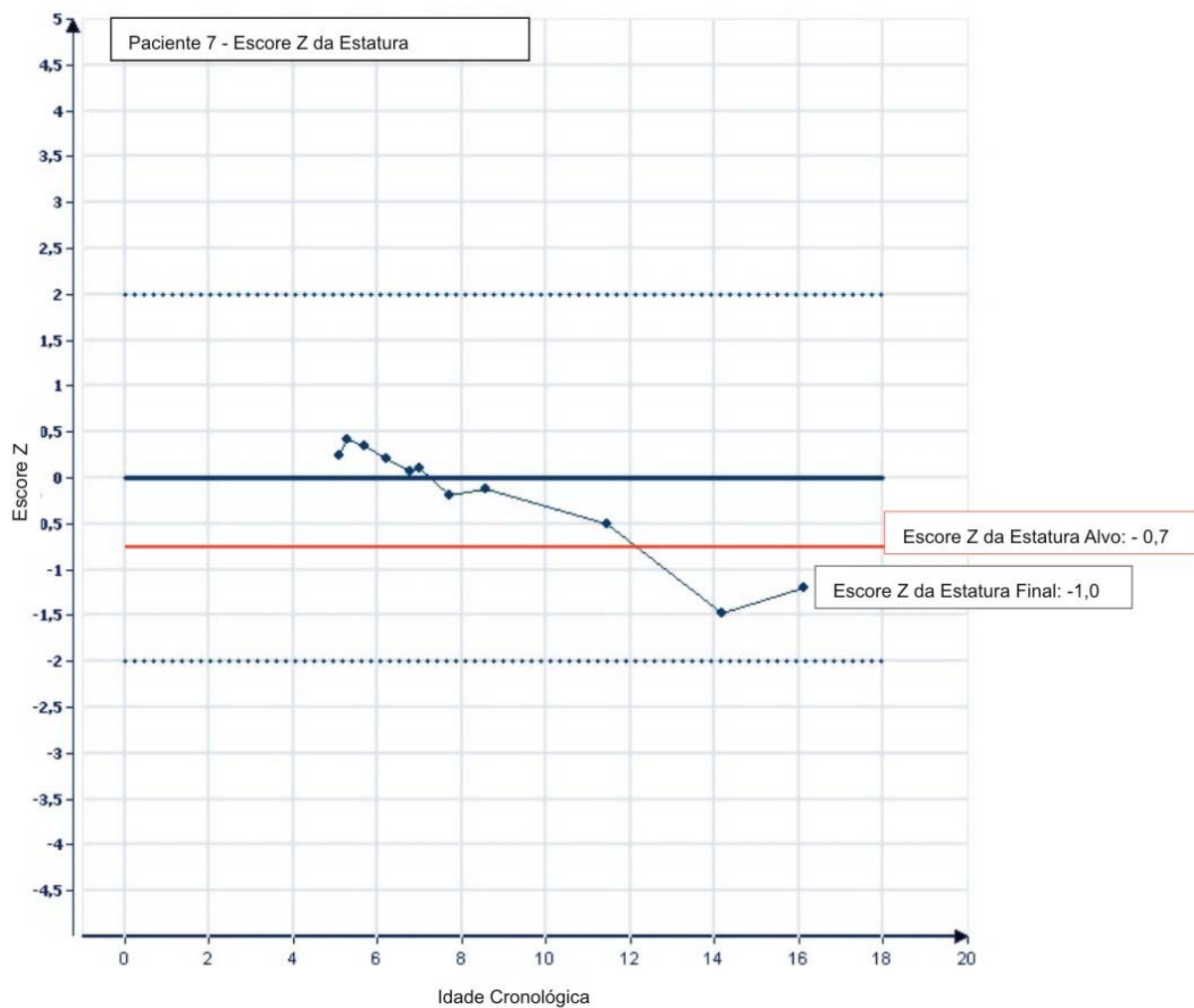
ANEXO 3.6

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 6



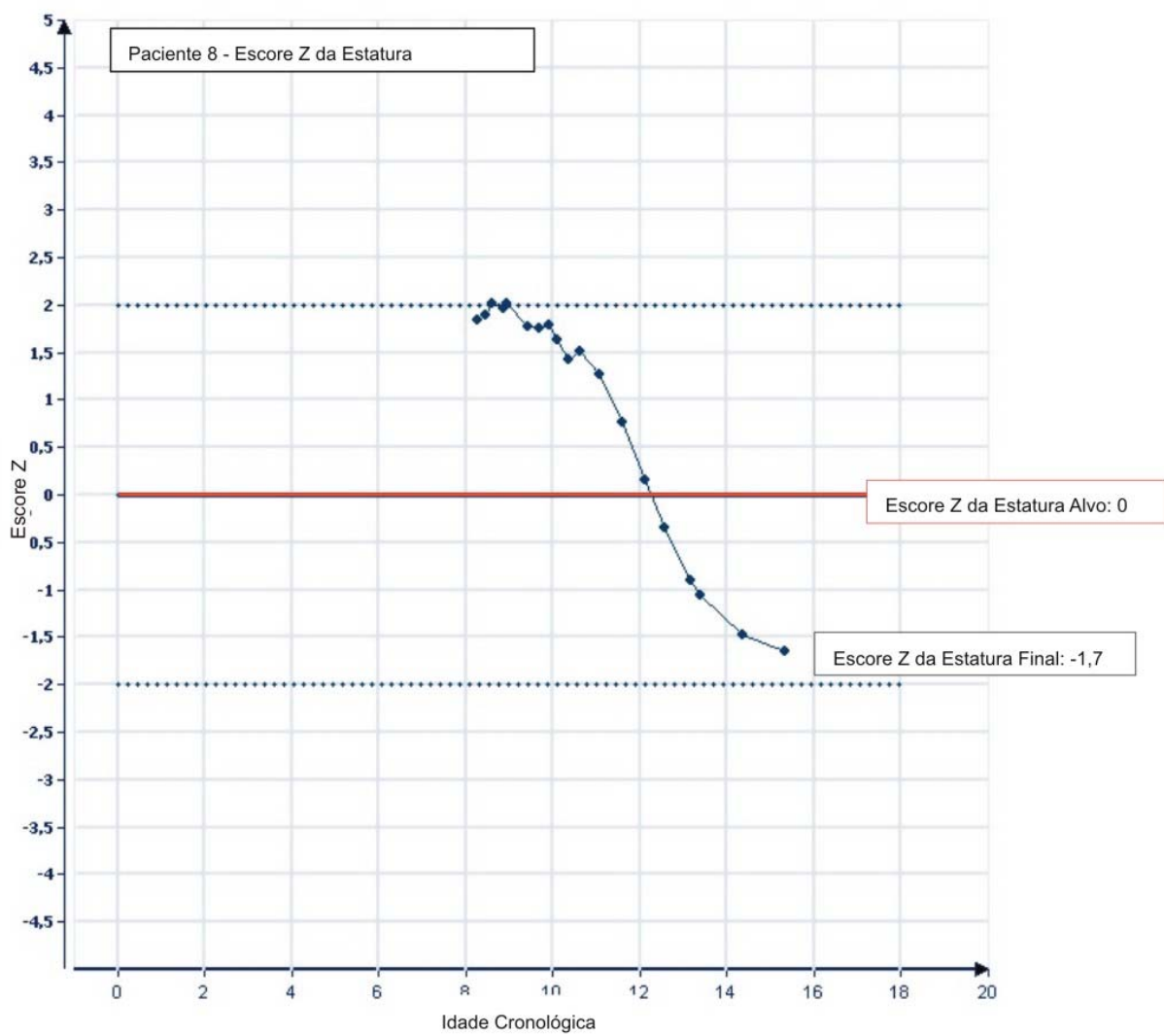
ANEXO 3.7

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 7



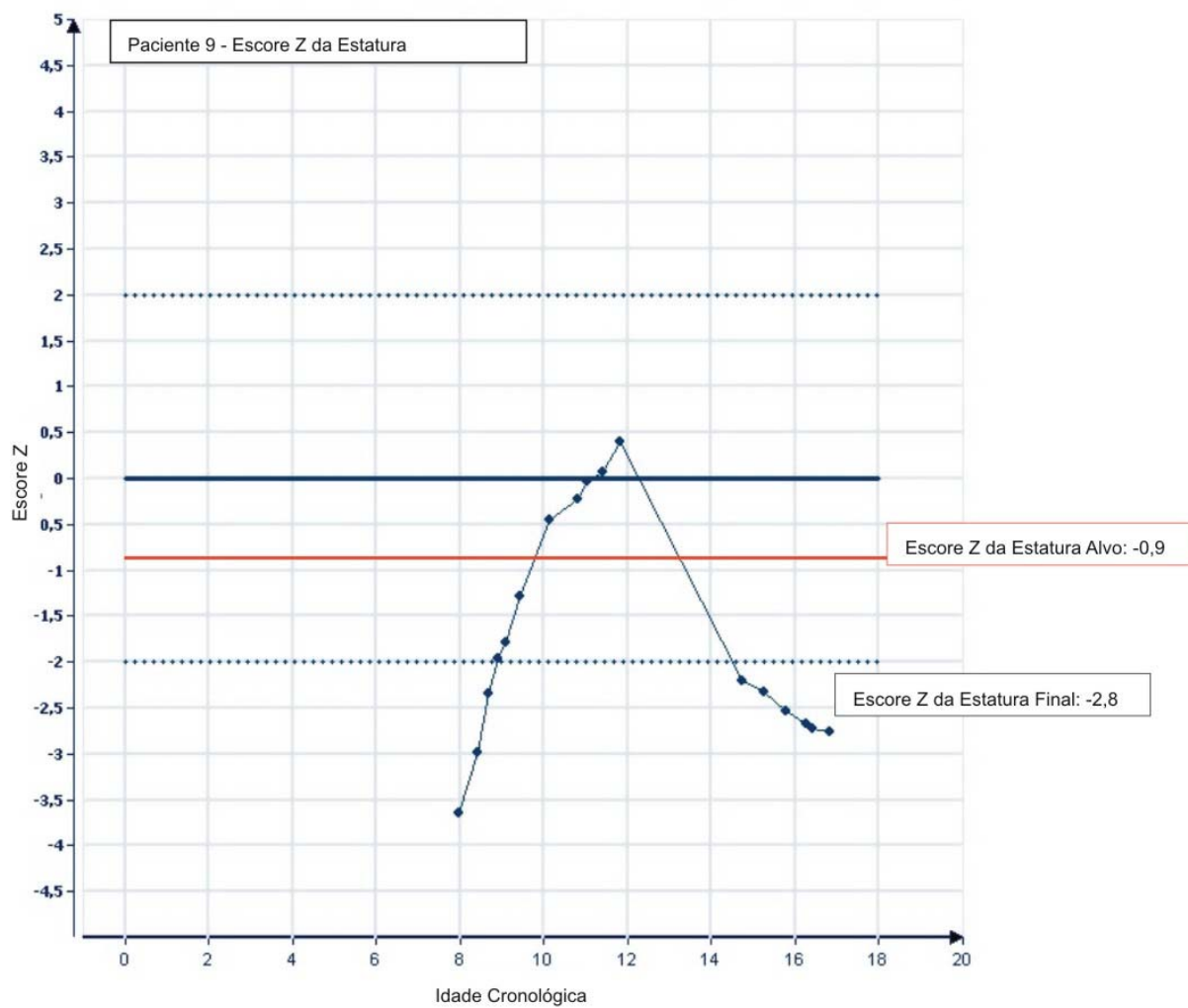
ANEXO 3.8

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 8



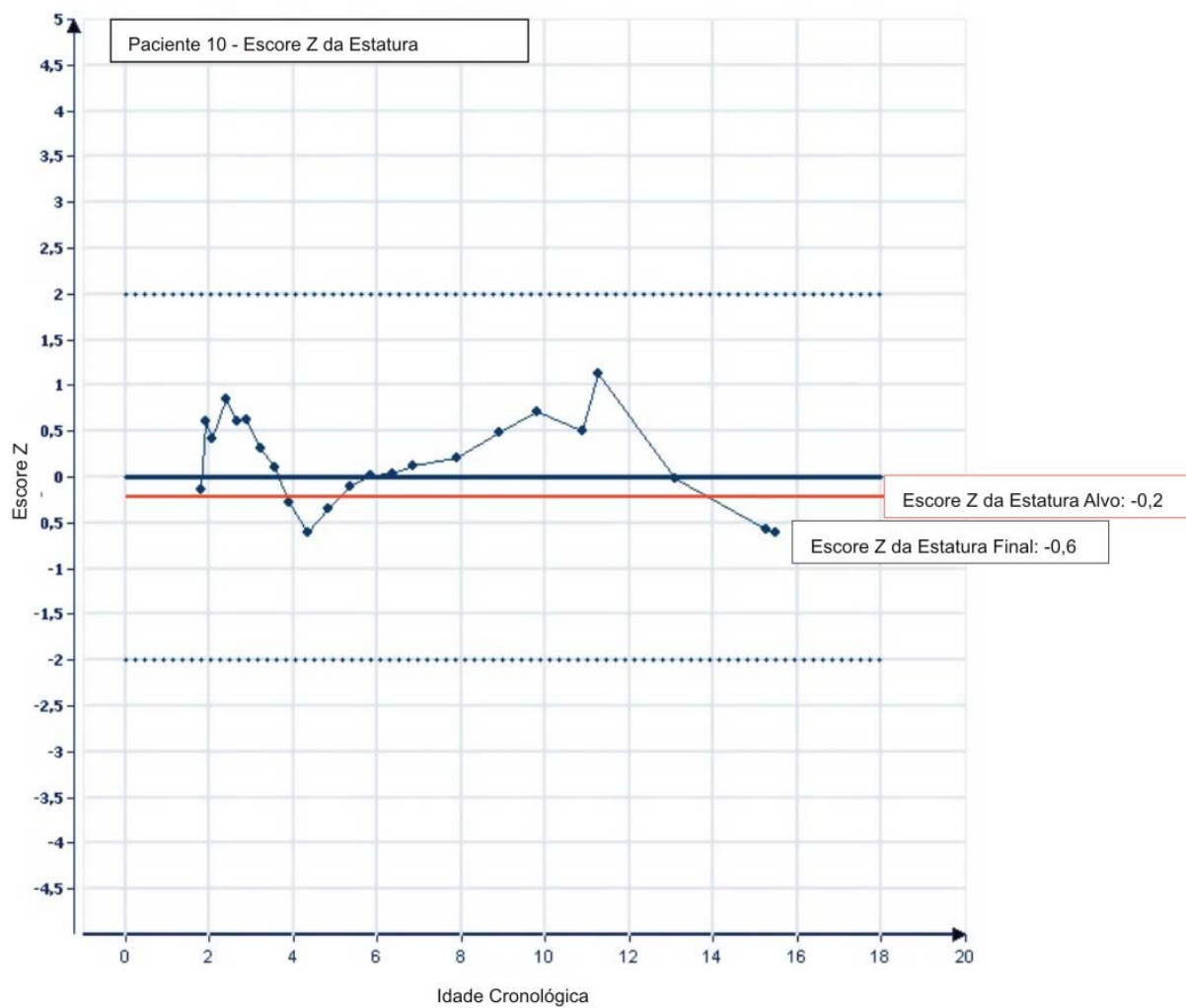
ANEXO 3.9

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 9



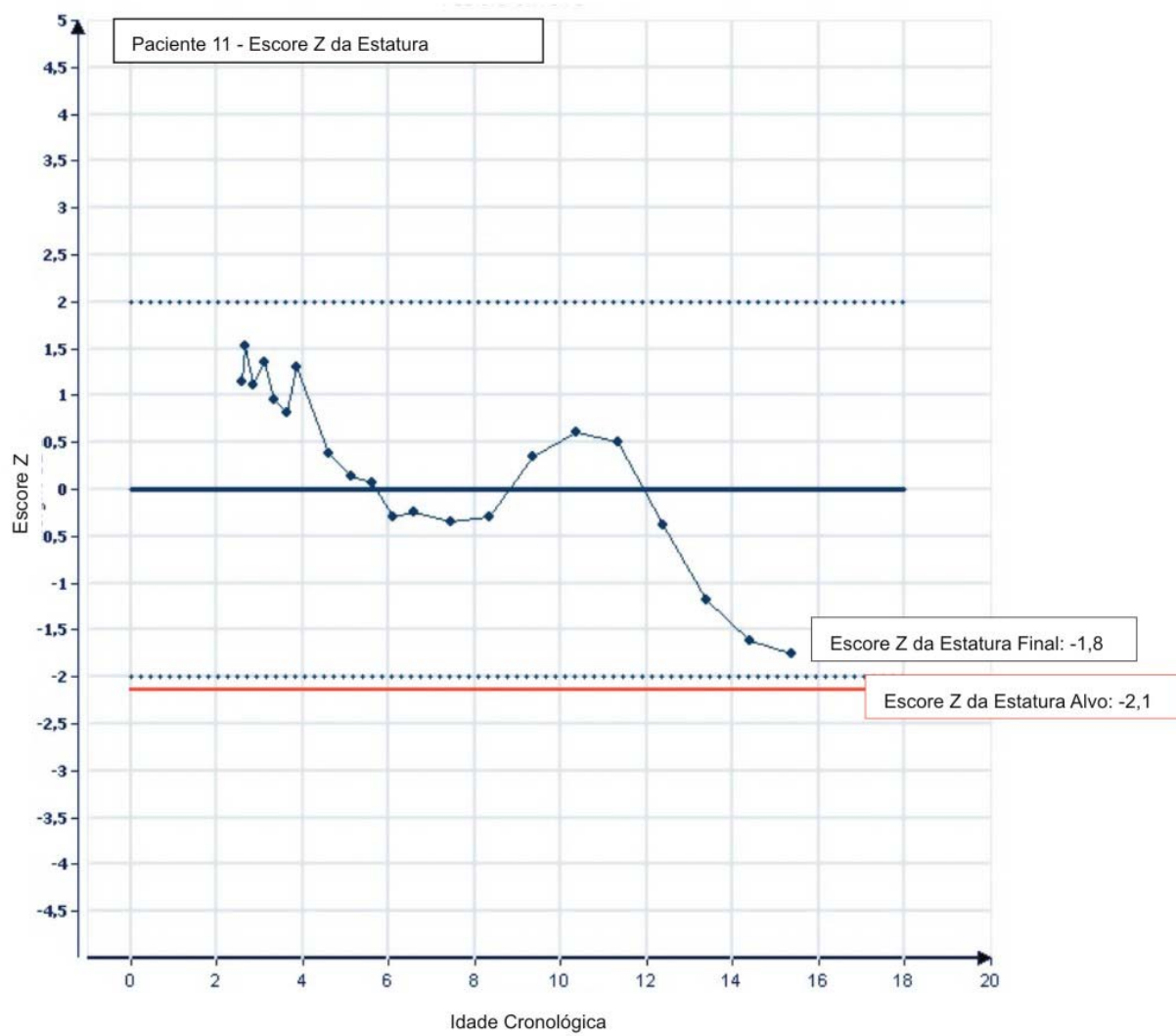
ANEXO 3.10

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 10



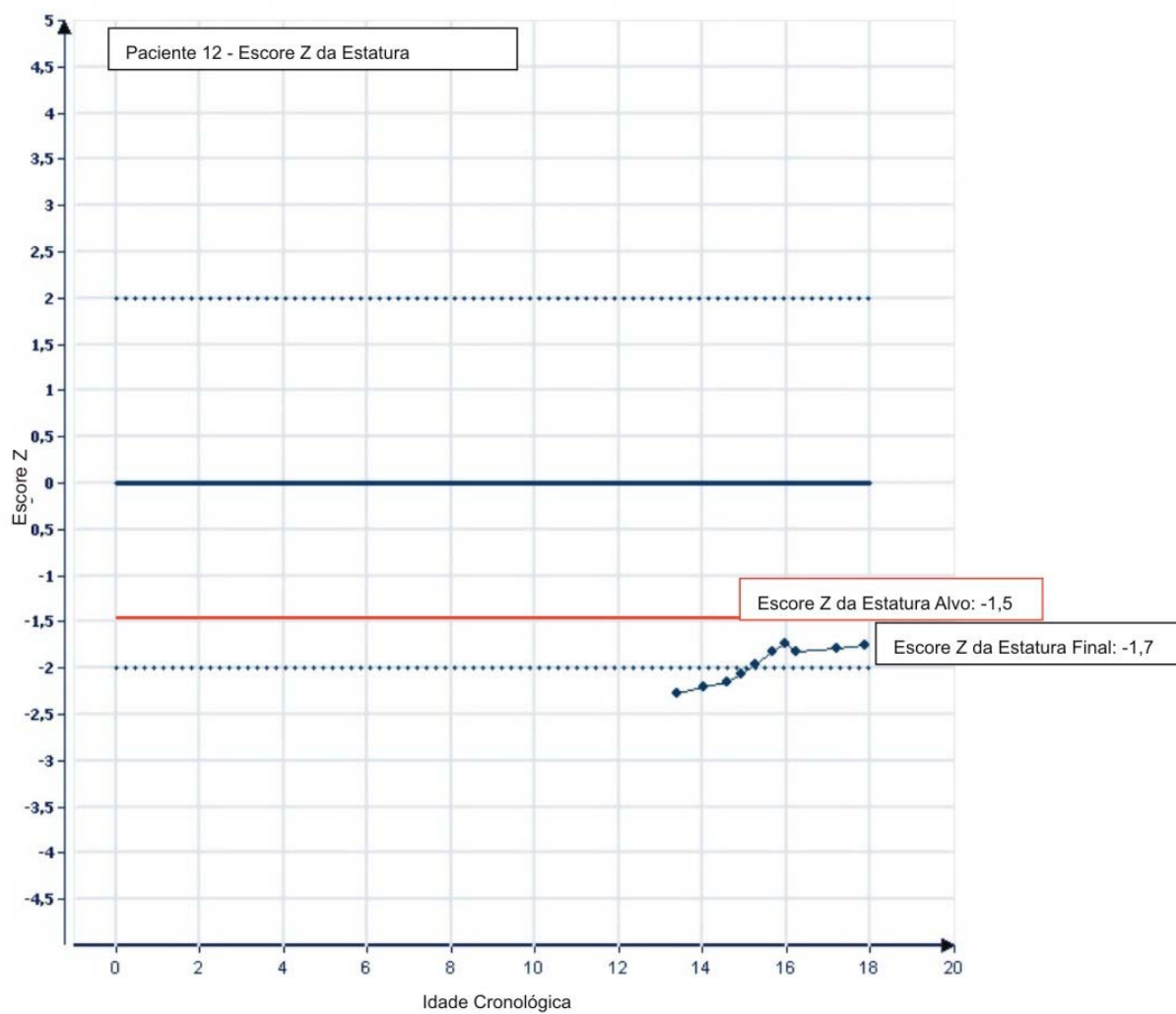
ANEXO 3.11

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 11



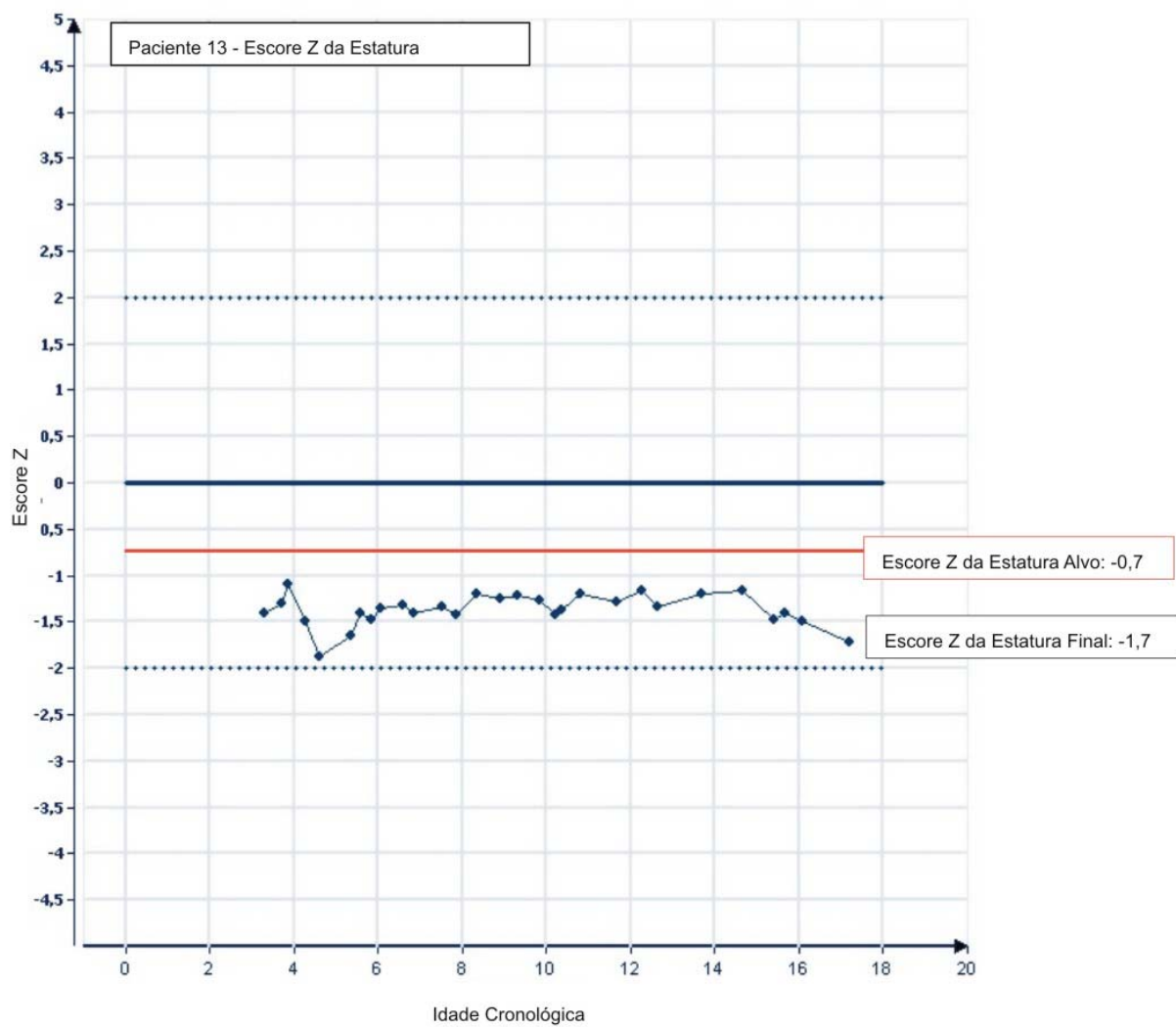
ANEXO 3.12

SCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 12



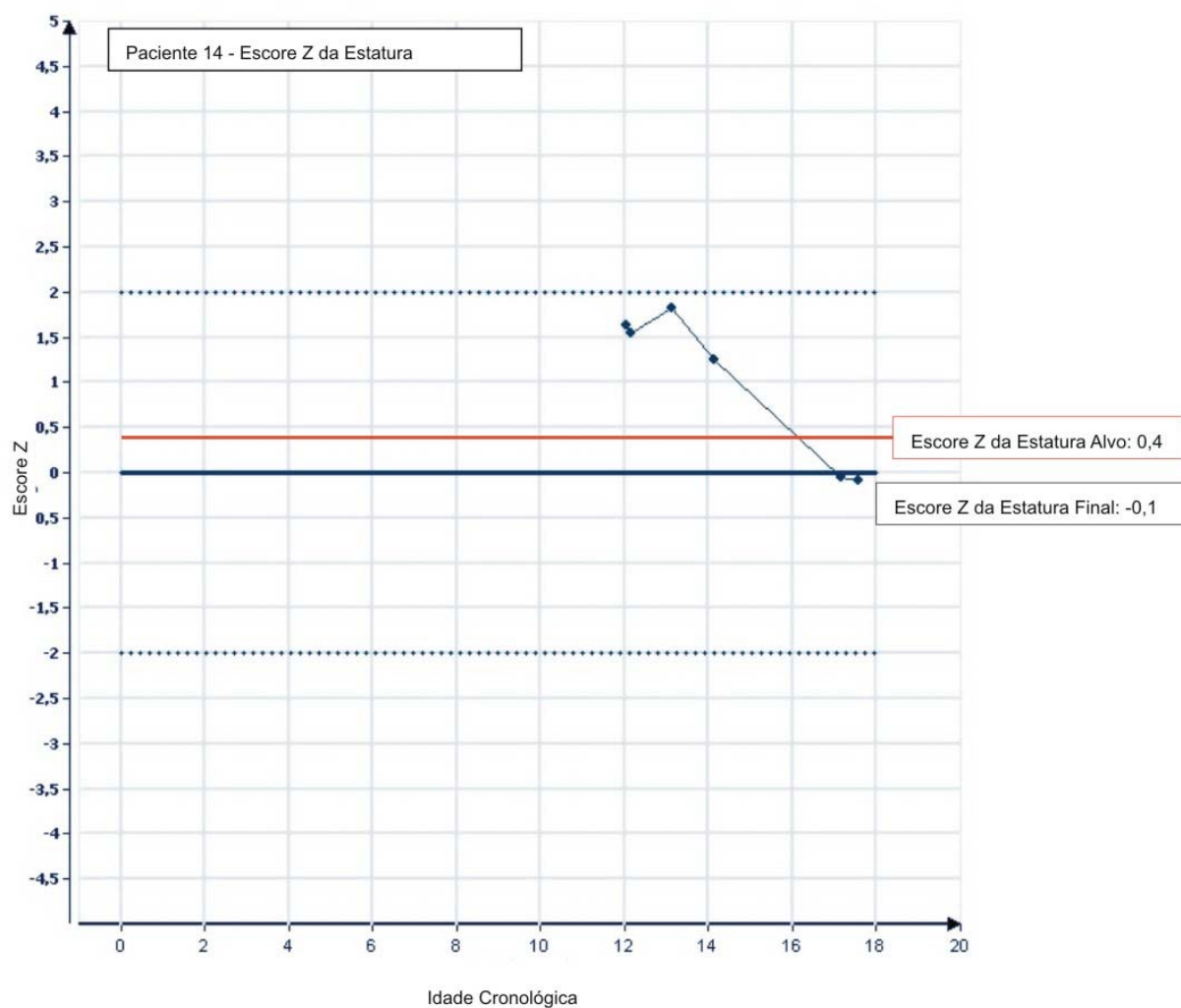
ANEXO 3.13

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 13



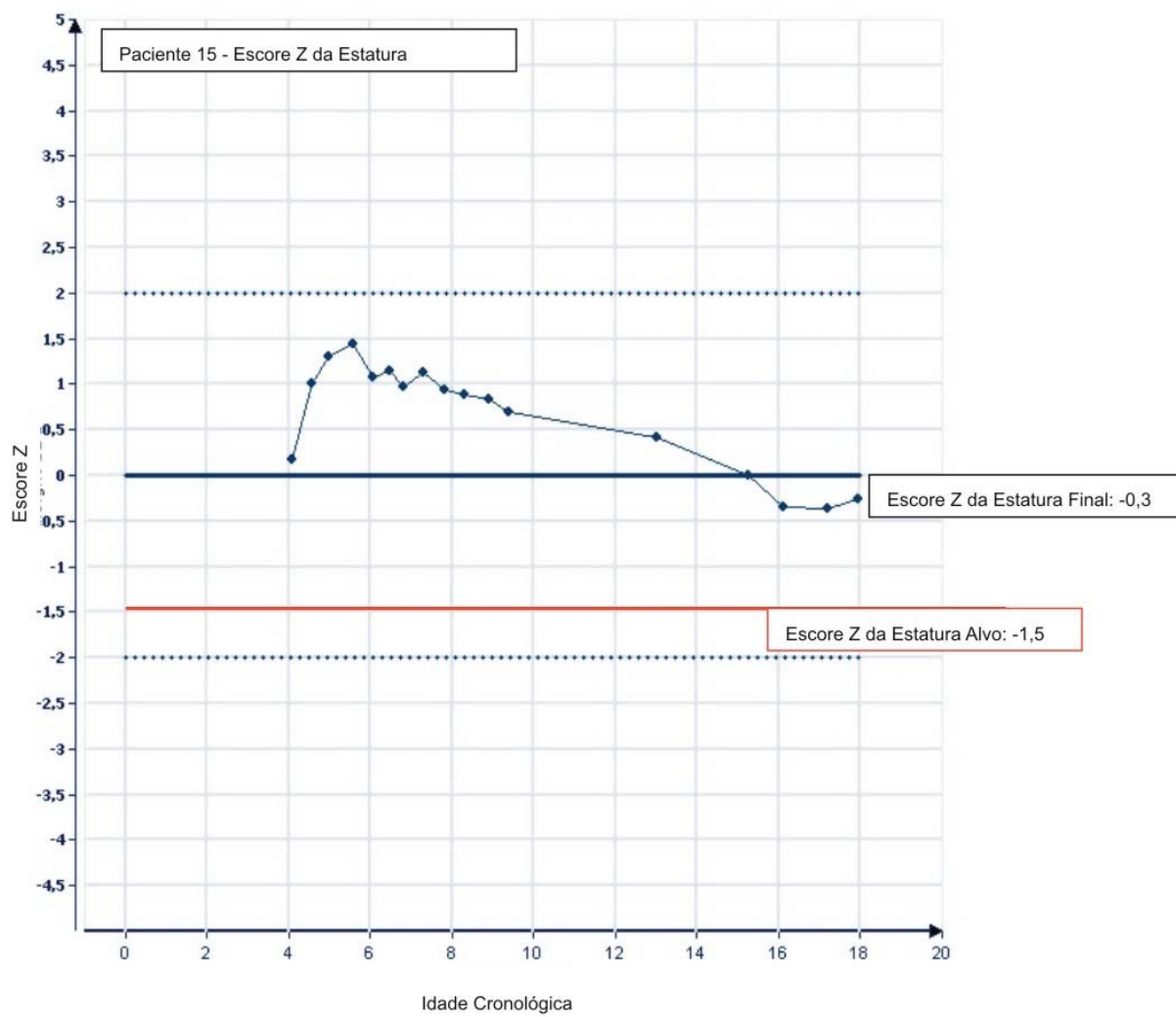
ANEXO 3.14

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 14



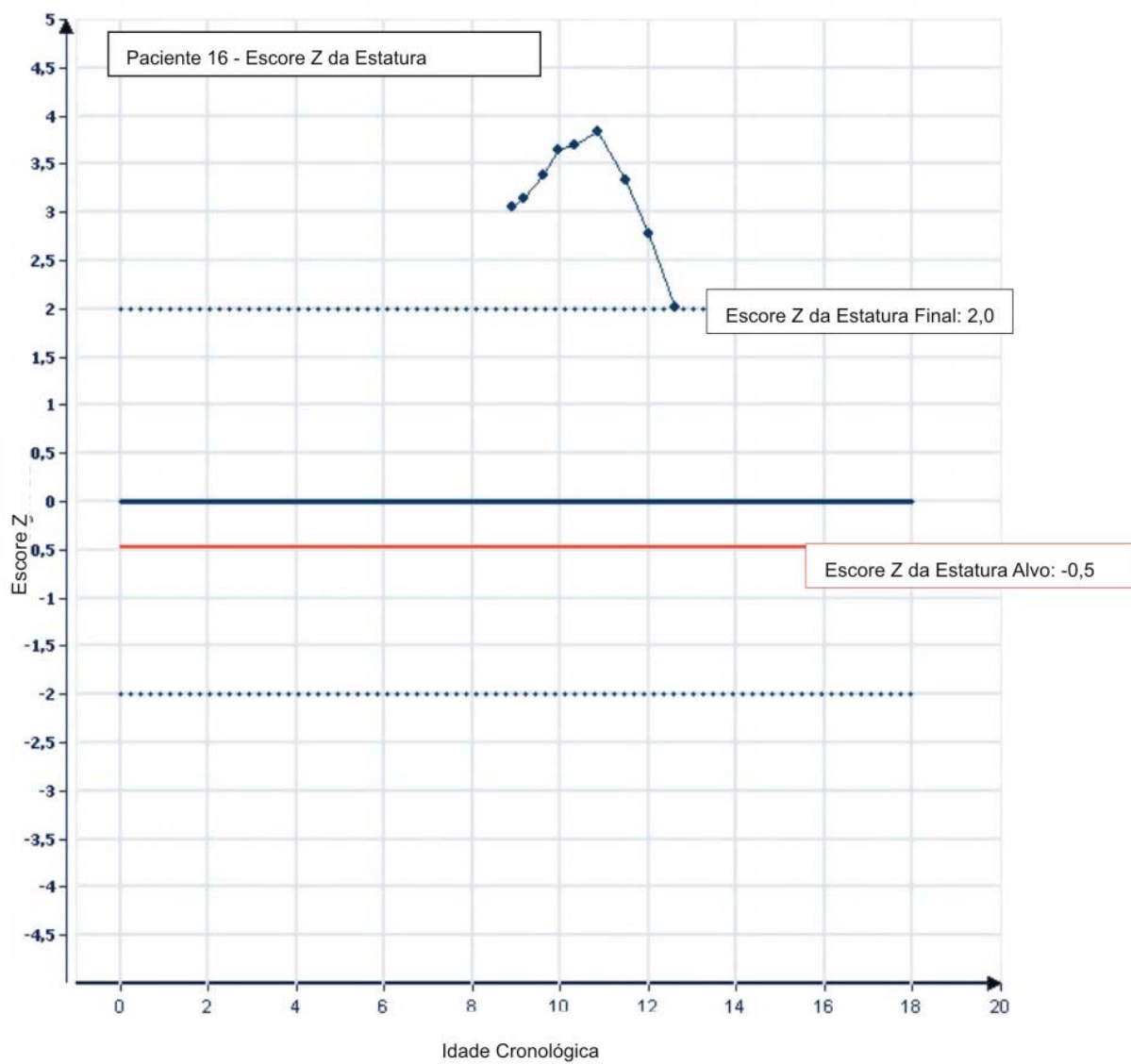
ANEXO 3.15

SCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 15



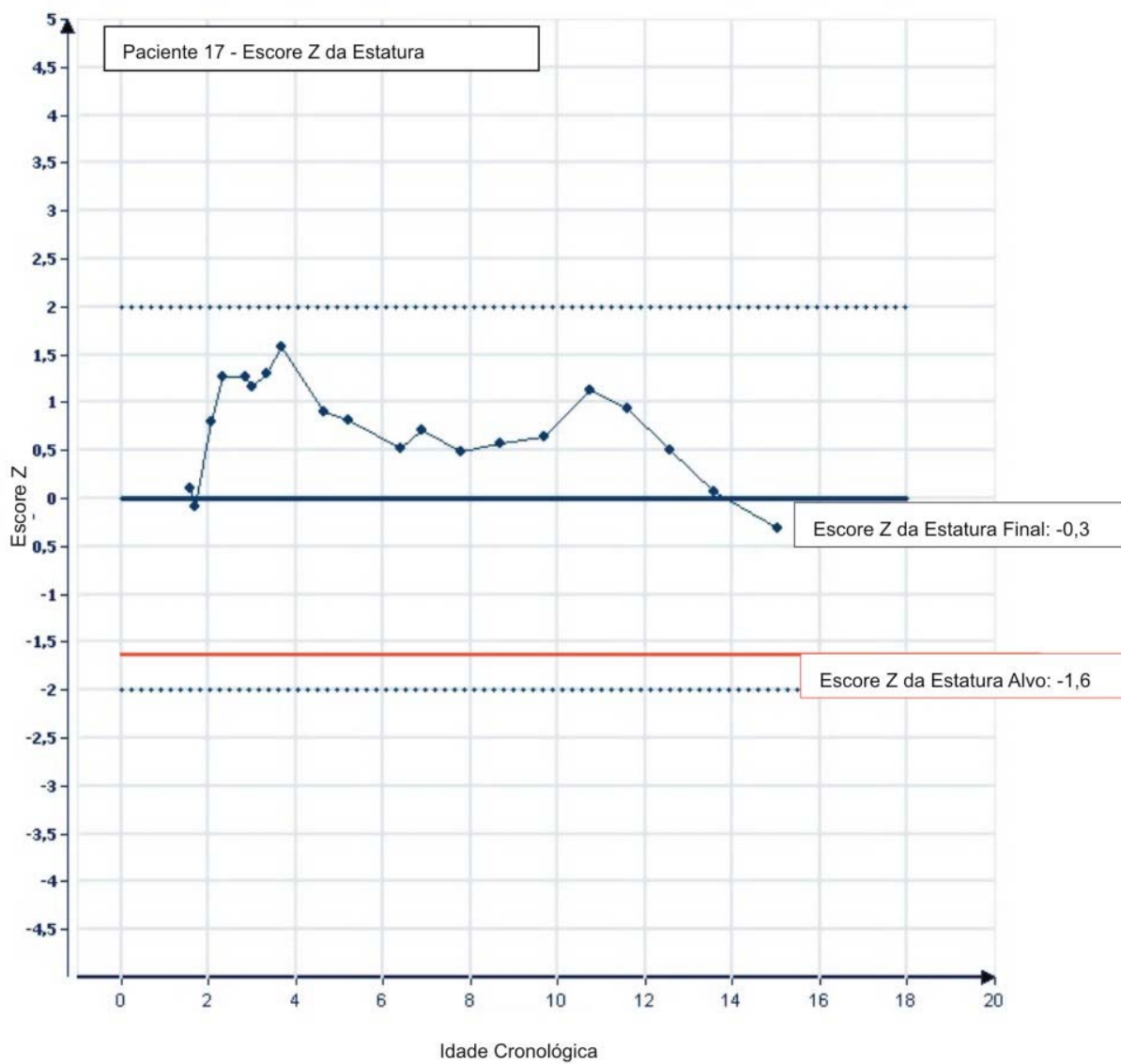
ANEXO 3.16

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 16



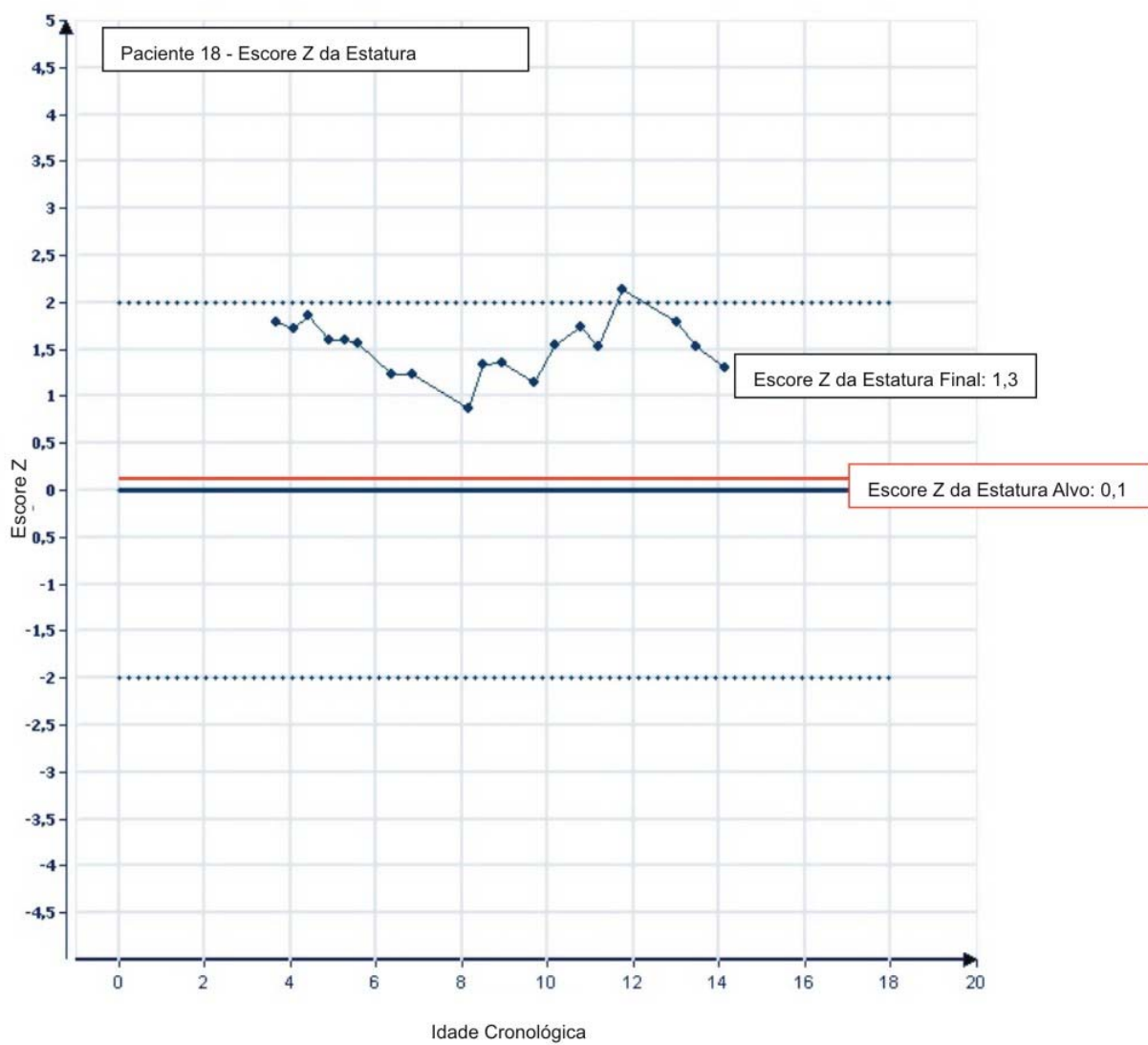
ANEXO 3.17

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 17



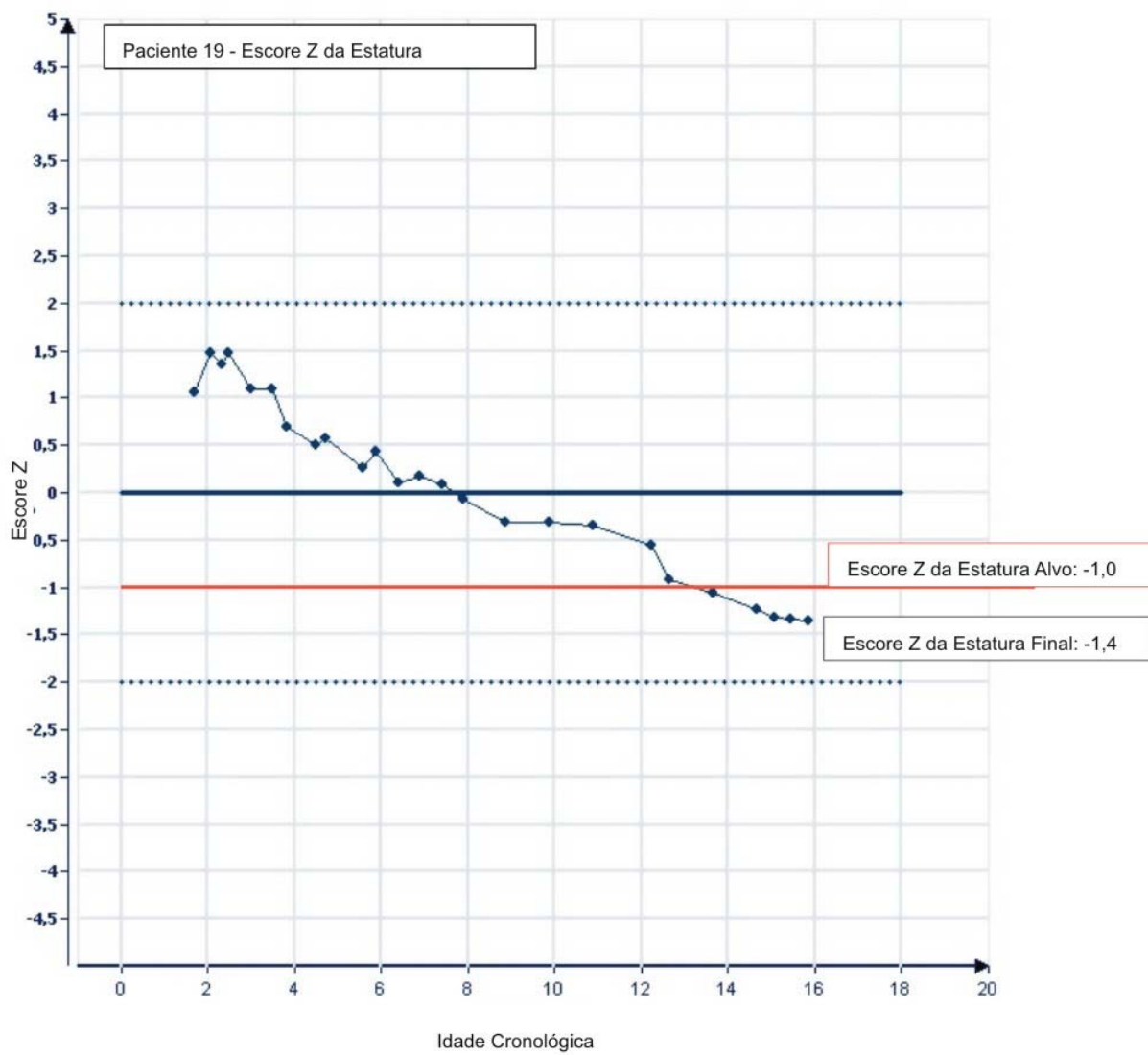
ANEXO 3.18

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 18



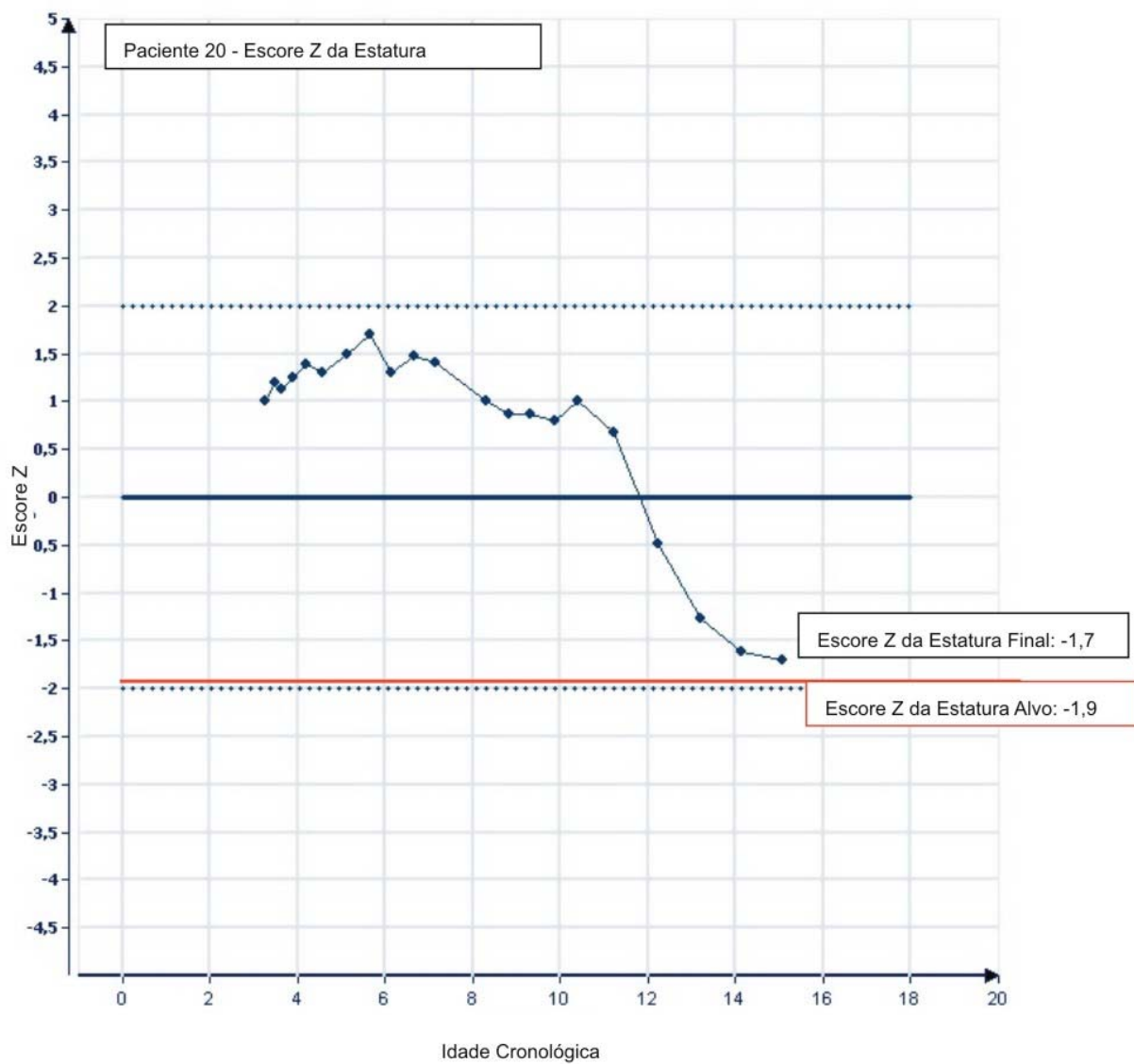
ANEXO 3.19

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 19



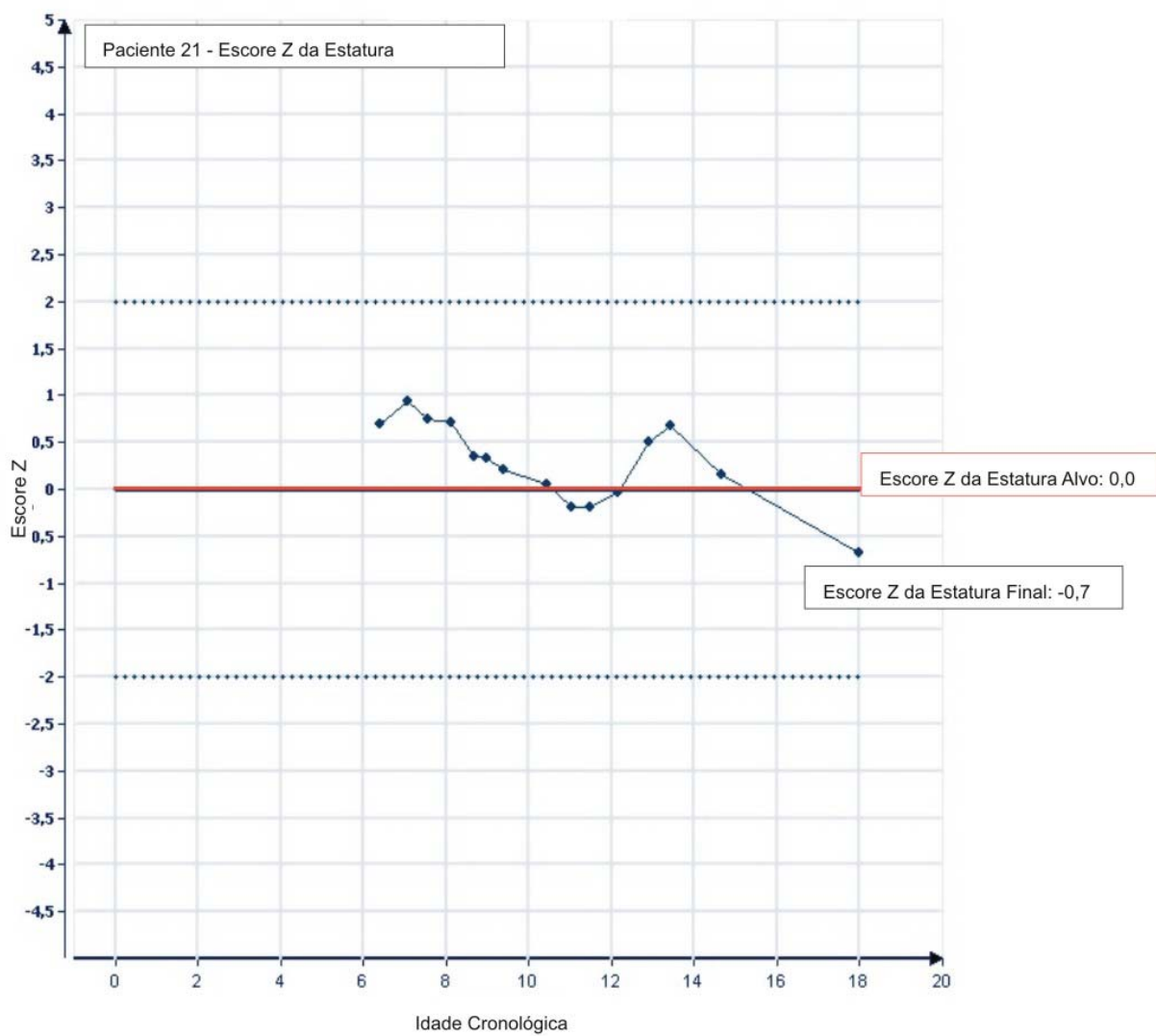
ANEXO 3.20

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 20



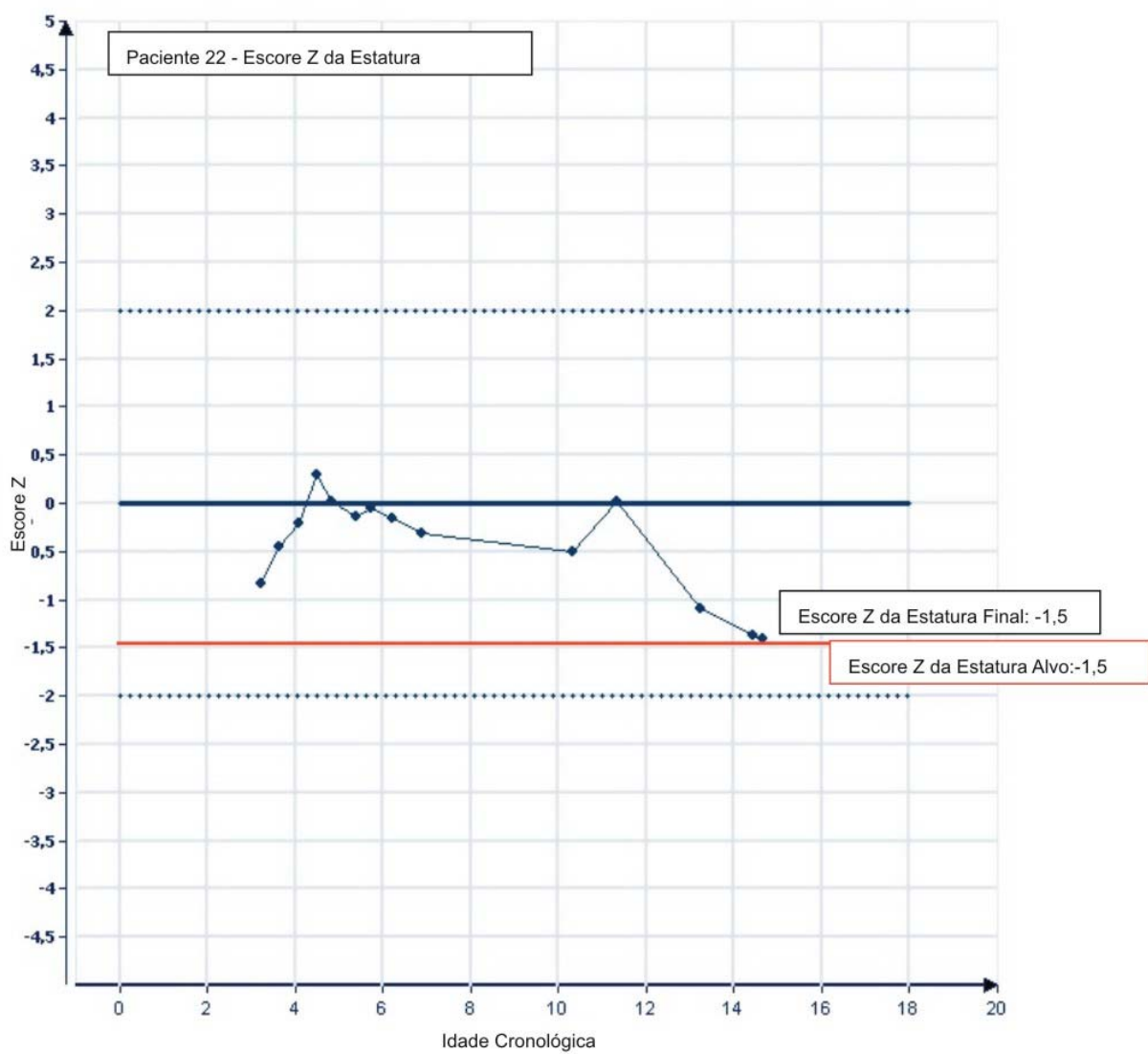
ANEXO 3.21

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 21



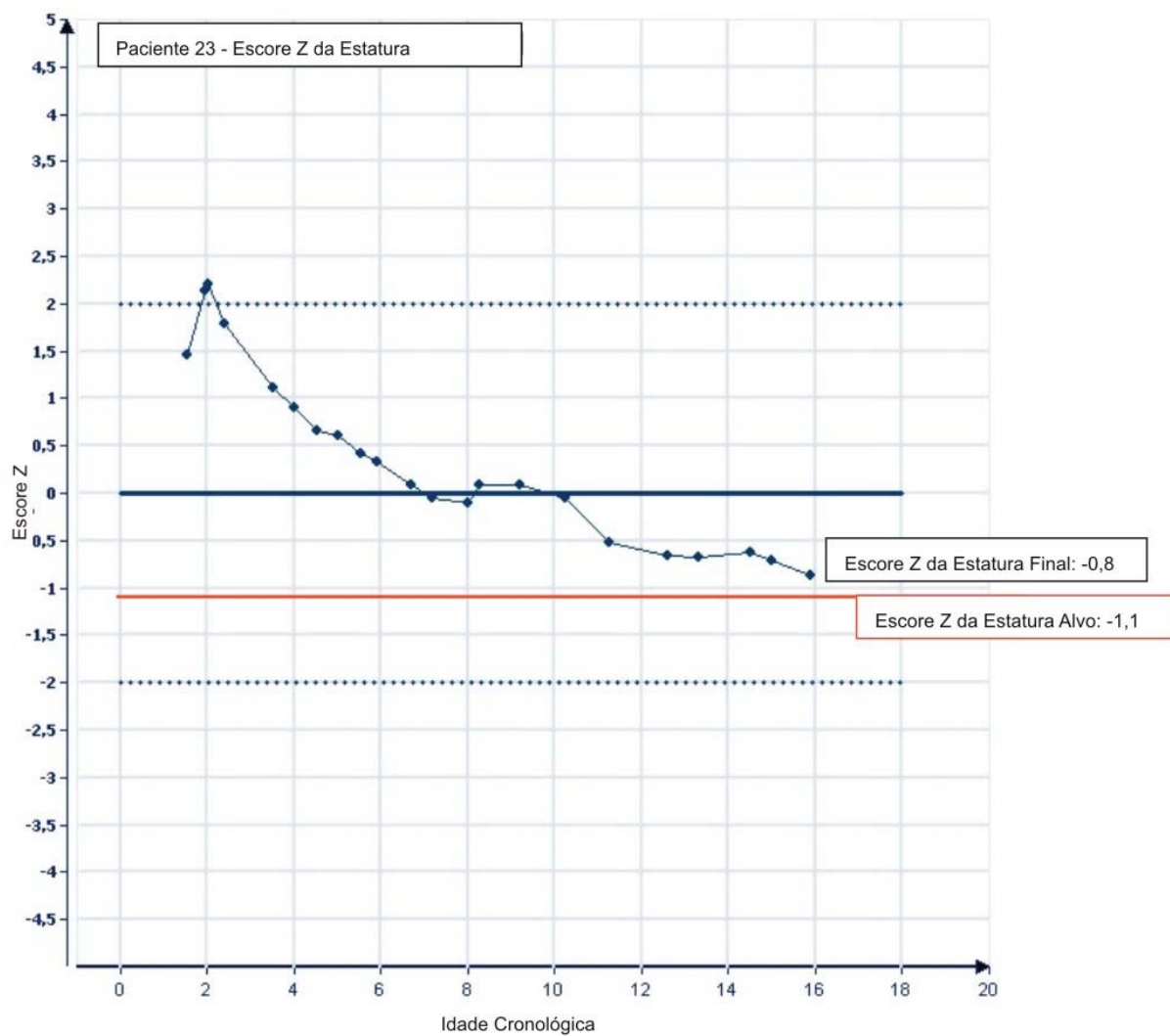
ANEXO 3.22

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 22



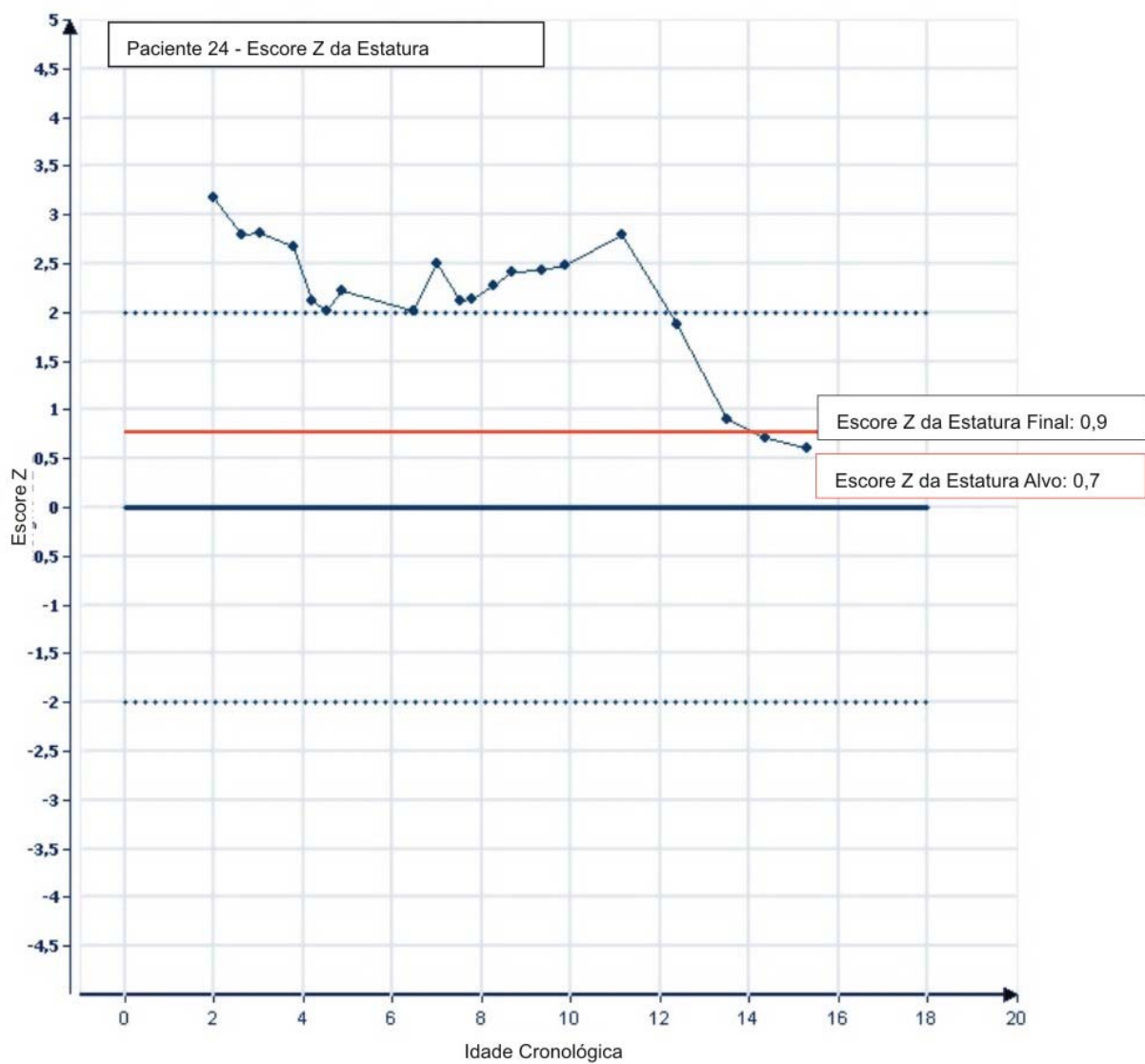
ANEXO 3.23

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 23



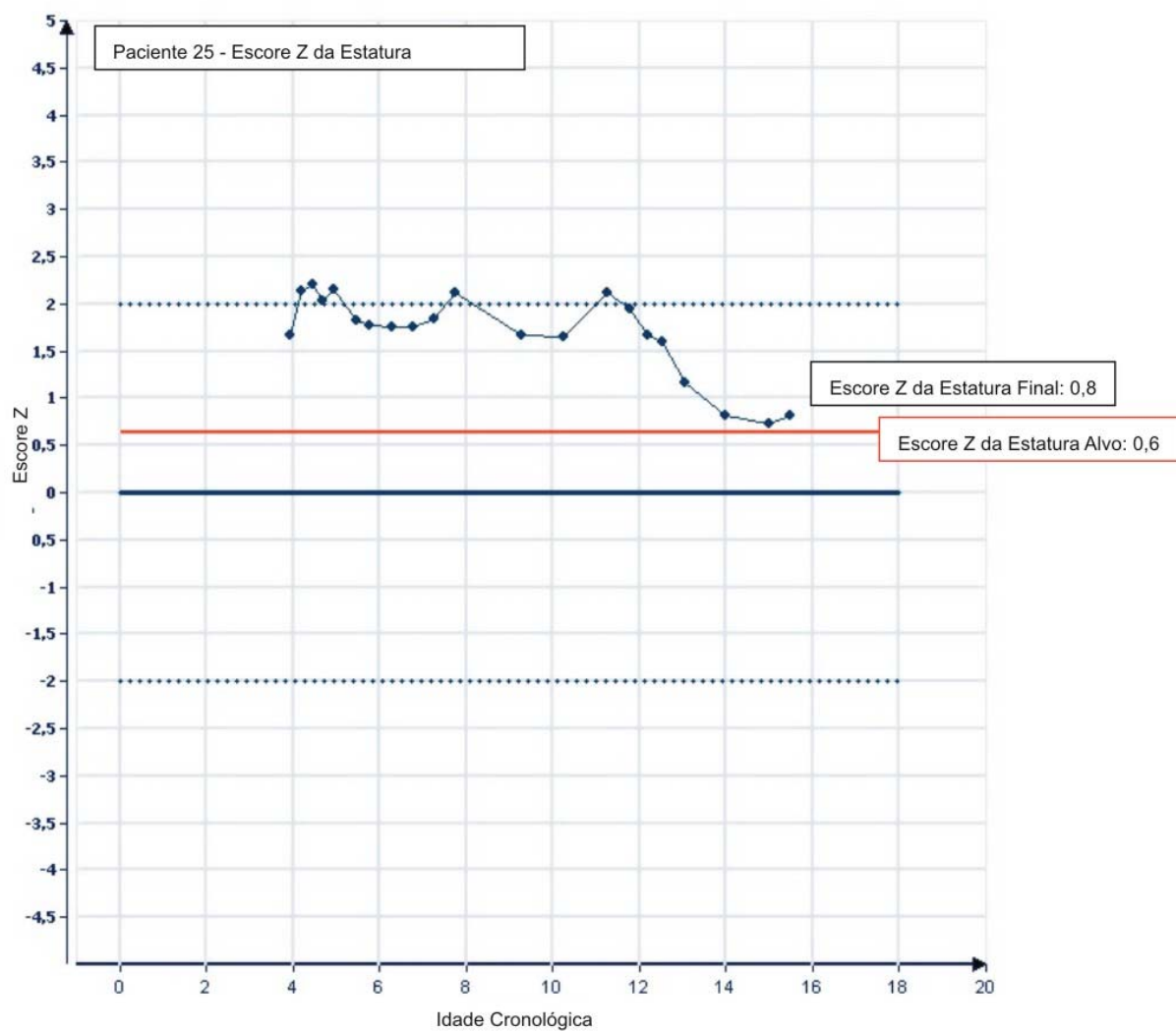
ANEXO 3.24

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 24



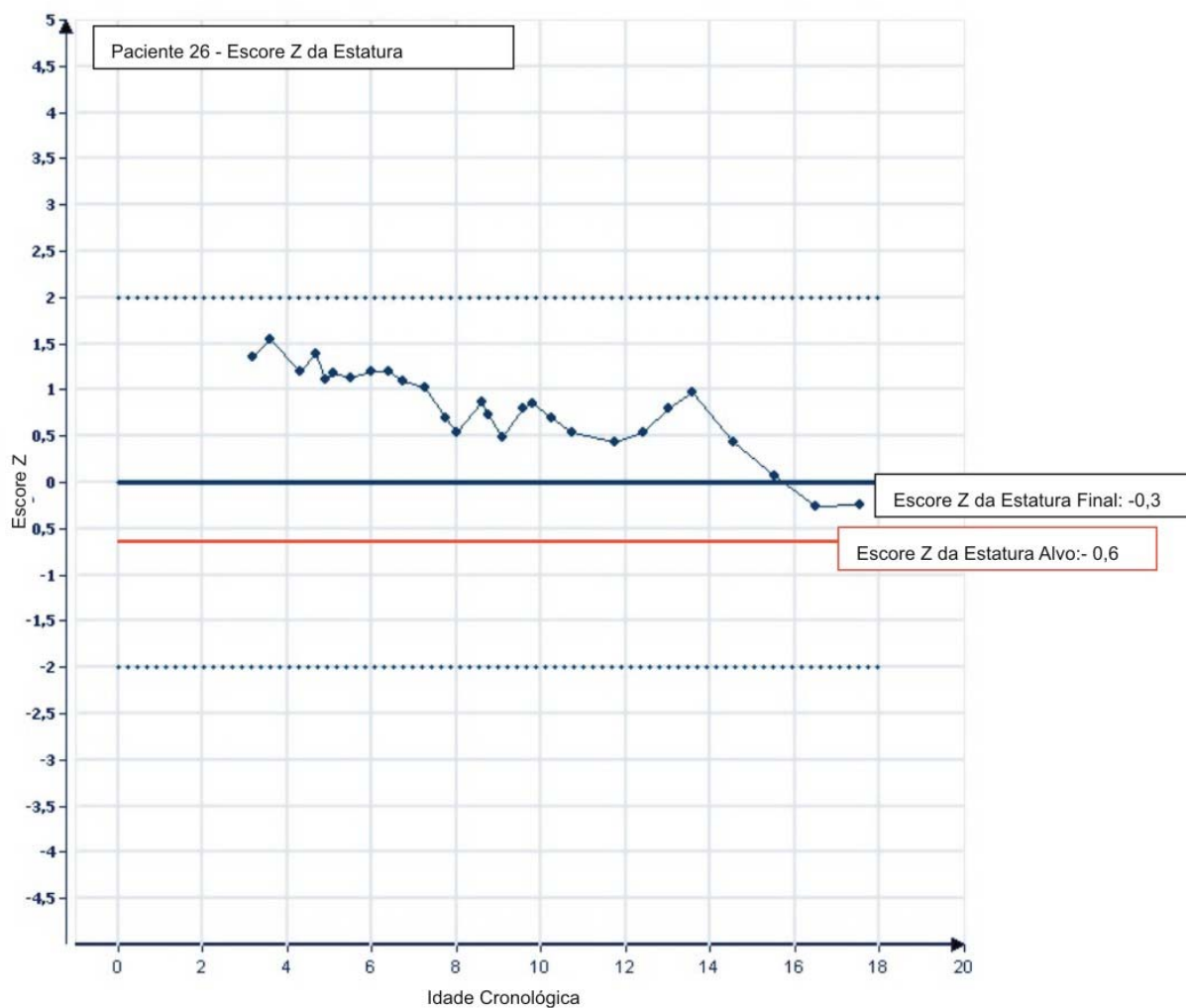
ANEXO 3.25

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 25



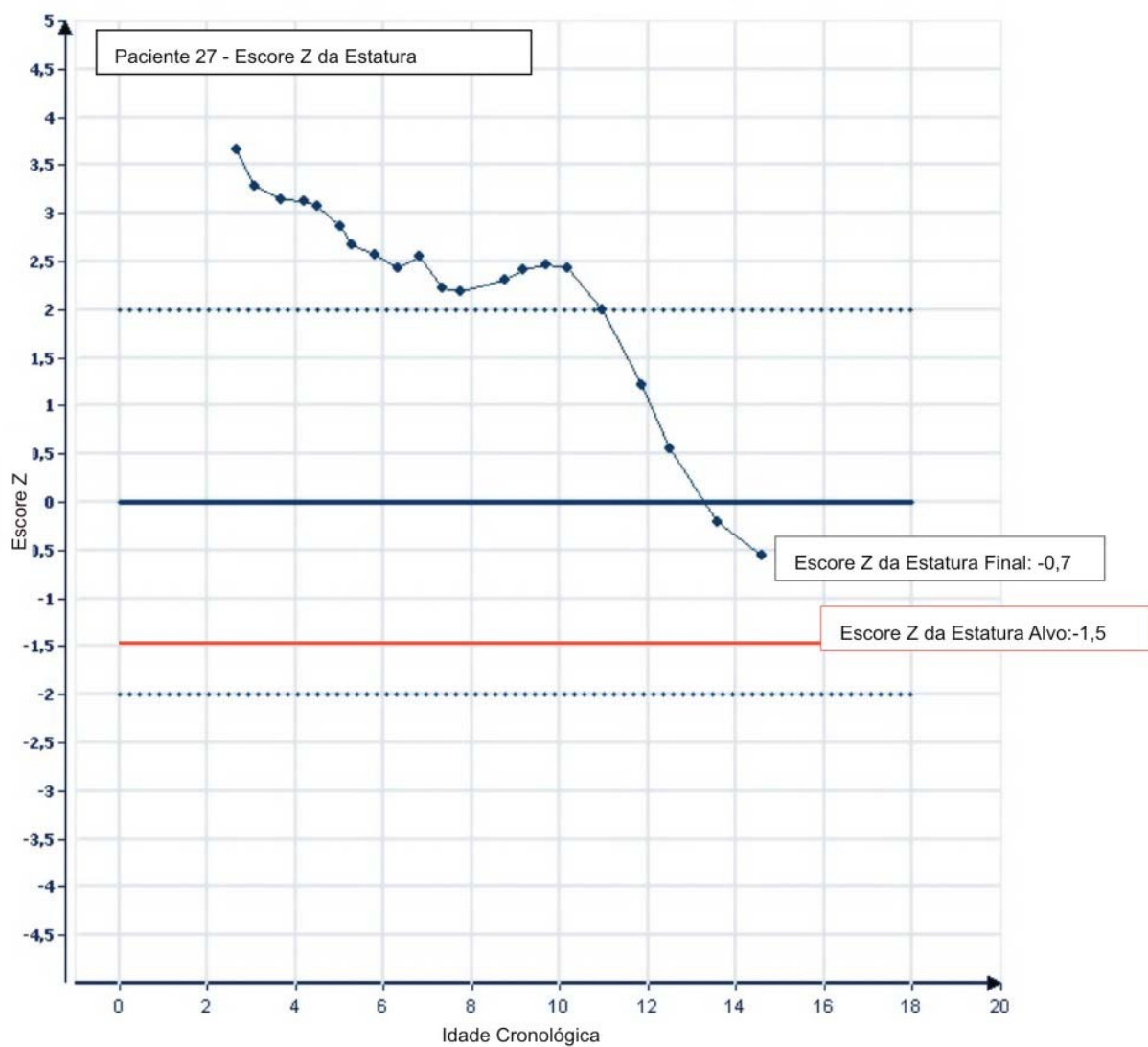
ANEXO 3.26

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 26



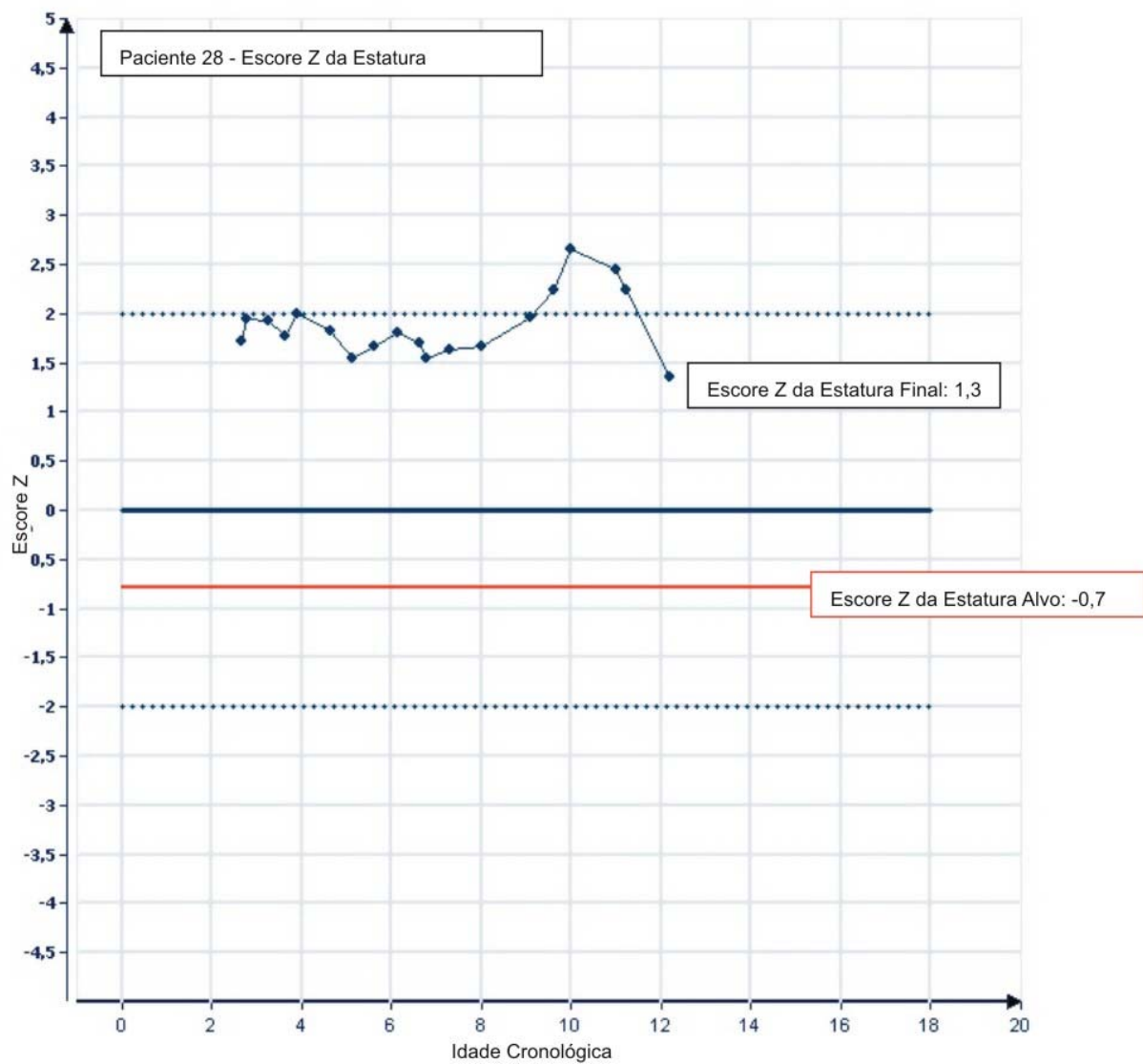
ANEXO 3.27

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 27



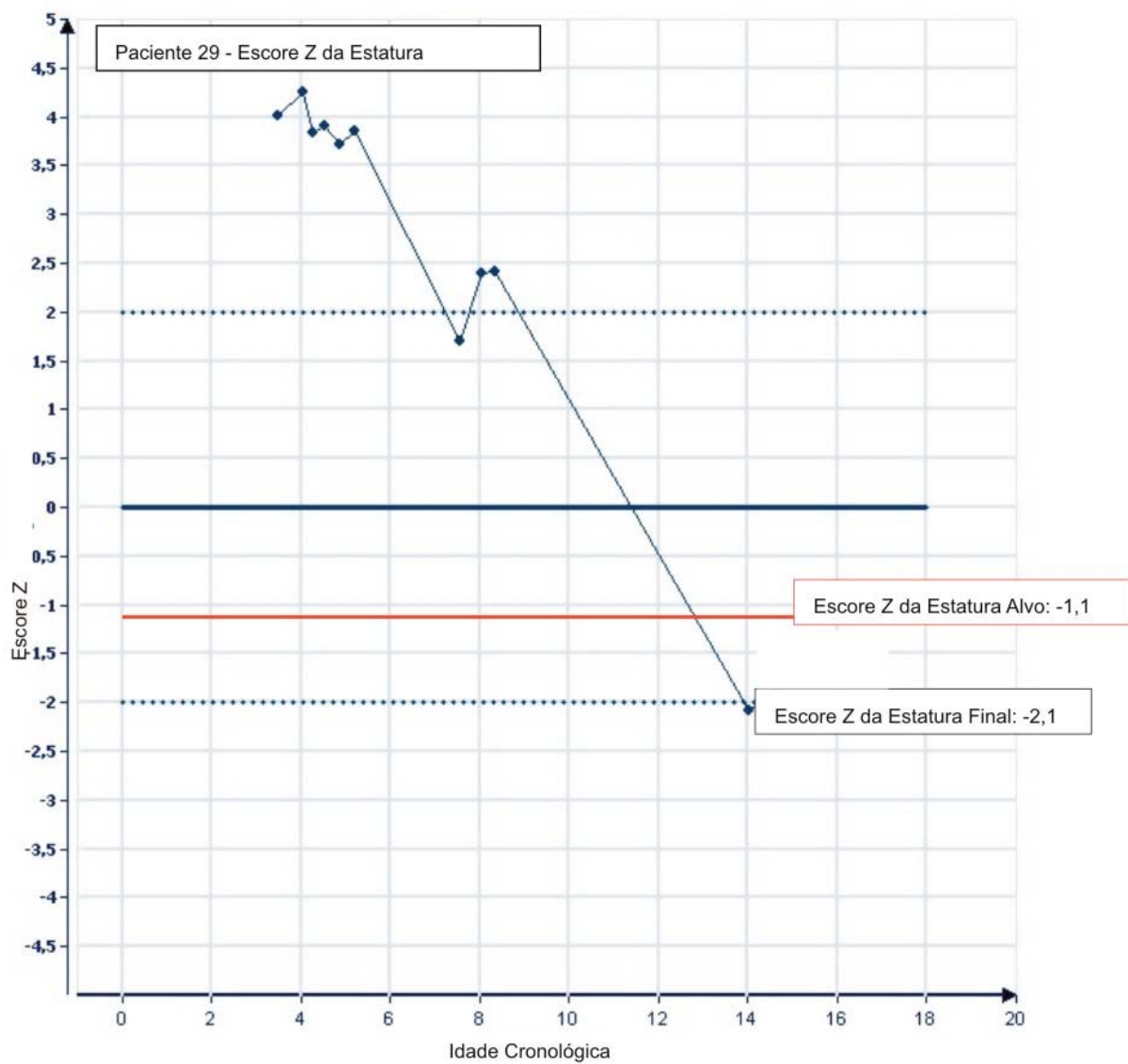
ANEXO 3.28

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 28



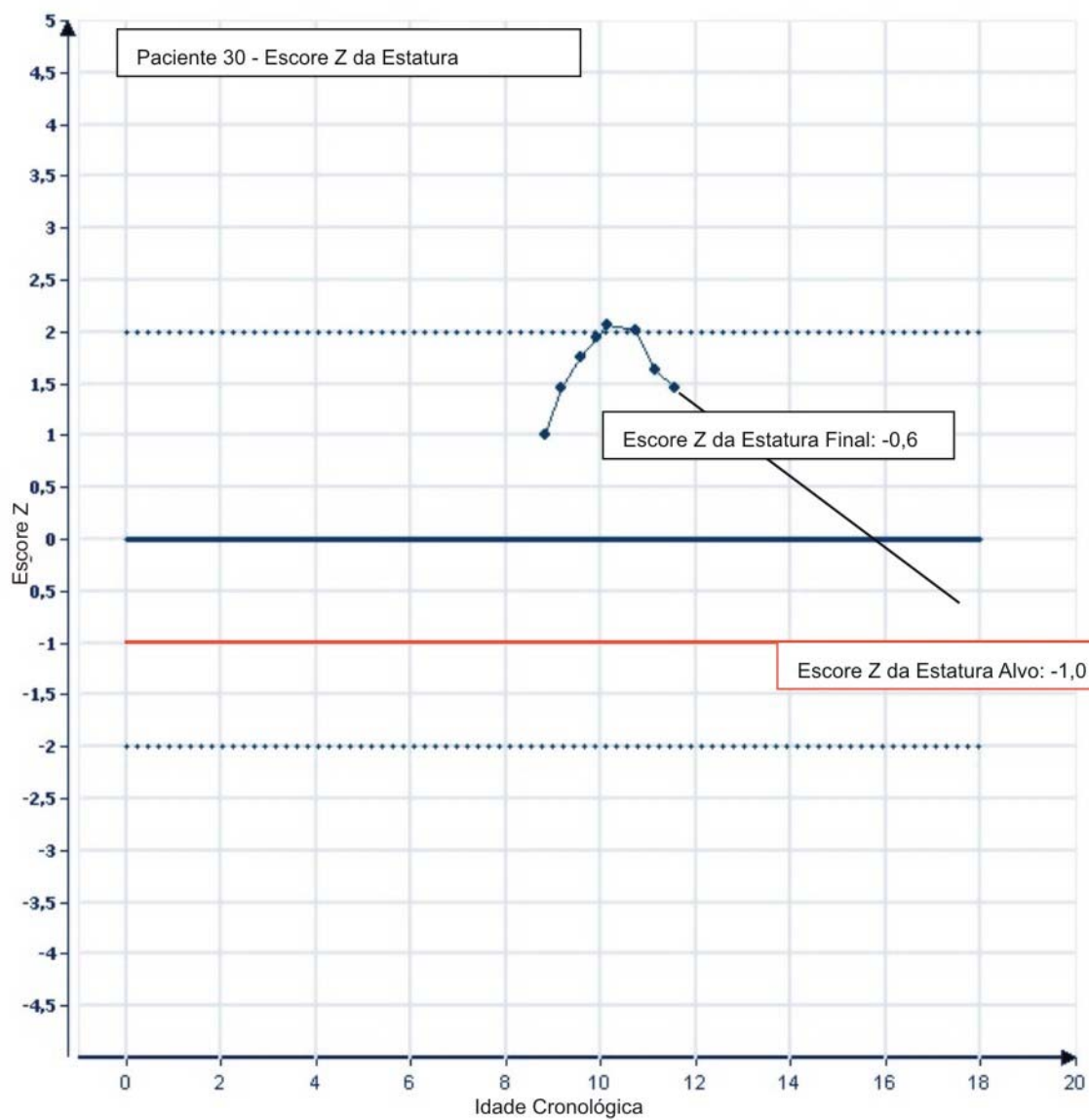
ANEXO 3.29

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 29



ANEXO 3.30

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 30



ANEXO 3.31

ESCORE Z DA ESTATURA - PACIENTE 31

