

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
ESPECIALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

**AVALIAÇÃO DE ALTURA FINAL E ESTADO NUTRICIONAL DOS
PACIENTES COM HIPERPLASIA CONGÊNITA DE SUPRA-RENAL EM
ACOMPANHAMENTO NA DIVISÃO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA
DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**

TEREZA RAQUEL SIMÕES MATOS

BELO HORIZONTE/MINAS GERAIS
2014

TEREZA RAQUEL SIMÕES MATOS

**AVALIAÇÃO DE ALTURA FINAL E ESTADO NUTRICIONAL DOS
PACIENTES COM HIPERPLASIA CONGÊNITA DE SUPRA-RENAL EM
ACOMPANHAMENTO NA DIVISÃO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA
DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**

Trabalho de Conclusão do Curso
Apresentado para a Especialização
em Endocrinologia Pediátrica.

Orientadora: Ivani Novato Silva
Banca Avaliadora: Vera Maria Alves Dias e
Antônio José das Chagas

BELO HORIZONTE/MINAS GERAIS

2014



ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DA ALUNA TEREZA RAQUEL SIMÕES MATOS

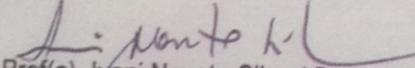
Realizou-se, no dia 18 de novembro de 2014, às 14:00 horas, Hospital das Clínicas - UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada *Avaliação de altura final e estado nutricional dos pacientes com Hiperplasia congênita de supra-renal em acompanhamento na Divisão de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG*, apresentada por TEREZA RAQUEL SIMÕES MATOS, número de registro 2013658707, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Ivani Novato Silva - Orientador (UFMG), Prof(a). Vera Maria Alves Dias (UFMG), Prof(a). Antônio José das Chagas (UFMG).

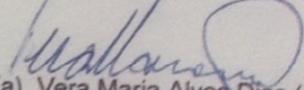
A Comissão considerou a monografia:

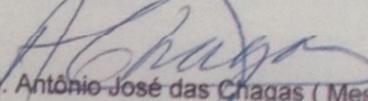
Aprovada

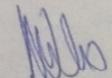
Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 18 de novembro de 2014.


Prof(a). Ivani Novato Silva (Doutora)


Prof(a). Vera Maria Alves Dias (Doutora)


Prof(a). Antônio José das Chagas (Mestre)


CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Resumo

A terapia de substituição com glicocorticoides é parte principal do tratamento de deficiência de 21 hidroxilase (21OH). Entretanto doses excessivas de glicocorticoides podem levar a baixa estatura e obesidade. O objetivo deste estudo foi avaliar a estatura final e o estado nutricional dos pacientes com Hiperplasia Congênita de Supra-renal acompanhados na Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e a relação com a dose de glicocorticoide utilizada. Foram identificados 105 pacientes com diagnóstico da forma clássica da deficiência de 21-OH e analisados os dados de 47 pacientes com altura final a ocasião deste estudo. Eram 40 mulheres, sendo 13 VS e 27 PS, com idade média de $22,7 \pm 5$ anos e 07 homens, dos quais 02 VS e 05 PS, com idade média de $21,6 \pm 4,3$ anos. A altura final média dos pacientes foi $-1,48 \pm 1$ DP. As mulheres apresentaram pior resultado, $-1,52 \pm 1,1$ DP do que os homens, $-1,27 \pm 0,64$ DP. A dose média de hidrocortisona utilizada foi $12,23 \pm 2,5$ mg/m². Não houve diferença estatisticamente significativa entre a dose de hidrocortisona usada pelo grupo de baixa estatura e estatura dentro dos limites de normalidade. Em 2013, haviam 34 pacientes com altura final definida, ainda em acompanhamento regular no serviço com $21,1 \pm 4,6$ anos. Eram 28 mulheres, das quais 07 VS e 21 PS. O IMC médio foi $23,6 \pm 3,8$, com 25 pacientes eutróficos, 9 com excesso de peso (26,5%), sendo 6 com sobrepeso (17,6%) e 3 com obesidade (8,8%). O IMC médio das mulheres foi $24 \pm 3,89$ e dos homens $21,3 \pm 2,38$. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre a dose média de hidrocortisona ou a dose atual (dose das últimas três consultas) utilizadas pelos grupos com diferentes estados nutricionais. Ao compararmos a altura final encontrada neste estudo com os dados da literatura, observamos que os resultados encontrados estão dentro do padrão mundial, mas ainda com possibilidades de melhora do tratamento e resultados. Existe grande dificuldade em encontrar a dose substitutiva ideal de glicocorticoides que permita um crescimento e ganho de peso ótimo para o paciente e um bom controle androgênico.

Introdução

A Hiperplasia congênita de supra renal (HCSR) é um grupo de doenças caracterizadas por um defeito na biossíntese do cortisol. Foi descrita pela primeira vez em meados do século XIX, embora melhor conhecimento da condição só foi obtido no século seguinte após a descoberta das anormalidades hormonais¹.

É causada pela falha na síntese do cortisol, que reduz o feedback hipofisário, aumentando a secreção de ACTH, levando ao excesso de secreção de 17 hidroxiprogesterona (17OH), progesterona e andrógenos adrenais. Apresenta uma incidência mundial de 1:10.000 a 1:20.000².

A deficiência de 21-hidroxilase, devido a uma mutação no gene CYP21A2, localizado no cromossomo 6, é a responsável por cerca de 95% dos casos. A gravidade da deficiência enzimática determina a forma da doença, num espectro que varia da forma não clássica, clássica virilizante simples (VS) e clássica perdedora de sal (PS)^{3,4}. Na forma clássica os sintomas incluem a crise perdedora de sal com hipercalemia e hiponatremia, insuficiência adrenal e sinais de excesso de andrógenos. Como resultado do excesso de andrógenos na vida fetal, as meninas nascem com vários graus de virilização da genitália externa.

O tratamento baseia-se na terapia de substituição com glicocorticoide. A terapia reduz a produção excessiva de andrógenos e seus metabólitos. Doses subterapêuticas não inibem o excesso de andrógenos resultando em avanço da maturação óssea e precocidade puberal, causando diminuição da altura final, enquanto doses excessivas

suprimem o crescimento pelo efeito do glicocorticoide, além de outros efeitos colaterais da síndrome de Cushing iatrogênica.^{3,5,6}

Desde a introdução dos glicocorticoides como tratamento para HCSR, a sobrevida dos pacientes melhorou e aumentou-se a preocupação com o desfecho na vida adulta destes indivíduos. Um dos principais objetivos atuais do tratamento da HCSR é permitir que os pacientes atinjam uma altura final normal, dentro do seu potencial genético.⁷

Tanto o uso de glicocorticoides como a exposição aos andrógenos, na infância, influenciam a altura final, mas também podem ser responsáveis por uma programação metabólica, levando a aumento do risco cardiovascular na vida adulta^{7,8}. Portanto, a obesidade é uma preocupação crescente em pacientes com HCSR. Estudos recentes mostram aumento de frequência de excesso de peso em portadores de HCSR, embora os resultados sobre a associação com a dose de glicocorticoides ainda sejam conflitantes.^{9,10}

O objetivo deste estudo foi avaliar a altura final e estado nutricional dos pacientes em acompanhamento na Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e a relação com a dose de glicocorticoide utilizada.

Método

Foram selecionados todos os 105 pacientes com HCSR devido a deficiência de 21-hidroxilase registrados na divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Por meio de revisão de prontuários, foram identificados 47 pacientes portadores da forma clássica, que atingiram altura final até 2013 e que compuseram a amostra de estudo. Pacientes com a forma não clássica não foram incluídos no estudo. Foram excluídos pacientes com outras doenças ou que faziam uso de medicamentos que poderiam afetar o crescimento e 03 pacientes com diagnóstico tardio, do sexo social masculino, com cariótipo 46XX. Para a análise do estado nutricional, realizada com dados de 2012-2013, foram incluídos apenas os pacientes que tinham acompanhamento regular naquela data. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFMG.

HCSR foi diagnosticada pelo exame clínico e exames laboratoriais: todas as meninas apresentaram genitália ambígua e os meninos sinais de virilização, associados ao aumento de 17OH e andrógenos. A forma perdedora de sal foi definida pelo relato de crise de perda de sal e a necessidade da reposição de acetato de fludrocortisona para manter o equilíbrio eletrolítico. Altura final foi caracterizada por velocidade de crescimento menor que 0,5 cm/ano e idade óssea maior que 14 anos para meninas e 16 anos para meninos (segundo método de Greulich&Pyle).¹¹ Os pacientes são acompanhados no serviço com consultas a cada 3-4 meses e foram tratados com hidrocortisona, em três tomadas diárias. As doses não foram uniformes, pois o estudo incluiu pacientes que iniciaram tratamento na década de 90, com recomendações de dose de hidrocortisona diferentes das atuais. Para aumentar a adesão ao tratamento, alguns pacientes após atingirem altura final, passaram a receber glicocorticoides de ação longa (prednisona e dexametasona). De modo a ter uma análise uniforme, a

dose de glicocorticoides de longa duração foram transformadas em doses equivalente de hidrocortisona (25mg de hidrocortisona= 6,25mg de prednisona=1mg de dexametasona). A dose de glicocorticoide foi ajustada pela avaliação clínica, crescimento, idade óssea e níveis de andrógenos. A normalização da 17OH não era considerada um objetivo terapêutico. Para a análise foi calculada a média anual da dose de hidrocortisona de cada paciente e, em seguida, obtida a média das doses utilizadas ao longo do acompanhamento do paciente até atingir a altura final. A dose atual de hidrocortisona foi representada pela média da dose usada nas últimas três consultas. Foi usado acetato de fludrocortisona na dose de 0,05 a 0,2mg/dia para reposição de mineralocorticoides.

O índice de massa corporal (IMC) utilizado foi calculado a partir da média dos IMCs das últimas três consultas. Foram usados os critérios da Organização Mundial de Saúde para determinar o estado nutricional, que considera IMC para adultos, normal entre 18,5 a 24,9 kg/m², sobrepeso de 25 a 29.9 e obesidade maior que 30kg/m². Para adolescentes foi considerado eutrófico o DP de -1,0 a +1,0, sobrepeso DP +1,0 a +2,0 e obesidade DP>+3,0¹².

Foi utilizado o software OpenEpi, versão 3.01 para as análises estatísticas. As variáveis são apresentadas como medidas de tendência central e DP. Para comparação entre as médias foi utilizado o teste t de Student e Anova. A correlação entre as variáveis contínuas foi analisada pelo coeficiente de Spearman. Foi considerado significante $p < 0,05$ ¹³.

Resultados

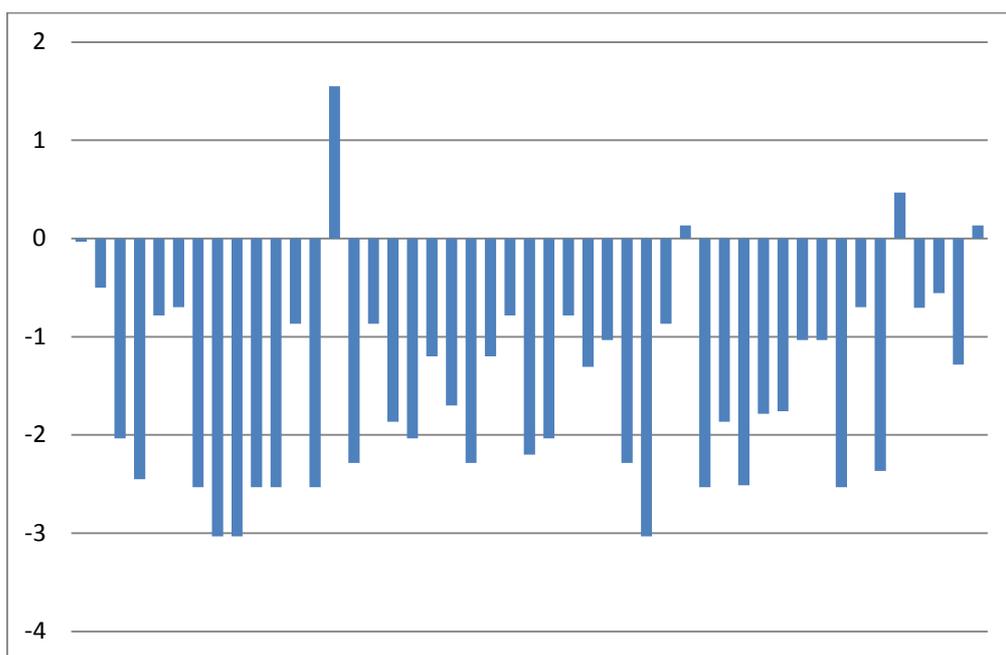
Foram analisados os dados dos 47 pacientes que preencheram os critérios do estudo, 40 mulheres, sendo 13 VS e 27 PS, com idade média de $22,7 \pm 5$ anos e 07 homens, dos quais 02 VS e 05 PS, com idade média de $21,6 \pm 4,3$ anos. A mediana da idade ao diagnóstico foi 0,9 anos (min:0 e max: 8,2 anos). Os PS foram diagnosticados mais precocemente, com mediana de 0,5 anos (min 0 e max:6,1 anos), e com 50% (n=16) de diagnóstico até 6 meses de idade. Nos pacientes VS a idade mediana ao diagnóstico foi 2,8 anos (min: 0,1 e max: 8,2 anos), com 30% (n=5) diagnosticados até 6 meses de idade. O tempo médio de acompanhamento foi $11,3 \pm 3,8$ anos, sendo que alguns pacientes realizaram parte de seu acompanhamento em outros serviços. A idade média para atingir a altura final foi $14,1 \pm 2,3$ anos. (Tabela 1)

Tabela 1: Características clínicas de 47 pacientes com HCSR com altura final em 2013

Mulheres (%)	40 (85, 1%)
Homens (%)	7 (14,9%)
Apresentação clínica mulheres	
Virilizante simples (%)	13 (32,5%)
Perdedor de sal (%)	27 (67,5)
Apresentação clínica homens	
Virizante simples (%)	2 (28,6)
Perdedor de sal (%)	5 (71,4)
Idade ao diagnóstico (anos)	$2,1 \pm 2,2$
Dose média de hidrocortisona (mg/m ²)	$12,23 \pm 2,5$
Altura final (DP)	$-1,48 \pm 1$
Mulheres (DP)	$-1,52 \pm 1,1$
Homens (DP)	$-1,27 \pm 0,64$

A altura final média dos 47 pacientes foi $-1,48 \pm 1$ DP. As mulheres apresentaram pior resultado, $-1,52 \pm 1,1$ DP do que os homens, $-1,27 \pm 0,64$ DP. A dose média de hidrocortisona utilizada foi $12,23 \pm 2,5$ mg/m². Embora 59,6% (n=28) dos pacientes tenham apresentado altura final dentro dos limites de normalidade para a população (gráfico 2), nota-se prejuízo estatural para o grupo como um todo.

Gráfico 02: Altura final em DP dos pacientes com HCSR



Não houve diferença estatisticamente significativa entre a dose de hidrocortisona usada pelo grupo de baixa estatura e estatura dentro dos limites de normalidade (Tabela 2).

Tabela 2: Comparação da dose de hidrocortisona utilizada pelos pacientes com HCSR que atingiram altura final normal e com baixa estatura

	n	Hidrocortisona (mg/m ²)	P
Baixa estatura	19	$12,3 \pm 3$	0,89
Estatura normal	28	$12,2 \pm 2,1$	

Em 2013, havia 34 pacientes com altura final definida, ainda em acompanhamento regular no serviço, com $21,1 \pm 4,6$ anos. Eram 28 mulheres, das quais 07 VS e 21 PS. Dentre as pacientes com forma VS, 02 usaram fludrocortisona para auxiliar no controle hormonal. Dos 06 homens, 04 PS em uso de fludrocortisona e 02 VS. Todos os pacientes com a forma perdedora de sal utilizavam fludrocortisona. (Tabela 3)

Tabela 3: Características clínicas dos 34 pacientes em acompanhamento em 2013 com altura final

Mulheres (%)	28 (82,4)
Homens (%)	6 (17,6)
Apresentação clínica mulheres	
Virilizante simples (%)	7 (25)
Perdedor de sal (%)	21 (75)
Apresentação clínica homens	
Virizante simples (%)	2 (33,3)
Perdedor de sal (%)	4 (66,7)
Idade ao diagnóstico (anos)	$1,8 \pm 2$
Dose média de hidrocortisona (mg/m ²)	$11,7 \pm 1,76$
Altura final (DP)	$-1,36 \pm 1,1$
Mulheres (DP)	$-1,38 \pm 1,13$
Homens (DP)	$-1,27 \pm 0,69$

O IMC médio foi $23,6 \pm 3,8$, com 25 pacientes eutróficos, 9 com excesso de peso (26,5%), sendo 6 com sobrepeso (17,6%) e 3 com obesidade (8,8%). O IMC médio das mulheres foi $24 \pm 3,89$ e dos homens $21,3 \pm 2,38$. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre a dose média de hidrocortisona ou a dose atual (dose das últimas três consultas) utilizadas pelos grupos com diferentes estados nutricionais (Tabela 4)

Tabela 4: Comparação entre as doses de hidrocortisona e o estado nutricional dos pacientes com HCSR

	N	Dose média de hidrocortisona (mg/m ²)*		Dose de hidrocortisona atual (mg/m ²)**	
Eutrófico	25	11,7 ±1,6		16,4±3,9	
Excesso de peso	9	11,9±2		13,9±3,4	
Obesidade	3	10,2±1,8	p:0,14***	14,1±5	p:0,21***

* Dose média de hidrocortisona utilizada ao longo do crescimento. **Dose de hidrocortisona atual: média das doses de hidrocortisona usadas nas três última consultas. DP: desvio padrão. ***valor de p para a diferença entre dose de hidrocortisona e o estado nutricional.

Discussão

O tratamento da HCSR tem progredido com os avanços médicos. Entretanto, observa-se que os adultos com HCSR são mais baixos e mais obesos do que a população em geral^{10,14,15}.

A impossibilidade de mimetizar a secreção fisiológica do cortisol em pacientes com HCSR por meio da terapêutica atual leva a períodos de hipercortisolismo e hiperandrogenismo. A reposição com glicocorticóides em doses excessivas tem sido, em parte, responsabilizada pela não aquisição da altura final esperada. Estudos de longa duração mostram que os pacientes com HCSR não atingem a altura final prevista. Uma metanálise de 18 estudos publicada em 2001 por Eugster e col, mostrou que as crianças com HCSR por 21-OHD tinham um déficit médio na sua altura final de -1.37 DP.¹⁶

Estudos em modelos animais sugerem que a exposição pré-natal e neonatal aos andrógenos resulta em aumento da adiposidade, resistência insulínica e alterações na lipólise no adulto, indicando que o excesso de andrógenos pode induzir uma programação metabólica.^{8,17}

A triagem neonatal para HCSR só foi introduzida em nosso estado em 2013, portanto os paciente analisados ainda sofreram com diagnóstico tardio e consequente atraso no início do tratamento, o que pode ter prejudicado o prognóstico estatural. Esta casuística ainda reflete os padrões pré-triagem, com uma maior proporção de mulheres do que homens acometidos.

A adesão ao tratamento é um fator complexo de ser avaliados nos estudos, mas de importante impacto no resultado dos pacientes. A necessidade de três tomadas diárias da hidrocortisona, preconizado no tratamento, pode dificultar a adesão ao tratamento, causando prejuízos aos pacientes.^{7,19}

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre a dose de hidrocortisona dos pacientes com baixa estatura e com estatura dentro dos limites de normalidade, entretanto a dose média usada pelos pacientes é mais baixa do que as doses relatadas, associadas a um maior prejuízo estatural. Cordeiro et al, avaliando também, os pacientes com HCSR da Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, que atingiram altura final até 2005 encontraram uma correlação negativa com doses superiores a $15\text{mg}/\text{m}^2$.¹⁸ Bonfig et al sugeriram em seu trabalho que a dose de hidrocortisona usada não deveria exceder $17\text{mg}/\text{m}^2$.¹⁹ Nossos pacientes usaram uma dose média de $12,23\pm 2,5\text{mg}/\text{m}^2$, sendo esperado portanto um melhor resultado.

Tabela 5: Altura final de pacientes portadores de HCSR na literatura

Autor	Ano	n	Resultado (média ± DP)
			-1,48 ±1,0
Matos, TRS*	2014	47	mulheres -1,52 ±1,1 e homens -1,27 ±0,64
Kawano A ²⁰	2014	13	Mulheres:155.1 ± 6.5 cm Homens 158.1 ± 7.1 cm
Hans TS ¹⁵	2014	165	Mulheres - 1.05± 1.14 Homens - 1.11± 1.09
Cordeiro GV ¹⁸	2013	31	-2.13 ± 1.11
Matsubara Y ²¹	2013	32	-1.18 ± 0.85
Finkielstain GP ²²	2012	183	-1.0 ± 1.1
Bonfig W ¹⁹	2009	92	Mulheres -0.8± 0.6 Homens - 1.1 ± 0.9
Aycan Z ²³	2009	24	Mulheres-1.0 ±1.1 Homens -1.2 ± 1.0
Gonçalves EM ²⁴	2009	28	-0.7±1.1
Trinh L ²⁵	2007	49	Homens: PS -2.3 ± 1.0 VS -1.3 ± 1.0 Mulheres PS -1.0 ± 0.9 VS -1.1 ± 1.3
Bonfig W ²⁶	2007	157	Mulheres -1.0 ± 1.0 Homens -1.2 ±1.0
Bajpai A ²⁷	2007	20	-2.5 ± 1.4
Lemos-Marini, SH ²⁸	2005	27	Homens 163,3 ± 8,1cm Mulheres 153,9 ± 6,3cm

*estudo atual DP: desvio padrão para altura, ± mais ou menos DP

Numa breve revisão da literatura, (Tabela 5), dos últimos 10 anos, usando a altura final como desfecho principal, percebe-se que o resultado deste estudo encontra-se dentro do padrão mundial. Estudos com melhores resultados para altura final, mostram diagnósticos mais precoces, o que determina, tratamento mais precoces. Hans et al, analisando uma amostra de 165 pacientes, relataram idade média de diagnóstico para homens de 1,5 anos e 0,7 anos para mulheres.¹⁵ Finkielstain et al, com uma amostra de 183 pacientes, relataram idade média de diagnóstico de 0 anos para as formas perdedoras de sal.²²

Existem evidências associando a idade dos pacientes com a perda de altura final, um efeito atribuído a redução da dose de glicocorticoide usada no tratamento da HCSR ao

longo do tempo e diagnóstico mais precoce.¹⁵ Os dados apresentados são de pacientes que iniciaram tratamento em nosso serviço de 1987 a 2007, com uso de doses variáveis ao longo do acompanhamento. Apenas dois pacientes que preencheram critérios para este estudo, iniciaram acompanhamento no nosso serviço após 2005, quando foi proposta a redução da dose de glicocorticóides no tratamento da HCSR.²⁸ Ao compararmos nossos resultados com os de Cordeiro et al, que também estudaram os pacientes com HCSR do mesmo serviço, podemos observar uma melhora do resultado final em estatura, refletindo provável melhora no tratamento destes pacientes, com a utilização de doses mais baixas do glicocorticóide.¹⁸ A melhora da altura final do grupo ainda em acompanhamento no serviço em relação a todo o grupo estudado, deveu-se à avaliação das mulheres. Observou-se um menor percentual de pacientes com a forma virilizante simples neste subgrupo, o que pode ter contribuído para o resultado final, considerando que a idade ao diagnóstico e, portanto, o início do tratamento é mais tardio nesses pacientes^{2,29}, como também observado neste estudo. Espera-se a redução da idade de início do tratamento após a implementação da triagem neonatal, com melhora do prognóstico estatural. Observou-se ainda, que na transição para a vida adulta a dose de HC está acima do desejável, sugerindo que medidas ainda podem ser tomadas para melhorar o prognóstico destas crianças.

Doses elevadas de glicocorticóides têm sido relacionadas ao excesso de peso e obesidade, mas também a aumento dos riscos cardiovasculares e perda de massa óssea.^{9,14}

Ao compararmos a prevalência de excesso de peso no grupo estudado com a prevalência para adultos encontrada na população em geral, segundo dados do DATASUS (2012), encontramos uma prevalência de excesso de peso menor do que o da população em geral.³⁰ Esse dado poderia ser explicado pelo tamanho reduzido da amostra, que não permitiria conclusões. Por outro lado sabe-se que a adesão dos

pacientes à terapêutica em longo prazo deixa a desejar e os pacientes poderiam não estar recebendo, de fato, a dose prescrita.

Tabela 6: Comparação entre a prevalência de excesso de peso nos pacientes com HCSR e com dados do DataSUS em 2012.

N (excesso de peso)	%	DataSUS (IC)
9	26,5%	39,6 (36,3-42,9)

Dados do DataSUS: prevalência por excesso de peso, na região Sudeste, em 2012, para adultos de 18 a 34 anos. IC: intervalo de confiança (95%)

Uma das grandes dificuldades para estudar o estado nutricional é a ausência de padrões de referências adequados para a população estudada. Os dados da DATASUS representam a prevalência de excesso peso por meio de dados fornecidos por inquérito telefônico. Entretanto, nossos pacientes tem acompanhamento clínico freqüente, com orientações contínuas sobre hábitos de vida saudável.

Não há, no entanto, consenso na literatura sobre a associação entre a dose de hidrocortisona e excesso de peso, exceto quando se trata de doses excessivas.³¹ No presente estudo, não encontramos essa associação. História familiar de obesidade, baixo peso ao nascer, uso de doses excessivas de HC nos primeiros meses de vida, foram também relatados como fatores contribuintes para a obesidade, mas não foram avaliados neste estudo.⁹

Conclusão

O tratamento da HCSR baseia-se na tentativa de reduzir o ACTH e o consequente aumento nos andrógenos por meio da substituição do cortisol. Porém, a dose substitutiva ótima encontra-se numa estreita faixa. Doses baixas podem levar o paciente a uma crise adrenal e manter o hiperandrogenismo, com consequente avanço da idade óssea e redução da altura final. Por outro lado, doses altas, acarretam diminuição do crescimento, devido ao efeito dos glicocorticoides na secreção do hormônio de crescimento e no metabolismo ósseo. Nosso estudo mostrou que é possível promover melhor desfecho estatural para os pacientes, entretanto, apesar dos avanços científicos, encontrar a dose substitutiva ideal para cada paciente permanece, ainda, um desafio.

Referências

- 1- Bongiovanni AM, Root AM. The adrenogenital syndrome. *N Engl J Med.* 1963; 268:1283–1289
- 2- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev.* 2000; 21: 245-291.
- 3- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003; 349:776–788
- 4- Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia—a continuum of disorders. *Lancet.* 1998; 352:752–75
- 5- Newfield RS, New MI. 21-hydroxylase deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 816: 219-229.
- 6- Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4161-4172.
- 7- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9):4133-60.
- 8- Seckl JR. Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;185: 61–71
- 9- Vořlkl TMK, Simm D, Beier C, Dořrr HG, Obesity Among Children and Adolescents With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Pediatrics* 2006;117(1):98-105
- 10- Arlt *et al.* Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. *J Clin Endocrinol Metab,* November 2010, 95(11):5110–5121

- 11- Greulich, W. W. e Pyle, S. I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the hand and wrist. Stanford, Stanford University Press, 1950.
- 12- World Health Organization. Body Mass Index Classification. Disponível em: <http://apps.who.int/bmi>.Genebra, 2006
- 13- Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versão. www.OpenEpi.com, atualizado 2013/04/06, acessado em 10/04/2014.
- 14- Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson P, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, Thore´n M. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:110–116.
- 15- Han TS, Conway GS, Willis DS, Krone N, Rees DA, Stimson RH, Arlt W, Walker BR, Ross RJ. Relationship Between Final Height and Health Outcomes in Adults With Congenital Adrenal Hyperplasia: United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). *J Clin Endocrinol Metab.*2014 (10) 1477-1486
- 16- Eugster EA, Di Meglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr.* 2001;138:193-206
- 17- Recabarren SE, Sir-Petermann T, Maliqueo M, Lobos A, Rojas-García P. Prenatal exposure to androgens as a factor of fetal programming. *Rev. méd. Chile.* 2006; 134(1):101-108.
- 18- Cordeiro GV, Silva IN, Goulart EMA, Chagas AJ, Kater CL. Final height in congenital adrenal hyperplasia: the dilemma of hypercortisolism *versus* hyperandrogenism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(2):126-131

- 19- Bonfig *et al.* Hydrocortisone Dosing during Puberty in Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: Evidence-Based Recommendation. *J Clin Endocrinol Metab.* October 2009, 94(10):3882–3888
- 20- Kawano *et al.* A retrospective analysis of the growth pattern in patients with salt wasting 21-hydroxylase deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol* 2014; 23 (2):27-34
- 21- Matsubara *et al.*. Longitudinal analysis of growth and body composition of Japanese 21-OHD patients in childhood. *Endocrine Journal* 2013, 60 (2), 149-154
- 22- Finkelstein *et al.*. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4429–4438.
- 23- Aycan Z *et al.* Experience with Long-term Glucocorticoid Treatment in Congenital Adrenal Hyperplasia: Growth Pattern Compared with Genetic Height Potential. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism.*2006;19:245-251
- 24- Gonçalves EM *et al.* Impairment in Anthropometric Parameters and Body Composition in Females with Classical 21-Hydroxylase Deficiency. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2009;22:519-529
- 25- Trinh L *et al.* Growth and Pubertal Characteristics in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2007; 20:883-891
- 26- Bonfig *et al.* Reduced Final Height Outcome in Congenital Adrenal Hyperplasia under Prednisone Treatment: Deceleration of Growth Velocity during Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2007, 92(5):1635–1639
- 27- Bajpai A, Pandey RM, Kabra M, Menon PSN. Growth Pattern and Final Height in 21-Hydroxylase Deficiency. *Indian Pediatrics.* 2007;44:771-773
- 28- Lemos-Marini *et al.* Hiperplasia Congênita das Supra-Renais por Deficiência da 21-Hidroxilase: Altura Final de 27 Pacientes Com a Forma Clássica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(6):902-907
- 29- Mnif MF, Kamoun M, Mnif F, Charfi N, Kallel N, Naceur BB, Rekik N, Mnif Z, Sfar MH, Sfar MT, Hachicha M, Keskes LA, Abid M. Long-Term Outcome of Patients With

Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-hydroxylase Deficiency. The American Journal of the Medical Sciences 28- 2012; 344(5):363-373

30- Brasil. Ministério da Saúde. Datasus: informações de saúde. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2012/matriz.htm>>. Acessado em 24/05/2014

31- Sarafoglou K, Addo OU, Turcotte L, Otten N, Wickremasinghe A, Pittock S, Kylo J, Lteif AN, Himes JH, Miller BS. Impact of Hydrocortisone on Adult Height in Congenital Adrenal Hyperplasia—The Minnesota Cohort. J Pediatr 2014;164:1141-6