

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E AVALIAÇÃO  
DA ESPESSURA MEDIOTIMIAL DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS EM JOVENS E  
CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE**

**TÂNIA MARIA BARRETO RODRIGUES**

**Belo Horizonte**

**2012**

**TÂNIA MARIA BARRETO RODRIGUES**

**IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E AVALIAÇÃO  
DA ESPESSURA MEDIOINTIMAL DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS EM JOVENS E  
CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para a obtenção do título de Doutor em Medicina.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Ivani Novato Silva

**Belo Horizonte**

**2012**



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640  
[cpg@medicina.ufmg.br](mailto:cpg@medicina.ufmg.br)



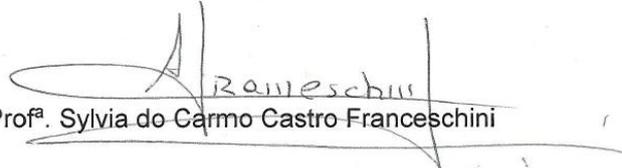
**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Ivani Novato Silva, Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior, Cláudia Vilas Freire, Sylvia do Carmo Castro Franceschini e Gil Guerra Júnior aprovou a defesa da tese intitulada: **“IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MEDIointimal DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS EM JOVENS E CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE”** apresentada pela doutoranda **TÂNIA MARIA BARRETO RODRIGUES** para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 30 de março de 2012.

  
Prof<sup>a</sup>. Ivani Novato Silva  
Orientadora

  
Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior

  
Prof<sup>a</sup>. Cláudia Vilas Freire

  
Prof<sup>a</sup>. Sylvia do Carmo Castro Franceschini

  
Prof. Gil Guerra Júnior



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640  
[cpg@medicina.ufmg.br](mailto:cpg@medicina.ufmg.br)



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DE TÂNIA MARIA BARRETO RODRIGUES, nº de registro 2008653670. Às quatorze horas do dia trinta de março de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MEDIANTIMAL DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS EM JOVENS E CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE", requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Prof<sup>a</sup>. Ivani Novato Silva, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof <sup>a</sup> . Ivani Novato Silva - Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof <sup>a</sup> . Cláudia Vilas Freire	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof <sup>a</sup> . Sylvania do Carmo Castro Franceschini	Instituição: UFV	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Gil Guerra Júnior	Instituição: UNICAMP	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 30 de março de 2012.

Prof<sup>a</sup>. Ivani Novato Silva / Orientador Ivani Novato Silva

Prof. Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior Antônio Ribeiro de Oliveira Júnior

Prof<sup>a</sup>. Cláudia Vilas Freire Cláudia Vilas Freire

Prof<sup>a</sup>. Sylvania do Carmo Castro Franceschini Sylvania do Carmo Castro Franceschini

Prof. Gil Guerra Júnior Gil Guerra Júnior

Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e Silva / Coordenadora Ana Cristina Simões e Silva

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e Silva  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente  
Faculdade de Medicina/UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Clélio Campolina Diniz  
Vice-reitora: Rocksane de Carvalho Norton

Pró-reitor de Pós-Graduação: Ricardo Santiago Gomez  
Pró-reitor de Pesquisa: Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA  
Diretor: Francisco José Penna  
Vice-Diretor: Tarcízio Afonso Nunes

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE  
Coordenadora: Prof<sup>a</sup> Ana Cristina Simões e Silva  
Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

COLEGIADO  
Prof<sup>a</sup> Ana Cristina Simões e Silva  
Prof. Cássio da Cunha Ibiapina  
Prof. Eduardo Araújo de Oliveira  
Prof. Francisco José Penna  
Prof. Jorge Andrade Pinto  
Prof<sup>a</sup> Ivani Novato Silva  
Prof. Marcos José Burle Aguiar  
Prof<sup>a</sup> Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana  
Maria de Lourdes Melo Baeta

BELO HORIZONTE  
2012

*Evandro e Mateus,  
A concretização do meu sonho foi  
possível porque vocês vivenciaram  
esse sonho comigo!  
Desculpem as ausências! Obrigada  
pela compreensão e carinho e por  
acreditarem em mim!*

## **AGRADECIMENTOS**

À Ivani, muito obrigada por tudo. Você foi muito mais que uma excelente orientadora. Não tenho como agradecer todo o seu empenho e amizade na realização deste trabalho.

Ao Professor Chagas, o meu carinho especial. Agradeço imensamente a oportunidade de ter compartilhado por todos esses anos, não só da sua experiência profissional, mas também das suas lições de vida. Foram ensinamentos de pai para filha, os quais guardarei para sempre....

À Adaliene, pela parceria, disponibilidade e ensinamentos imprescindíveis para a realização deste trabalho.

À Aline, por sua disponibilidade e presteza. Você foi uma pessoa fundamental para a concretização deste trabalho.

Ao professor Eugênio Goulart, pela realização da análise estatística. Não tenho como agradecer sua disponibilidade em todos os momentos necessários.

À Dra. Jovita Lane Soares Santos e Dra. Maria Tereza Filgueiras pela parceria nas avaliações ultrassonográficas e à Dra. Cristina Barra pela parceria na realização das avaliações.

À Juliana, Fabiene, Giselle, a participação de vocês foi muito importante.

À equipe de Endocrinologia Pediátrica pela receptividade e companheirismo.

À equipe do Laboratório Central pela participação imprescindível.

À Dra. Suzane Pretti e Dra. Vânia pelo apoio nas avaliações laboratoriais e ao Prof. Leonardo de Souza Vasconcelos pela inestimável parceria para concretização da pesquisa.

À equipe do Ambulatório São Vicente pelo apoio e receptividade.

À toda a equipe do Centro de Pós-Graduação, pelo apoio e disponibilidade.

À Diretoria e professores do Instituto de Educação de Minas Gerais pelo apoio recebido para realização desta pesquisa.

A todos os pacientes e aos alunos do Instituto de Educação de Minas Gerais e familiares que concordaram em participar deste trabalho. Sem a presença de vocês, não seria possível concretizar esta pesquisa.

À Fátima – Bibliotecária Faculdade de Medicina - UFMG – você foi muito importante na realização deste trabalho.

À Fapemig, pelo apoio financeiro para realização deste trabalho.

À minha mãe, muito obrigada pelo seu apoio incondicional. Desculpe-me pela ausência, mas você sempre esteve junto comigo, mesmo quando não estava ao seu lado.

Agradeço de forma especial à Jacilda, Isaura, Tia Neuda, Cleidimar, José Gomes, que ajudaram a cuidar do meu pai durante sua enfermidade.

À Glorinha, Isaura e Lúcia por estarem sempre presentes, estando ao meu lado nos cuidados com a minha mãe.

Bela, Márcia e Marlene, vocês são especiais... A disponibilidade e o carinho de vocês por todos esses anos estarão sempre comigo.

À Patrícia e Adriana pela amizade e apoio em todos os momentos.

Ao amigo Janel Abreu pelo seu incentivo e apoio.

## RESUMO

A deficiência da enzima 21-hidroxilase é a causa mais frequente (90-95%) de Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC), sendo caracterizada pela deficiência da secreção de cortisol e excesso de andrógenos. Na forma perdedora de sal, diagnosticada em 75% casos, ocorre também deficiência de aldosterona. O tratamento realizado com a reposição de glicocorticoides e quando necessário, mineralocorticoides, é de difícil controle e os efeitos adversos são relativamente frequentes. Mais recentemente, alterações consideradas fatores de risco para doenças cardiovasculares tais como obesidade, hipertensão arterial, hiperinsulinismo e disfunção endotelial têm sido relatadas em pacientes com deficiência da enzima 21-hidroxilase. Ainda não estão devidamente esclarecidas as razões para essas alterações. O objetivo do estudo foi identificar fatores de risco cardiovascular, dosar adipocinas plasmáticas e avaliar a espessura mediointimal das artérias carótidas em jovens e crianças com HAC. Foi realizado estudo transversal, por meio de avaliação clínica, nutricional, laboratorial e ultrassonográfica para avaliação das medidas da Espessura Mediointimal das Artérias Carótidas (EMIC) em 40 pacientes (5 a 20 anos), sendo 80% (n=32) do sexo feminino e 72,5% (n=29), com a forma perdedora de sal. Os resultados foram comparados a um grupo controle (n=73), sem sobrepeso ou obesidade (critérios OMS), pareados por sexo e idade. Dez pacientes (25%) apresentavam sobrepeso. O escore z Altura/Idade foi significativamente menor ( $p=0,033$ ); e o escore z IMC/Idade significativamente maior ( $p=0,000$ ) nos pacientes em relação ao grupo controle, mesmo quando a comparação foi feita excluindo-se os pacientes com sobrepeso ( $p=0,029$ ). Não houve diferenças significativas em relação à composição corporal entre os dois grupos. A ultrassonografia das artérias carótidas realizada em 38 pacientes e 22 controles mostrou EMIC significativamente maior entre os pacientes,  $p=0,0240$  para Carótida Comum Direita, e  $p=0,0003$  para Carótida Comum Esquerda, mesmo quando se excluiu da análise os pacientes com sobrepeso, tanto para a Carótida Comum Direita ( $p=0,0168$ ) quanto para a Carótida Comum Esquerda ( $p=0,0005$ ). Os níveis pressóricos foram mais altos nos pacientes, tanto sistólicos ( $p=0,0186$ ) como diastólicos ( $p=0,0095$ ), mesmo após a exclusão daqueles com sobrepeso. O perfil lipídico, assim como as dosagens de adiponectina e leptina foram similares entre os grupos. O consumo de sódio foi maior entre os pacientes ( $p=0,001$ ), enquanto o consumo de potássio foi menor entre os pacientes ( $p=0,006$ ). Os pacientes não apresentaram índices indicativos de resistência à insulina. Nessa população jovem com HAC, foi observado maior EMIC, fator independente para risco cardiovascular, maior escore z IMC/Idade e maiores níveis pressóricos. Esses achados indicam a necessidade de outros estudos, para confirmação dos resultados e avaliação a longo prazo, visando intervenção precoce e prevenção de complicações cardiovasculares em jovens com HAC.

**Palavras-chave:** esteróide 21-hidroxilase, adiponectina, carótida, hiperinsulinismo, hipertensão, leptina, obesidade.

## ABSTRACT

The deficiency of the enzyme 21-hydroxylase is the most frequent cause (90-95%) of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH), characterized by a deficiency in the secretion of cortisol and androgen excess. In salt-wasting form diagnosed in 75% cases, there is also aldosterone deficiency. Adverse effects are relatively frequent with glucocorticoid replacement. Recently, risk factors for cardiovascular diseases such as obesity, hypertension, hyperinsulinemia and endothelial dysfunction have been reported in patients with deficiency of the enzyme 21-hydroxylase. The reasons for these findings are not properly clarified. The aim of this study was to identify cardiovascular risk factors, evaluate plasma adipokines levels and carotid intima-media thickness in young children with CAH. Cross-sectional study was performed by means of clinical, nutritional, laboratory and ultrasound measurements to assess the Carotid Intima-Media Thickness (cIMT) in 40 patients (5-20 years), 80% (n = 32) female and 72.5% (n = 29), salt-wasting form. The results were compared to a control group (n = 73), who didn't present overweight or obesity (WHO criteria) matched for age and sex. Ten patients (25%) were overweight. The z score height /age was significantly lower ( $p=0.033$ ) and BMI z score/Age significantly higher ( $p = 0.000$ ) in patients, even when the comparison was made excluding the overweight patients ( $p=0.029$ ). There were no significant differences in body composition between the two groups. Ultrasonography of the carotid arteries performed in 38 patients and 22 controls showed cIMT significantly higher among patients,  $p=0.0240$  for the right common carotid, and  $p=0.0003$  for the left common carotid, even when patients with overweight were excluded from the analysis (right common carotid artery,  $p=0.0168$  and for the left common carotid artery,  $p = 0.0005$ ). The blood pressure levels were higher in patients, both systolic ( $p = 0.0186$ ) and diastolic ( $p = 0.0095$ ), even after excluding those with overweight. The lipid profile, as well as the levels of adiponectin and leptin were similar between groups. The consumption of sodium was higher among patients ( $p=0.001$ ) while the potassium intake was lower among patients ( $p=0.006$ ). The laboratory evaluation of the patients was not suggestive of insulin resistance. In this young population with CAH, it was observed higher cIMT, an independent risk factor for cardiovascular risk, higher BMI z score/age and higher blood pressure levels. These findings indicate the need for more studies and long term evaluation to confirm the results, seeking early intervention to prevent cardiovascular complications in young patients with CAH.

Keywords: steroid 21-hydroxylase, adiponectin, carotid, hyperinsulinemia, hypertension, leptin, obesity.

## LISTA DE ABREVIATURAS

11- $\beta$ SD	11- $\beta$ Hidroxiesteróide Desidrogenase
11- $\beta$ SD1	11- $\beta$ Hidroxiesteróide Desidrogenase tipo 1
17-OHP	17-hidroxiprogesterona
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
AMB	Área Muscular do Braço
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BIA	<i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>
CC	Circunferência de Cintura
CC/A	Relação Circunferência de Cintura/Altura
CD	Carótida Direita
CE	Carótida Esquerda
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cols.	Colaboradores
CRH	<i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>
CT	Colesterol Total
DCV	Doenças cardiovasculares
DCB	Dobra Cutânea Bíceps
DCSE	Dobra Cutânea Subescapular
DCSI	Dobra Cutânea Supra-Iliaca
DCT	Dobra Cutânea Tríceps
DP	Desvio-Padrão
DXA	<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>
EDC	Espessura das Dobras Cutâneas
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay</i>
EMI	Espessura Mediointimal
EMIC	Espessura Mediointimal Carótida
EMIF	Espessura Mediointimal Femoral
HAC	Hiperplasia Adrenal Congênita
HC-UFMG	Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HLA	<i>Human Leucocyte Antigen</i>

HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IMC	Índice de Massa C3rporea
Kg	Kilogramas
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
M	Metros
MG	Massa Gorda
MM	Massa Magra
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
OMS	Organiza33o Mundial de Sa3ude
PS	Perdedor de Sal
R24hs	Recordat3rio Alimentar 24 horas
SD	Score Deviation
SM	S3ndrome Metab3lica
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VS	Virilizante Simples

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES E QUADROS

### Introdução

Figura 1	Esteroidogênese em pacientes com HAC devido deficiência da enzima 21hidroxilase.....	019
Figura 2	Associações metabólicas em pacientes com HAC clássica.....	028
Quadro 1	Critérios da IDF para síndrome metabólica em crianças.....	035

### Metodologia

Figura 1	Corte longitudinal da artéria carótida comum direita com as três medidas da EMIC no trecho de 15 mm abaixo do bulbo, pelo método caliper.....	053
----------	---	-----

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

TABELA 1	Características gerais de jovens e crianças com HAC e controles saudáveis.....	064
TABELA 2	Espessura Mediointimal das carótidas em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis.....	065
TABELA 3	Espessura Mediointimal das Carótidas em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis de acordo com o gênero.....	066
TABELA 4	Escore z IMC/Idade e níveis pressóricos em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis.....	067
TABELA 5	Concentrações plasmáticas de Adiponectina e Leptina em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis.....	067

### Artigo 2

TABELA 1	Características antropométricas, composição corporal e níveis pressóricos em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis.....	084
TABELA 2	Consumo médio de macro e micronutrientes, óleo, açúcar e sal em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis.....	085

## **APRESENTAÇÃO DA TESE**

O presente trabalho de tese foi estruturado conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

1. Introdução
2. Revisão de Literatura
3. Objetivos
4. Métodos
5. Resultados e Discussão
  - a. Artigo 1
  - b. Artigo 2
6. Considerações Finais
7. Anexos e Apêndices

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	017
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	019
2.1	Diagnóstico.....	022
2.2	Tratamento.....	022
2.3	Anormalidades clínicas e metabólicas na hiperplasia adrenal congênita.....	025
2.3.1	Hipertensão arterial.....	025
2.3.2	Alterações do tecido adiposo e fatores relacionados.....	026
2.3.3	Avaliação antropométrica.....	031
2.3.4	Síndrome metabólica e hiperplasia adrenal congênita.....	033
2.4	Avaliação do risco cardiovascular e da Espessura Mediointimal da Carótida na hiperplasia adrenal congênita.....	036
2.5	Referências bibliográficas.....	041
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	047
3.1	Objetivo geral.....	047
3.2	Objetivos específicos.....	047
<b>4</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	048
4.1	Casuística.....	048
4.2	Métodos.....	048
4.2.1	Avaliação clínica e nutricional.....	049
4.2.2	Avaliação laboratorial.....	051
4.2.3	Avaliação ultrassonográfica.....	052
4.3	Análise estatística.....	054
4.4	Aspectos éticos.....	055
4.5	Referências.....	055
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	057
5.1	Artigo 1.....	058

5.2	Artigo 2.....	078
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>094</b>
<b>7</b>	<b>ANEXOS E APÊNDICES.....</b>	<b>096</b>
	Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – UFMG.....	096
	Anexo B – Autorização do Instituto de Educação de Minas Gerais para realização da pesquisa com os alunos da instituição.....	097
	Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	098
	Apêndice B – Carta convite aos pais para participação dos alunos do Instituto de Educação de Minas Gerais na pesquisa.....	106
	Apêndice C – Protocolo para avaliação do perfil metabólico de crianças e adolescentes com deficiência da enzima 21-hidroxilase.....	107
	Apêndice D – Protocolo para avaliação do perfil metabólico de crianças e adolescentes com deficiência da enzima 21-hidroxilase – Grupo Controle.....	109
	Apêndice E – Protocolo de Avaliação Nutricional.....	110
	Apêndice F – Resultados da Avaliação da Espessura Mediointimal da Carótida Direita (CD) e Carótida Esquerda (CE) em jovens e crianças com HAC.....	113
	Apêndice G – Resultados da Avaliação da Espessura Mediointimal da Carótida Direita (CD) e Carótida Esquerda (CE) em controles saudáveis.....	114

## 1 INTRODUÇÃO

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é um grupo de anormalidades autossômicas recessivas, caracterizada por defeitos enzimáticos na via esteroidogênica, que leva à biossíntese de cortisol, aldosterona e andrógenos, com uma incidência em torno 1:15000 nascidos vivos.<sup>1</sup> A HAC é classificada em forma clássica e não clássica. A forma clássica se subdivide em duas formas: não perdedora de sal ou virilizante simples, em que há a deficiência de cortisol; e perdedora de sal, em que se associa a deficiência de aldosterona.

O tratamento dessa patologia é feito com os glicocorticoides isoladamente ou em associação com os mineralocorticoides nas formas perdedoras de sal. O sucesso no tratamento tem permitido que as crianças sobrevivam até a vida adulta. Por outro lado, também começam a ser melhor estudadas as consequências a longo prazo, próprias da doença, ou associadas ao uso crônico de glicocorticoides.

O aumento do Índice de Massa Corpórea (IMC), implicando risco para obesidade, associado à hipertensão, hiperinsulinismo e resistência à insulina, disfunção endotelial, tem sido descrito em pacientes com HAC.<sup>2,3</sup> As adipocinas, leptina e adiponectina, secretadas pelo tecido adiposo e envolvidas na disfunção endotelial, ainda não têm seus papéis devidamente esclarecidos na HAC.<sup>4,5,6</sup> Portanto, as anormalidades metabólicas vêm sendo descritas nesse grupo de pacientes, com possível aumento no risco cardiovascular.<sup>7</sup>

As lesões ateroscleróticas começam a partir de estrias gordurosas que se iniciam na infância, e têm sua progressão acelerada na presença de fatores de risco para doenças arteriais coronarianas na infância e adolescência. Logo, o início do controle dos fatores de risco, para a prevenção a longo prazo da aterosclerose e suas sequelas deve começar na infância.<sup>8,9,10</sup>

As medidas da Espessura Mediointimal da Carótida (EMIC) têm sido consideradas um preditor independente para risco cardiovascular futuro.<sup>11</sup> As medidas da EMIC podem descrever com acurácia o processo de alterações devido à aterosclerose, como uma variável contínua durante a vida. Permitem fornecer informações em populações aparentemente saudáveis ou entre aquelas de alto risco, sendo portanto um método validado para avaliar o risco de aterosclerose e doença vascular.<sup>12</sup>

Estudos realizados em crianças e adolescentes com obesidade, diabetes *mellitus*, dislipidemia, insuficiência renal crônica têm mostrado aumento da EMIC, indicando danos vasculares precoces, com um aumento do risco futuro para doenças cardiovasculares.<sup>13</sup>

Em pacientes com HAC encontramos estudo, em que foi avaliada a EMIC, realizado em indivíduos com idade média de  $28\pm 3,5$  anos, tendo sido encontrado aumento da Espessura Mediointimal (EMI) nas artérias carótidas, femorais e aorta abdominal. Os autores concluem, que devido à associação com outras alterações encontradas, esses pacientes deveriam ser monitorizados em relação ao risco cardiovascular.<sup>14</sup>

Os achados na literatura em relação às alterações metabólicas em crianças e adolescentes com HAC não estão esclarecidos.

Nesse contexto, a avaliação de jovens e crianças com HAC comparativamente a um grupo controle de indivíduos saudáveis, quanto aos aspectos clínico, laboratorial, nutricional, assim como em relação à EMIC e às concentrações plasmáticas de leptina e adiponectina poderá contribuir para uma melhor compreensão dos aspectos relacionados ao risco cardiovascular nessa população.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

O termo Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) descreve um grupo de anormalidades autossômicas recessivas, no qual ocorre um impedimento na síntese do cortisol devido à deficiência em alguma das enzimas envolvidas em uma das várias etapas da sua produção.<sup>1</sup>

Nesse trabalho serão discutidas as alterações referentes apenas à deficiência da enzima 21-hidroxilase, na forma clássica, caracterizada pela deficiência de cortisol, com ou sem deficiência de aldosterona e excesso de andrógenos, que ocorre em cerca de 90 a 95% de todos os casos de HAC.

A enzima 21-hidroxilase converte 17-hidroxiprogesterona (17OHP) em 11-desoxicortisol e progesterona em desoxicorticosterona, precursores respectivamente para o cortisol e aldosterona. O bloqueio na síntese de cortisol leva à estimulação hipofisária do córtex adrenal, com acúmulo dos precursores do cortisol que são desviados para a síntese de hormônios sexuais. A relativa diminuição na produção do cortisol atua através do ciclo de *feedback* negativo clássico, resultando em aumento na secreção de Hormônio Adreno-Corticotrófico (ACTH) pela hipófise e consequente hiperplasia adrenal, conforme demonstrado na figura 1.<sup>15</sup>

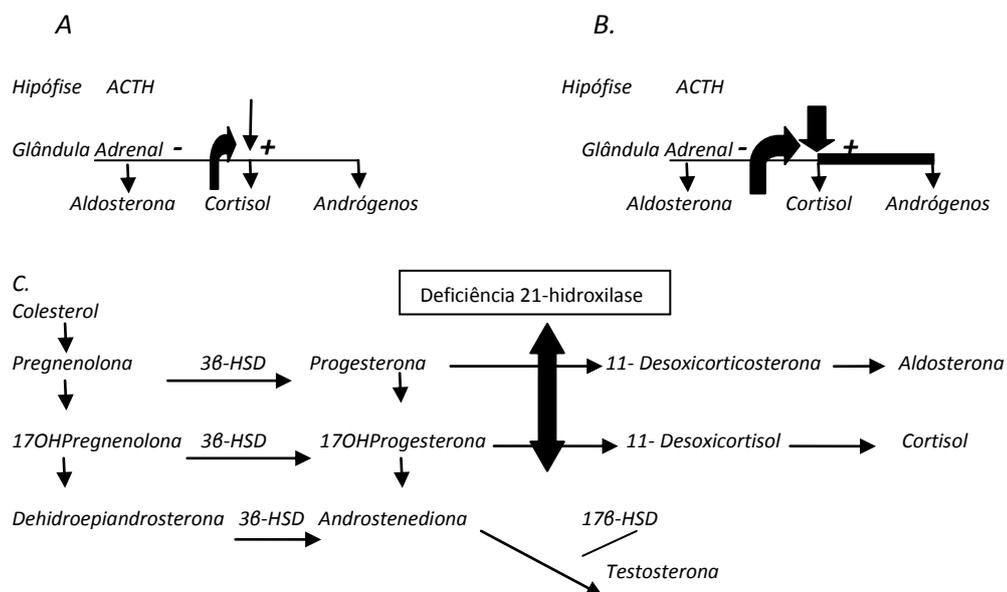


FIGURA 1 - Esteroidogênese em pacientes com HAC devido à deficiência da 21-hidroxilase. Indivíduos normais (A) Indivíduos com deficiência da 21-hidroxilase (B). Interrupção da esteroidogênese adrenal no caso da deficiência da 21-hidroxilase (C).<sup>15</sup> ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico; 3βHSD: 3βHidroxiesteroide desidrogenase; 17β-HSD: 17βHidroesteroide desidrogenase.

A gravidade da HAC depende do grau de deficiência da 21-hidroxilase causada pela mutação do gene CYP21. As formas clássicas se apresentam na infância e são caracterizadas pela produção excessiva dos precursores do cortisol e andrógenos adrenais. Na forma mais grave, a deficiência associada de aldosterona leva à perda de sódio.

A HAC é classificada em forma clássica e não clássica:

a. Forma clássica:

1. Virilizante simples ou não perdedora de sal: há um comprometimento na produção de cortisol, assim como um excesso de produção não só dos precursores, mas também dos próprios andrógenos adrenais. As crianças do sexo feminino têm como característica a genitália ambígua ao nascimento devido à exposição a altas concentrações de andrógenos intraútero. As alterações incluem: aumento do clitóris, fusão parcial dos grandes lábios, que têm aspecto rugoso, seio urogenital em lugar de uretra e vagina separadas. Os órgãos internos femininos (útero, trompas de Falópio e ovários) são normais. A deficiência da enzima 21-hidroxilase é a causa mais comum de genitália ambígua em lactentes 46XX. Os meninos não têm sinais de HAC ao nascimento, exceto hiperpigmentação leve e possível aumento do pênis, e apresentam virilização precoce, em torno de 2 a 4 anos.

2. Perdedora de sal: ocorre em 75% dos pacientes com a forma clássica da HAC, os quais apresentam também deficiência de aldosterona, que pode resultar em crises de perda de sal. As crises se manifestam em torno de 7 a 14 dias de vida com quadro de vômitos, perda de peso, letargia, desidratação, hiponatremia, hipercalemia, podendo chegar ao choque hipovolêmico. Nos meninos, a idade ao diagnóstico vai variar de acordo com a gravidade da deficiência de aldosterona e consequente crise adrenal. As meninas, se não tratadas logo após o nascimento, poderão apresentar tais alterações, porém a presença da genitália ambígua possibilita o diagnóstico precoce.<sup>16,17</sup>

b. Forma não clássica: não há perda de sal e em meninas a genitália é tipicamente normal ao nascimento. Evidências de excesso de andrógenos incluem: rápido crescimento estatural, aparecimento precoce de pelos pubianos e acne. É a

forma mais prevalente, ocorrendo em 0,1 a 0,2% da população branca, e pode se apresentar na infância, adolescência ou em adulto jovem.<sup>16,17</sup>

Dados de vários programas de triagem mostram que a HAC, na avaliação de cerca de 6,5 milhões de recém-nascidos em 13 países, tem uma incidência de 1:15000 nascidos vivos para a forma clássica.<sup>17</sup> O rastreamento marcadamente diminui o tempo de diagnóstico de recém-nascidos com HAC. A morbidade e a mortalidade são reduzidas devido ao diagnóstico precoce e à prevenção da perda de sal. Tal procedimento tem permitido diagnóstico mais precoce de HAC em lactentes, o qual é de particular importância para os meninos, que nascem sem ambiguidade genital e para as meninas completamente virilizadas, reduzindo os episódios de crises hiponatrêmicas, assim como a possibilidade de registro de nascimento incorreto nas meninas. A mortalidade na HAC - forma perdedora de sal sem o rastreamento neonatal - é entre 4 e 10%.<sup>16,18</sup>

A 21-hidroxilação é mediada por uma enzima mitocondrial específica denominada P450c21, cujo gene codificador está localizado no *locus* do complexo principal de histocompatibilidade humana no braço curto do cromossomo 6, 6p21, dentro do *locus* do *Human Leucocyte Antigen* (HLA). Existem dois genes para o P450c21, um pseudogene CYP21A1P e um gene ativo CYP21A2. O CYP21A1P é um pseudogene porque não codifica uma proteína devido à presença de várias mutações. A deficiência da enzima 21-hidroxilase apresenta um complexo mecanismo molecular, por apresentar um gene ativo e um pseudogene altamente homólogos, localizados em uma região de genes duplicados que favorece efeitos mutagênicos.<sup>19</sup>

A deficiência da enzima 21-hidroxilase é única porque a maioria das mutações resultam da transferência de sequências entre pseudogenes e genes ativos. Quando sequências deletérias, que estão normalmente presentes no pseudogene, são transferidas para o gene ativo, elas tornam o gene incapaz de codificar uma enzima normal. Mutações específicas tipicamente correspondem aos 3 tipos de deficiência de 21-hidroxilase: perdedora de sal, não perdedora de sal (virilizante simples) e forma não clássica.<sup>20</sup>

Estudos *in vitro* sugerem que as mutações que resultam em completa inativação da enzima 21-hidroxilase são associadas com o fenótipo perdedor de sal; aquelas que reduzem a atividade a aproximadamente 2% são associadas com o fenótipo não perdedor de sal; e as reduções entre 10 a 75% da atividade são

associadas com o fenótipo não clássico. A maioria dos pacientes tem componentes heterozigotos e a gravidade da doença é determinada pela atividade do alelo menos afetado, ou seja, com atividade 21-hidroxilase residual. O grau do prejuízo funcional previsto pela mutação individual usualmente corresponde à gravidade clínica em determinado paciente. Porém, o genótipo nem sempre prevê com acurácia o fenótipo. Essa disparidade entre genótipo e fenótipo pode ser devido à sensibilidade androgênica ou a outros genes que causam diferenças no metabolismo e homeostase dos esteroides.<sup>20</sup>

## **2.1 Diagnóstico**

O diagnóstico da deficiência da enzima 21-hidroxilase é baseado na dosagem da 17OHP, o principal substrato da enzima, excluindo a deficiência da 11-Hidroxilase e P450 oxireductase, nas quais a 17OHP pode também estar elevada. Outros esteroides cujos níveis estão geralmente elevados incluem 21-desoxicortisol, androstenediona e testosterona. A gravidade das anormalidades hormonais depende do grau de deficiência enzimática, que está ligada ao genótipo. Além das dosagens hormonais, é importante a avaliação dos eletrólitos para diferenciar as formas perdedoras ou não de sal.

## **2.2 Tratamento**

Na HAC clássica, a reposição do cortisol é realizada com os glicocorticoides, que são utilizados em doses suficientes para repor a necessidade de glicocorticoide e suprimir parcialmente a secreção de andrógenos, sem a total supressão do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. O mineralocorticoide é utilizado para retornar as concentrações de eletrólitos ao normal.<sup>17</sup> O adequado tratamento com o glicocorticoide previne a crise adrenal e a virilização, levando ao crescimento e desenvolvimento normais.

O tratamento deverá ser realizado com a hidrocortisona, devido à sua meia-vida curta, que minimiza os efeitos colaterais adversos associados aos glicocorticoides mais potentes e de ação prolongada, principalmente a supressão do crescimento. Os pacientes devem ser monitorizados para os sinais de excesso de glicocorticoides, em função da medicação, assim como para os sinais de inadequada supressão de andrógenos. Os pacientes com HAC forma clássica - perdedora de sal - deverão ser tratados com fludrocortisona, e os suplementos de cloreto de sódio (1 a 2 g/d – divididos em várias mamadas ou refeições) são indicados no período neonatal e na primeira infância.<sup>18</sup> O aumento do consumo de sal já foi relatado em pacientes com a forma perdedora de sal e parece ser uma resposta adaptativa mediada pelo sistema renina-angiotensina.<sup>21</sup>

Ao completar, ou próximo da estatura final, os glicocorticoides de ação prolongada poderão ser usados (prednisona, prednisolona, dexametasona). As doses de hidrocortisona recomendadas são: 10-15 mg/m<sup>2</sup>/dia, em 3 doses e fludrocortisona: 0,05 a 0,2 mg/dia, 1 a 2 vezes ao dia. Durante a puberdade, independente da adequada terapia de reposição e aderência, o controle pode ser subótimo devido ao aumento do *clearance* do cortisol.<sup>18</sup>

O aumento do *clearance* do cortisol durante a puberdade provavelmente ocorre devido a alterações na atividade da enzima 11-βHidroxiesteroide Desidrogenase (11-βSD). Essa enzima tem importante papel no metabolismo hepático do cortisol por catalisar a interconversão do cortisol ativo no seu metabólito inativo, a cortisona. Uma das isoformas da 11-βSD, a 11-βHidroxiesteroide Desidrogenase tipo 1 (11-βSD1), atua predominantemente no sentido da conversão cortisona a cortisol e aumenta potencialmente os níveis de glicocorticoide ativo. Tem sido sugerido que níveis elevados do Hormônio de Crescimento e do Fator de Crescimento Insulina-Símile (IGF-1) causam diminuição da atividade da enzima 11-βHidroxiesteroide Desidrogenase tipo 1 (11-βSD1). Em função da diminuição dessa enzima, espera-se o conseqüente agravamento do hipocortisolismo. O efeito dessas alterações na farmacocinética do cortisol, se o esquema de administração de hidrocortisona permanecer o mesmo, será a perda do controle do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, supressão inadequada do córtex adrenal e produção excessiva de precursores de andrógenos e esteroides adrenais.<sup>22,23</sup>

Com a reposição de doses fisiológicas de glicocorticoide e mineralocorticoide não se consegue replicar a estreita relação entre liberação do Hormônio Liberador

da Corticotrofina (CRH), corticotrofina e pulsos de cortisol subsequentes, conforme demonstrado anteriormente na figura 1. Esta falha leva à necessidade de se usarem doses suprafisiológicas de glicocorticoides em vários pacientes para suprimir a produção excessiva de andrógenos adrenais. Além disso, a deficiência intrauterina de glicocorticoide pode afetar a sensibilidade pós-natal de inibição do *feedback*, bloqueando então os efeitos centrais do tratamento. Esse grupo de pacientes está, portanto, sujeito às consequências do uso prolongado de corticoide, apesar de se tentar sempre usar a dose mínima necessária. As limitações para a terapia incluem: a. inabilidade em replicar a produção fisiológica do cortisol, visto que as formulações disponíveis de hidrocortisona têm meia-vida curta, resultando em doses suprafisiológicas 1 a 2 horas após a administração da medicação e concentrações indetectáveis de cortisol 5 a 6 horas mais tarde, aumentando então a secreção de CRH/ACTH; b. hiperresponsividade da glândula adrenal ao ACTH e aumento da produção adrenal de andrógenos após pequena alteração do ACTH em situações de escape da supressão hipofisária; c. dificuldade em suprimir a secreção de ACTH pela hipófise, devido à diminuição da sensibilidade de inibição do *feedback* de glicocorticoide secundária ao eixo hipotalâmico-hipofisário hiperativo; d. resistência à terapia de substituição, visto que o aumento das concentrações de andrógenos e precursores de esteroides competem com o glicocorticoide e o mineralocorticoide administrados pelos mesmos receptores.<sup>2</sup>

Os glicocorticoides são essenciais ao desenvolvimento e à contínua regulação da medula adrenal. O sistema adrenomedular é prejudicado em pacientes com a HAC gravemente afetados. Os glicocorticoides estimulam a expressão da enzima feniletanolamina-N-transferase, que converte norepinefrina em epinefrina. A secreção normal de glicocorticoides pela zona fasciculada do córtex adrenal é necessária para a organogênese adrenomedular, e defeitos na formação da medula adrenal têm sido mostrados em pacientes com HAC, na forma perdedora de sal. As implicações clínicas da deficiência de epinefrina nos pacientes com HAC têm sido investigadas atualmente. A medida da função adrenomedular pode ser um marcador útil para avaliar a gravidade da HAC. Foi demonstrado que o genótipo molecular e as concentrações plasmáticas de metanefrina livre, o metabólito O-metilado da epinefrina, previram o fenótipo clínico com similar acurácia. A epinefrina participa na homeostase da glicose, principalmente em crianças jovens, tendo, portanto, um

papel fundamental na hipoglicemia observada em associação com doenças intercorrentes em pacientes com HAC.<sup>17</sup>

O controle clínico da HAC é um difícil equilíbrio entre o hiperandrogenismo endógeno e o hipercortisolismo exógeno. O subtratamento leva ao risco de crise adrenal seguida do aumento da produção de andrógenos adrenais, com aceleração da idade óssea e perda do potencial de crescimento. O uso de medicação em excesso pode suprimir o crescimento, aumentar a pressão arterial e causar a Síndrome de Cushing iatrogênica. A tentativa de normalizar completamente os níveis de 17-OHP frequentemente resultará em dosagem excessiva de glicocorticoides. Portanto, há uma estreita janela terapêutica através da qual os resultados devem ser atingidos.<sup>15</sup>

### **2.3 Anormalidades clínicas e metabólicas na hiperplasia adrenal congênita**

As anormalidades metabólicas vêm sendo descritas nos pacientes com HAC, algumas relacionadas com o aumento do risco cardiovascular, o que implica a necessidade de mais estudos sobre a evolução desse grupo a longo prazo. Em função do aumento da sobrevivência, devido ao tratamento bem sucedido na infância e adolescência, se torna extremamente importante o conhecimento da história natural da doença, visando definir qual deverá ser a melhor estratégia de prevenção e tratamento de possíveis consequências posteriores, considerando o aprendizado recente de como tratar adultos com deficiência da 21-hidroxilase. Nessa situação, os riscos de subtratamento deverão ser avaliados em relação aos perigos de doses excessivas de corticoides em uso crônico, quando a duração do tratamento não é medida em anos, mas sim em décadas.<sup>7</sup> Portanto, os profissionais que lidam com esse grupo de pacientes na infância e adolescência enfrentam o desafio de antecipar complicações inerentes à doença e ao tratamento, necessitando planejamento a longo prazo.

#### **2.3.1 Hipertensão arterial**

O aumento dos níveis pressóricos têm sido demonstrados em crianças e adolescentes com HAC, em pequeno número de estudos citados a seguir.

Durante a monitorização por 24 horas de 38 crianças com HAC - forma perdedora de sal - observou-se aumento da pressão sistólica em 58% e aumento da pressão diastólica em 24%, relacionado ao aumento do IMC, sendo que 8% não apresentaram queda noturna fisiológica dos níveis pressóricos.<sup>24</sup> Völkl e cols.<sup>25</sup>, também monitorizaram os níveis pressóricos por 24 horas em 55 pacientes de 5 a 19 anos com HAC, e foi demonstrado um significativo aumento da pressão sistólica durante o dia e a noite, com níveis diastólicos reduzidos durante o dia, e normais durante a noite, assim como queda noturna normal da pressão sistólica. Os parâmetros de pressão arterial foram positivamente correlacionados com o IMC e dobras cutâneas. Já Silva e cols<sup>26</sup>. não encontraram associação entre HAC e hipertensão em pacientes jovens, quando foram avaliados 11 pacientes, sem grupo controle.

A administração de glicocorticoides pode levar a elevações significativas na pressão sistólica e, em menor extensão, na pressão diastólica, 24 horas após o seu uso, atingindo o pico em 4 a 5 dias, por meio da retenção de água e sódio. Esse mecanismo é baseado no conceito de que o cortisol causa tanto a hipertensão quanto a retenção de água através da ativação pelos glicocorticoides, de receptores mineralocorticoides. Entretanto, essa relação causal tem sido questionada, visto que a inibição de receptores mineralocorticoides, usando espironolactona, falha em prevenir a hipertensão induzida por corticoides em humanos. Outros mecanismos tais como o papel do óxido nítrico, o estresse oxidativo, e suas interações com o metabolismo do ácido aracdônico têm sido estudados na tentativa de explicar a fisiopatologia da hipertensão relacionada ao uso de glicocorticoides.<sup>27</sup> Portanto, maiores níveis pressóricos no paciente com HAC poderiam estar relacionados ou não ao ganho de peso, assim como ao uso de glicocorticoides e/ou mineralocorticoides.<sup>28</sup> Na HAC, apesar do uso de glicocorticoides em doses fisiológicas, em certas ocasiões, visando ao melhor controle da HAC, é produzido um hipercortisolismo iatrogênico, com as consequências inerentes à medicação.

### **2.3.2 Alterações do tecido adiposo e fatores relacionados**

Vários estudos têm demonstrado aumento do IMC em crianças e adultos com HAC. Em avaliação prospectiva de 22 pacientes, foi encontrado um aumento do escore z IMC aos 5 e aos 10 anos de idade, comparado com aquele no primeiro ano, sem alteração significativa no escore z estatura, indicando riscos para possível evolução para diabetes, hipertensão e doença cardiovascular nesse grupo.<sup>29</sup>

Falhammar e cols.<sup>30</sup> avaliaram 61 pacientes do sexo feminino (18 a 63 anos), sendo 27 abaixo de 30 anos e demonstraram aumento da massa gorda e maiores níveis de insulina nas pacientes acima de 30 anos, embora sem evidências claras de riscos cardiovasculares. Stikkelbroeck e cols.<sup>31</sup> sugerem que o aumento do IMC encontrado em pacientes com HAC teria como causa o aumento da massa “gorda”, visto que a massa magra e densidade mineral óssea foram semelhantes entre os pacientes e controles, e sugerem o acompanhamento contínuo desses pacientes com relação às patologias associadas com obesidade. Völkl e cols.<sup>32</sup>, em estudo transversal, avaliaram 89 pacientes com HAC entre 0,2 e 17,9 anos (média  $8,9 \pm 4,6$  anos). O escore z IMC foi significativamente acima da média em relação à população de referência ( $0,88 \pm 1,3$ ), sendo que 16,8% eram obesos. Por outro lado, Cameron e cols.<sup>33</sup>, na avaliação do IMC em 21 pacientes com HAC (8 a 32 anos), não encontraram diferença significativa no IMC em relação à média ( $p=0,13$ ) ou ao grupo controle ( $p=0,87$ ).

A insuficiência adrenomedular que ocorre nesse grupo de pacientes pode levar a implicações metabólicas: a deficiência de adrenalina leva à hiperinsulinemia e resistência à insulina, visto que as catecolaminas inibem a secreção de insulina através de receptores  $\beta$  adrenérgicos; a ativação do sistema nervoso simpático aumenta a lipólise, reduz os estoques de lipoproteínas ricas em triglicerídeos no tecido adiposo, e aumenta a termogênese levando à diminuição dos depósitos de gordura. Na deficiência de adrenalina, a termogênese e a lipólise são comprometidas, contribuindo para o aumento da gordura corporal. A associação da deficiência de epinefrina levando ao hiperinsulinismo e resistência à insulina pode predispor à hipertensão, através do bloqueio das ações vasodilatadoras da insulina, com consequente aumento do tônus vascular e níveis pressóricos. O hiperandrogenismo diminui a sensibilidade à insulina levando ao hiperinsulinismo, os quais associados à obesidade e ao hipercortisolismo periódico podem promover o desenvolvimento de hipertensão, dislipidemia, anormalidades no metabolismo de carboidratos, e lesão endotelial direta, aumentando o risco cardiovascular.<sup>2,3</sup>

A interrelação entre HAC e as anormalidades metabólicas citadas são apresentadas na figura 2.

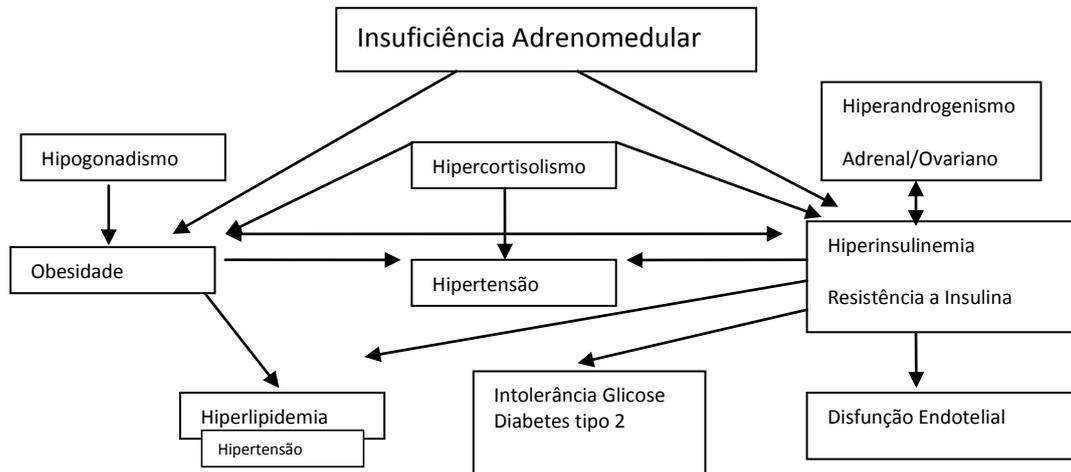


FIGURA 2 - Associações metabólicas em pacientes com HAC clássica.<sup>3</sup>

O tecido adiposo tem sido considerado um órgão endócrino dinâmico e um tecido metabólico altamente ativo, que produz e secreta fatores inflamatórios, chamados de adipocinas, as quais têm um importante papel na patogênese do processo aterosclerótico. As evidências têm sugerido que as adipocinas têm efeitos diretos ou indiretos na parede vascular, resultando em comprometimento da função endotelial.<sup>2</sup>

Dentre esses fatores, a leptina - um produto do gene *ob* - é uma proteína secretada por adipócitos diferenciados, que sinaliza o tamanho dos depósitos de tecido adiposo subcutâneo e visceral. A leptina age no sistema nervoso central para suprimir a ingestão de alimentos e estimular o gasto energético por meio da inibição do apetite e estímulo da atividade do sistema nervoso simpático respectivamente. Embora a regulação e o metabolismo da leptina em humanos e seu preciso papel no sistema endócrino não sejam completamente entendidos, a produção de leptina está sob controle neuroendócrino. Há uma positiva correlação entre massa de gordura corporal e concentrações de leptina circulante. Recentes estudos têm mostrado que a insulina e os glicocorticoides são reguladores positivos da leptina. Os

glicocorticoides administrados produzem aumento nos níveis circulantes de leptina em humanos. Um efeito inibitório tem sido atribuído aos andrógenos.<sup>4,34</sup>

Os níveis de leptina são similares em meninas e meninos e aumentam com a idade em ambos os sexos, antes do início da puberdade. Durante a maturação sexual, os níveis de leptina continuam a aumentar nas meninas. Nos meninos, a leptina aumenta da fase pré-púbere ao início da puberdade e então declina no estágio puberal tardio. Essas diferenças nas concentrações de leptina relacionadas ao sexo sugerem que a testosterona possa ser um importante regulador da leptina, porém o mecanismo dessa regulação não é claro. Em seguimento de paciente com HAC com 7 anos e 6 meses, foi observado, previamente ao diagnóstico, que as concentrações de leptina foram suprimidas sob condições de altos níveis de testosterona, mas aumentaram durante a terapia com hidrocortisona, sugerindo que a testosterona tenha interferência na inibição da leptina.<sup>35</sup>

Os estudos acerca do papel da leptina na HAC são contraditórios. Em trabalho publicado em 2002, quando foram avaliados 18 pacientes e 28 controles, demonstrou-se que os pacientes com HAC têm níveis séricos mais altos de leptina e insulina quando comparados com pacientes saudáveis, sendo essas alterações associadas a diferenças na função adrenomedular, concentração de andrógenos e exposição a glicocorticoides.<sup>4</sup> Em outro estudo, Vökl e cols.<sup>5</sup> após avaliarem 51 pacientes com idade média de 11,8 anos, concluíram que os níveis séricos de leptina total eram normais. Entretanto os receptores de leptina estavam diminuídos em crianças e adolescentes com HAC, magros ou obesos, sugerindo que tal alteração seria própria da doença. Foi hipotetizado que tanto os meninos quanto as meninas com HAC têm níveis elevados de andrógenos ao longo do tempo e níveis diminuídos de receptores de leptina, o que poderia contribuir para o alto *clearance* de leptina, levando a um aumento na obesidade.

Em outro estudo, foram avaliadas 11 crianças com idade média de 1,6 anos com HAC, antes do tratamento, e 25 controles saudáveis na mesma faixa etária. Previamente ao tratamento, os níveis de leptina eram significativamente menores, não relacionados com o sexo, mas os de testosterona eram significativamente maiores que os controles. Após a terapia de reposição com hidrocortisona, os níveis de leptina e cortisol aumentaram e os de testosterona diminuíram aos valores normais nos pacientes com HAC. Desde que os níveis de leptina e testosterona mostraram uma correlação negativa, sugeriu-se que a dosagem de leptina

proporcionaria uma informação adicional sobre o nível de andrógenos no seguimento desses pacientes.<sup>34</sup>

Outra importante adipocina, a adiponectina, atua por meio do aumento da sensibilidade à insulina, tem propriedades antiaterogênicas e inibe a inflamação vascular. Níveis séricos de adiponectina são baixos em obesos, mas aumentam com a perda de peso.<sup>2,36</sup>

Böttner e cols.<sup>37</sup> demonstraram em meninos adolescentes uma diminuição das concentrações de adiponectina no decorrer do desenvolvimento físico e puberal, com diferença significativa em relação às meninas ( $p=0,03$ ), as quais foram significativamente inversas em relação à testosterona ( $p<0,001$ ), sugerindo o efeito supressor dos andrógenos nas concentrações plasmáticas de adiponectina. Os glicocorticoides tanto endógeno como exógeno diminuem as concentrações de adiponectina.<sup>6</sup>

As concentrações de adiponectina em pacientes com HAC foram avaliadas em estudo publicado em 2009, sendo demonstrado em crianças e adolescentes uma forte relação entre as concentrações plasmáticas de adiponectina e andrógenos tais como testosterona e sulfato de deidroepiandrosterona. Em resumo, os pacientes com HAC apresentam condições próprias da doença que contribuem para um metabolismo alterado da adiponectina, tais como sobrepeso, excesso de andrógenos, e recebem ainda a terapia de substituição com glicocorticoides, os quais diminuem as concentrações de adiponectina. Foram avaliados 51 pacientes com HAC, com idade entre 5,6 e 19,6 anos, e as concentrações de adiponectina foram significativamente maiores nos pacientes com HAC em relação aos controles pareados por sexo e idade. Visto que o baixo nível de adiponectina é um fator de risco para diabetes mellitus tipo 2, poderia se especular se crianças com HAC poderiam se beneficiar de elevados níveis de adiponectina. A relevância desse achado deverá ser comprovada em longo prazo através da análise de outros parâmetros metabólicos.<sup>6</sup> Não encontramos nas principais bases de dados outro estudo que avaliasse os níveis de adiponectina em crianças e adolescentes com HAC.

Por outro lado, em relação aos lípides, os trabalhos não têm mostrado um perfil desfavorável em adultos com HAC, ao contrário do que era de se esperar, visto que a obesidade e resistência à insulina, já demonstradas nesse grupo, geralmente são associadas com dislipidemia.<sup>38</sup>

### 2.3.3 Avaliação antropométrica

A classificação de indivíduos com sobrepeso e obesidade tem como base três itens principais: um indicador antropométrico, uma população de referência com a qual possa se comparar a criança avaliada ou a comunidade e pontos de corte que possam melhor identificar indivíduos e populações em risco de morbidade e mortalidade relacionadas ao sobrepeso e obesidade. O Índice de Massa Corpórea (IMC), que é a medida da massa corpórea em relação à estatura, tem se mostrado o mais prático, universalmente aplicável e barato indicador antropométrico não invasivo, para classificação de sobrepeso e obesidade. Embora ainda exista alguma resistência em descrever crianças como obesas com base apenas no IMC, sabe-se que o aumento do IMC na infância e adolescência é associado com maior percentagem de gordura corporal e com fatores de risco para doença cardiovascular.<sup>39</sup>

Os padrões de referência da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>40</sup> para avaliar o crescimento de crianças pré-escolares já são adotados por cerca de 110 países e por muitos pesquisadores. Em 2006, no mesmo ano das publicações citadas anteriormente, um grupo de especialistas avaliou a viabilidade de desenvolver uma referência de crescimento internacional única para crianças escolares e adolescentes. Tais curvas deveriam ser desenvolvidas para uso clínico e aplicações em saúde pública. A OMS procedeu então a reconstrução das curvas de 1977 do *US National Center for Health Statistics*, usando a amostra original (amostra sem obesos e com estatura esperada), complementada com os dados dos padrões de pré-escolares da OMS para facilitar a transição aos 5 anos. As curvas da OMS 2007 para crianças em idade escolar e adolescentes fornecem uma referência adequada para o grupo na faixa etária de 5 a 19 anos em conjunção com as curvas de crescimento da OMS para 0 a 5 anos, e são recomendadas pela OMS tanto para uso clínico quanto epidemiológico. As curvas de IMC para idade aos 19 anos são comparáveis com a classificação para adultos, ou seja, sobrepeso (IMC 25) ao nível de +1 desvio padrão e obesidade (IMC 30), ao nível de +2 desvios padrões. Essas classificações de sobrepeso e obesidade, baseadas em desvio padrão, são utilizadas entre a faixa etária de 5 a 19 anos.<sup>39</sup>

O aumento da prevalência da obesidade na infância e adolescência implica em risco para obesidade e doenças cardiovasculares na vida adulta. A associação do estado nutricional com as medidas da composição corporal tornam a sua avaliação importante nesse período da vida.<sup>41,42</sup>

As medidas da composição corporal podem ser utilizadas para quantificar a gordura corporal relativa em crianças e adolescentes. As técnicas de análise da composição corporal são realizadas através de várias técnicas. Dentre elas, a absorptometria radiológica de dupla energia (*DXA – Dual Energy X-ray Absorptiometry*), é uma tecnologia que vem sendo recentemente reconhecida como método de referência na análise da composição corporal. Essa técnica é considerada o padrão ouro de avaliação dos compartimentos corporais, por medir os três componentes corporais: massa de gordura, massa livre de gordura e massa óssea. No entanto, apresenta algumas limitações para uso em crianças devido à exposição à radiação, além do alto custo.<sup>41,42</sup>

Entre as análises duplamente indiretas estão a bioimpedância elétrica (*BIA – Bioelectrical Impedance Analysis*) e antropometria. A *BIA* se baseia na condução de uma corrente elétrica de baixa intensidade através do corpo. A impedância ou resistência ao fluxo da corrente elétrica é medida pela bioimpedância elétrica. A impedância varia de acordo com o tecido que está sendo mensurado. A massa magra é um bom condutor de energia devido à alta concentração de água e eletrólitos e a massa gorda, um mau condutor de energia, portanto pode-se dizer que a impedância é diretamente proporcional ao percentual de gordura corporal.<sup>41,42</sup>

As dobras cutâneas são utilizadas para aferir a adiposidade, baseadas nos seguintes princípios: a dobra mede as duas camadas de pele juntamente com a gordura subcutânea de um ponto específico; e aproximadamente metade do conteúdo de gordura corporal localiza-se nos depósitos adiposos subcutâneos, relacionando-se diretamente com a gordura total. Através das medidas das dobras tricipital e subescapular, é possível obter a porcentagem de gordura corporal por meio de equações de predição, sendo utilizada a fórmula de Slaughter e cols.<sup>43</sup> na faixa etária de 8 a 18 anos. Os valores entre os percentis 85-95 são faixas de risco para obesidade.

As circunferências não fornecem medidas específicas de composição corporal, mas são úteis para quantificar diferenças interindividuais, permitindo dentro de uma população, identificar indivíduos com maior risco de obesidade. A

circunferência da cintura é obtida através da medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, já existindo estudos com pontos de corte para crianças e adolescentes.<sup>44,45</sup> A circunferência do braço representa a soma das áreas constituídas pelos tecidos ósseo, muscular e gorduroso nesse local, tendo como referência a tabela percentilar proposta por Frisancho.<sup>46</sup> Valores acima do percentil 95 representam risco de doenças relacionadas ao excesso de peso. A área muscular do braço (AMB) é uma medida da circunferência do braço e da dobra cutânea tricúspita (DCT). A AMB é considerada um bom indicador da reserva do tecido muscular, sem corrigir a área óssea, tendo também como referência a tabela percentilar proposta por Frisancho.<sup>46</sup> Nessa avaliação, valores acima do percentil 95 não indicam gordura corporal, pois se trata de medida indireta do tecido muscular. A relação cintura/estatura é calculada através da divisão da circunferência cintura (cm) pela estatura (cm). É um indicador de obesidade abdominal, mostrando alta correlação com a gordura visceral e com fatores de risco cardiovasculares tanto em crianças quanto em adultos. Um valor acima de 0,50 é sugerido como ponto de corte para o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares em indivíduos de ambos os sexos a partir de 6 anos de idade.<sup>41,42,47</sup>

A avaliação da composição corporal de pacientes com HAC tem mostrado diferenças em relação à população normal. Na avaliação de 21 pacientes com a forma perdedora de sal, idade entre 2,1 e 10,2 anos em relação a um grupo controle (n=67), os pacientes apresentaram maior escore z IMC/Idade e maior adiposidade corporal.<sup>48</sup> Outro estudo demonstrou que o escore z IMC/Idade, as circunferências corpóreas, pregas cutâneas e gordura corporal eram maiores em relação ao grupo controle em um grupo de 17 crianças, indicando o início de aumento da gordura corporal em fase precoce da vida nesses pacientes. Os autores preconizam maior adequação no uso de glicocorticóides, assim como mudanças no estilo de vida já nessa faixa etária.<sup>49</sup> Gonçalves e cols.<sup>50</sup> avaliaram 16 pacientes do sexo feminino entre 8 e 18 anos por meio de métodos antropométricos e impedância bioelétrica em relação a um grupo controle (n=26) e não encontraram diferenças significativas entre os dois métodos em cada grupo avaliado, sendo que os pacientes apresentaram maior escore z IMC/Idade.

#### **2.3.4 Síndrome metabólica e hiperplasia adrenal congênita**

Em função das alterações encontradas nos pacientes com HAC, em relação à pressão arterial, obesidade, resistência à insulina, alguns autores já consideram a necessidade de seguimento criterioso em função do possível risco para a Síndrome Metabólica (SM).

Em adultos, o conjunto de anormalidades, que incluem o aumento da circunferência abdominal, a alteração da glicose, hipertensão e dislipidemia, é denominado Síndrome Metabólica. A Síndrome Metabólica foi originalmente conceituada como um diagnóstico construído para ajudar a direcionar para uma melhor avaliação do risco de desenvolvimento de duas patologias: doença cardiovascular e diabetes *mellitus* tipo 2.<sup>51</sup>

No entanto, em relação às crianças e adolescentes, a definição de SM tem sido adaptada em relação às referências utilizadas como critérios diagnósticos para adultos. As definições mais utilizadas são preconizadas pela *International Diabetes Federation (IDF)* e *National Cholesterol Education Program (adapted-NCEP)*. Porém, essa avaliação em crianças torna-se complexa porque os parâmetros metabólicos variam de acordo com a idade, as populações estudadas para cada faixa etária não são grandes e os diferentes estudos têm usado diferentes populações de controle. Portanto, os critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica nessa faixa etária continuam em discussão.<sup>52,53</sup>

Na tentativa de superar conflitos em relação aos critérios diagnósticos para SM, um grupo de consenso do *IDF* propôs uma definição facilmente aplicável para ser usada na prática clínica (Quadro 1), onde o diagnóstico requer a presença de obesidade central e mais dois critérios.

## QUADRO 1

Critérios da IDF para síndrome metabólica em crianças.

Faixa Etária (anos)	Circunferência Abdominal	Triglicérides (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Pressão Arterial (mmHg)	Glicose (mg/dl)
06 < 10	≥ Percentil 90	-	-	-	-
10 < 16	≥ Percentil 90 ou níveis de corte de adulto se forem menores	≥ 150	<40	PS >130 ou PD > 85	Jejum >100 ou Diabetes tipo 2
>16 (Critérios de Adulto)	≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres	≥ 150	<40 em homens e < 50 em mulheres	PS >130 ou PD > 85	Jejum >100 ou Diabetes tipo 2

PS: Pressão Sistólica; PD: Pressão Diastólica; IDF: International Diabetes Federation.

De acordo com esses critérios, a SM não pode ser diagnosticada abaixo de 10 anos, mas outras avaliações e um seguimento rigoroso deverão ser realizados de acordo com a história familiar. Diferentes níveis de corte para diferentes etnias também têm sido sugeridos.

D'Adamo e cols.<sup>53</sup> sugerem que as alterações metabólicas, observadas em crianças obesas, terão consequências dramáticas na sua saúde mais cedo do que aquelas observadas em adultos, com consequente piora no prognóstico em termos de morbidade e mortalidade quando esses pacientes ainda estiverem na juventude.

Os pacientes com HAC apresentam a associação dos diversos fatores que têm sido relacionados com a SM. Charmandari e cols.<sup>2</sup> relatam que, comparados com pacientes normais, aqueles com HAC têm aumento na incidência de obesidade e adiposidade visceral, hiperinsulinismo e resistência à insulina, hiperleptinemia, hipertensão e hiperandrogenismo. É provável que o comprometimento na função adrenomedular, associado ao hipercortisolismo intermitente, relacionado ao tratamento, possa ser responsável pelas alterações citadas, além de predispor esses pacientes ao desenvolvimento de síndrome metabólica relacionada à disfunção endotelial e doença cardiovascular aterosclerótica na vida adulta. Merke e Bornstein<sup>17</sup> também concluíram que as variações dos glicocorticoides, dos esteroides sexuais, associadas à hipofunção adrenomedular, contribuem para as

alterações observadas nos pacientes com HAC, colocando-os em risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica. Speiser e cols.<sup>18</sup> recomendam que, em vista do aumento da gordura corporal e potenciais consequências metabólicas, o aconselhamento (quanto ao estilo de vida para neutralizar essas tendências) deve se iniciar precocemente. Corroborando as citações anteriores, Ambroziak e cols.<sup>3</sup> também indicam a normalização da pressão sanguínea e modificações das anormalidades metabólicas com a finalidade de diminuir a progressão das alterações ateroscleróticas e, ainda, que os pacientes com HAC - forma clássica - devem ser monitorados cuidadosamente para elementos da síndrome metabólica, com intervenções precoces no estilo de vida, visando à redução do risco cardiovascular.

#### **2.4 Avaliação do risco cardiovascular e da Espessura Mediointimal da Carótida na hiperplasia adrenal congênita**

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma importante causa de morte nos países desenvolvidos e também naqueles em desenvolvimento. Estudos de autópsia em crianças têm mostrado que as lesões ateroscleróticas começam a se desenvolver inicialmente na camada íntima da aorta. Os primeiros sinais de aterosclerose incluem depósitos de lípidos, resultando em estrias na íntima das artérias sistêmicas. As lesões ateroscleróticas avançadas começam a partir das estrias gordurosas e sua progressão durante a infância e adolescência é acelerada na presença de fatores de risco para doenças arteriais coronarianas na vida adulta, tais como aumento do colesterol LDL, hipertensão e fumo. As lesões avançadas podem sofrer complicações, como ruptura da superfície da placa, com o desenvolvimento de hematoma ou hemorragia e trombose. Essas situações constituem a principal causa de morbidade e mortalidade secundária à aterosclerose, considerada uma doença inflamatória crônica subclínica, presente já na infância. Essas observações, então, enfatizam que o controle dos fatores de risco para a sua prevenção a longo prazo e de suas sequelas deve começar na infância.<sup>8,9,10</sup>

A lesão endotelial seria o evento inicial do processo de formação da placa aterosclerótica e a aterogênese pode ser considerada como uma resposta inflamatória protetora à agressão do endotélio.<sup>10</sup> A disfunção endotelial é associada com alterações clínicas e laboratoriais tais como: hipercolesterolemia, hipertensão, resistência à insulina, obesidade. O tecido adiposo tem um papel importante no desenvolvimento da disfunção endotelial em obesos. Uma quantidade excessiva de lípidos armazenada nos adipócitos, leva a anormalidades no retículo endoplasmático e mitocôndrias, as quais contribuem para desordens intracelulares e sistêmicas, tais como: estimulação de um estado pró-inflamatório, resistência à insulina, e alta produção de ácidos graxos livres. O acúmulo de ácidos graxos livres em tecido não adiposo leva a uma superprodução de toxinas metabólicas. Além disso, a inflamação crônica subclínica associada com adiposidade visceral e central frequentemente ocorre em pacientes com síndrome metabólica. Os maiores mediadores responsáveis pelo balanço entre vias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias são proteína C reativa, leptina, fator de necrose tumoral, óxido nítrico, adiponectina, entre outros. O predomínio de mediadores inflamatórios em pacientes obesos também contribui para a disfunção endotelial. O aumento do tecido adiposo leva à produção de citocinas pró-inflamatórias e profibróticas a nível vascular, levando à inflamação e aterosclerose, com conseqüente aumento da Espessura Mediointimal e diminuição da distensibilidade arterial. Estudos têm mostrado que, mesmo em estágios iniciais da obesidade, há uma redução na vasodilatação coronariana endotélio-dependente. As síndromes coronarianas agudas são usualmente desencadeadas pela ruptura ou erosão da placa ateromatosa. Quando ocorre a ruptura da placa, o tecido endotelial é exposto ao sangue e ativa a cascata de coagulação, levando à formação de trombos.<sup>54</sup>

Os fatores de risco para doença cardiovascular tendem a se agrupar e incluem idade, sexo, aumento da circunferência abdominal, dislipidemia, fumo, hipertensão, resistência à insulina e diabetes, aumento da Espessura Mediointimal da Carótida (EMIC) e altos níveis de marcadores inflamatórios.

A EMIC tem sido consistentemente relacionada à doença cardiovascular. Em 1986, Pignoli e cols<sup>11</sup> demonstraram, por meio de estudo comparativo, que as medidas da EMIC realizadas por imagem ultrassonográficas – modo B não diferiam significativamente da EMIC medida através de exame patológico, concluindo que a

natureza não invasiva desse exame seria uma recomendação para seu uso no diagnóstico pré-clínico e no seguimento de pacientes com aterosclerose.

As medidas da EMIC podem descrever com acurácia o processo de alterações devido à aterosclerose, como uma variável contínua durante a vida. Permitem fornecer informações em populações aparentemente saudáveis ou entre aquelas de alto risco, sendo, portanto, um método validado para avaliar o risco de aterosclerose e doença vascular.<sup>12</sup>

A medida da EMIC é uma ferramenta simples e barata para avaliar os efeitos cumulativos dos fatores de risco aterosclerótico e é um preditor independente para risco cardiovascular futuro em várias populações. As características importantes da medida ultrassonográfica pelo modo-B da EMIC incluem: exame não invasivo, resultados altamente reprodutíveis e valores normais conhecidos. Ela é comumente usada como marcador de aterosclerose, com o objetivo de contribuir para a identificação mais efetiva de pacientes vulneráveis, os quais se beneficiarão de intervenção preventiva rigorosa.<sup>55</sup>

Em estudo publicado em 2009<sup>56</sup>, quando foram avaliados 2268 indivíduos de 14 a 79 anos, a EMIC aumentou com cada componente adicional da síndrome metabólica avaliada (glicemia acima de 110 mg%, triglicerídeos acima de 150 mg%, colesterol HDL abaixo de 40 mg%, pressão arterial acima de 130x85 mmHg, índice de massa corpórea acima de 28,4 kg/m<sup>2</sup> para homens e maior que 27 kg/m<sup>2</sup> para mulheres). Foi caracterizado como síndrome metabólica a presença de no mínimo 3 destes componentes. Houve um aumento de 0,516 mm, quando não havia nenhum componente para síndrome metabólica; para 0,688 mm, na presença de 4 ou mais componentes ( $p < 0,01$ ). A adição da EMIC como um novo componente para o diagnóstico da síndrome metabólica (valor acima de 0,741 mm) identificou 78 (3,4%) participantes que não eram previamente diagnosticados como SM. Concluiu-se que a adição da EMIC como critério diagnóstico pode ajudar a identificar indivíduos, que de outra forma não seriam identificados como de alto risco para doença cardiovascular. Os autores concluem ainda que a EMIC, como um dos melhores marcadores, pode ser medida de forma não invasiva, através de toda a vida, levando a uma avaliação de risco para eventos futuros, sendo altamente preditiva do desenvolvimento de aterosclerose.

Corroborando que a EMIC é um marcador pré-clínico de aterosclerose, tem sido demonstrado que a exposição a fatores de risco cardiovascular durante a

infância prevê aumento da EMIC duas décadas mais tarde. No *Cardiovascular Risk in Young Finns*, em que foram avaliados 1809 indivíduos por até 27 anos, os fatores de risco cardiovascular foram avaliados repetidamente desde a infância e foi sugerido que sejam iniciadas intervenções orientadas em relação à dislipidemia e obesidade, já na fase de juventude para reduzir a progressão da aterosclerose.<sup>57,58</sup>

A obesidade e hipertensão vêm aumentando na infância e tais alterações nessa fase são associadas com anormalidades vasculares na vida adulta. Com o objetivo de normatizar valores para essa faixa etária, foi realizada avaliação da EMIC e Espessura Mediointimal de artérias Femorais (EMIF) em 247 crianças e adolescentes saudáveis na faixa etária de 10 a 20 anos. Os valores medianos de EMIC aumentaram quase linearmente de 0,38 a 0,40 mm, e a mediana da EMIF de 0,31 a 0,35 mm, sugerindo diferenças sutis em relação a idade nessa faixa etária. À parte do sutil aumento relacionado com a idade e estatura, EMIC e EMIF foram positivamente correlacionadas com IMC, pressão sistólica e pressão de pulso.<sup>59</sup>

Em estudo em que se avaliou a EMIC associada a outros fatores de risco cardiovascular em 56 crianças pré-púberes (média de idade:9 anos) antes e após um ano de programa de intervenção para perda de peso, os resultados mostraram que as crianças obesas apresentavam maior EMIC em relação aos controles. Em 24 delas, em que houve substancial redução de peso, a EMIC reduziu significativamente, não apresentando alterações naquelas que não apresentaram perda de peso, sugerindo a reversibilidade de alterações ateroscleróticas iniciais.<sup>60</sup> Outro trabalho em que foram avaliados 93 adolescentes encaminhados para confirmação de possível hipertensão, observou-se que os obesos com maiores níveis pressóricos apresentavam maior EMIC.<sup>61</sup> Quando se avaliou a associação entre hipertensão, obesidade e aumento da EMIC em 53 indivíduos com idade média em torno de 12 anos, recentemente diagnosticados com hipertensão em relação aos controles normotensos (n=33), concluiu-se que os hipertensos apresentavam maior EMIC ( $p < 0,00001$ ), fortemente correlacionada com IMC. Sugeriu-se então que a vasculopatia ocorreria em associação com fatores de risco cardiovascular tais como hipertensão e obesidade durante a infância.<sup>62</sup> Na avaliação de 285 escolares saudáveis (idade média: 15,2 anos), em estudo transversal, os resultados demonstraram que maiores níveis pressóricos podem ser associados com aumento da EMIC em adolescentes aparentemente saudáveis.<sup>63</sup>

Na avaliação de 201 crianças heterozigotas para hipercolesterolemia familiar e 80 irmãos não afetados (idade entre 8 a 18 anos), a EMIC foi significativamente maior nos heterozigotos ( $p=0,002$ ), com um significativo aumento a partir de 12 anos.<sup>64</sup> Em pacientes com Diabetes *Mellitus* Tipo 1 também tem sido demonstrado o aumento da EMIC, sugerindo que a disfunção endotelial nesse grupo de crianças pode predispor ao desenvolvimento precoce de aterosclerose.<sup>65</sup> Em relação a pacientes com insuficiência renal, há indicações que as alterações vasculares comecem precocemente no curso da falência renal crônica e possam ser detectadas através da EMIC.<sup>66</sup>

Foi publicado recentemente um trabalho de revisão de estudos observacionais, avaliando o aumento da EMIC na infância, quando foram incluídos 65 estudos (2 citados por 2 vezes). Dentre esses, 22/26 demonstraram aumento da EMIC em crianças e adolescentes obesos comparados com grupo controle, 8/14 em pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1, 10/11 naqueles com dislipidemia, 7/8 em hipertensos, 8/8 em pacientes com insuficiência renal crônica. A conclusão foi que, independente da heterogeneidade dos métodos da avaliação ultrassonográfica, a EMIC foi significativamente aumentada em 55 dos 67 estudos avaliados, sugerindo danos vasculares precoces na população pediátrica com um aumento do risco futuro para doenças vasculares.<sup>13</sup>

No entanto, em relação aos pacientes com HAC, encontramos apenas um estudo publicado em 2007, em que foram avaliados 19 pacientes com HAC com idade média de  $28 \pm 3,5$  anos e 19 indivíduos saudáveis, pareados por idade, sexo, IMC, hábito de fumar, relação cintura/quadril, pressão arterial. Foram avaliados dados antropométricos, exames laboratoriais e avaliação da Espessura Mediointimal (EMI) das artérias carótidas, femoral e aorta abdominal. A EMI foi maior em todos os locais avaliados nos pacientes com HAC, porém sem associação entre ela e doses cumulativas de glicocorticoides e níveis de andrógenos. Os autores concluíram que foram demonstrados diminuição da sensibilidade à insulina e aumento da EMIC em adultos, implicando a necessidade de seguimento a longo prazo para avaliação do risco cardiovascular em pacientes com HAC.<sup>14</sup>

As alterações metabólicas em crianças e adolescentes com HAC permanecem não esclarecidas. O aumento na sobrevivência desses pacientes tem contribuído para a realização de pesquisas para avaliar as consequências a longo prazo próprias da doença, assim como os efeitos do uso contínuo de glicocorticoides

por décadas. A avaliação da EMIC, um preditor independente para risco cardiovascular futuro poderá ser mais um indicador na tentativa de esclarecer melhor o risco de comprometimento cardiovascular nessa população.

## 2.5 Referências bibliográficas

1. Bachelot A, Chaktoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. Hormonal treatment of congenital adrenal hiperplasya due 21-hydroxylase deficiency. *Ann Endocrinol.* 2007;68:274-80.
2. Charmandari E, Chrousos GP. Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia. *Ann. N.Y. Acad.* 2006;1083:37-53.
3. Ambroziak U, Bednarczuk T, Ginalska-Malinowska M, Malunowicz EM, Grzechocinska B, Kaminski P et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hidroxyase deficiency - management in adults. *Endokrinol Pol.* 2010; 61:142-55.
4. Charmandari E, Weise M, Bornstein SB, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2114-20.
5. Völkl TMK, Simm D, Körner A, Rascher W, Kiess W, Kratzch J et al. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol.* 2009;160:239-47.
6. Völkl TMK, Simm D, Körner A, Kiess W, Kratzsch J, Dörr HG. Adiponectin levels are high in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr.* 2009;98:885-91.
7. Aucchus, Richard J. Congenital adrenal hyperplasia in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:210-6.
8. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ et al. Increased aortic intima-media thickness a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation.* 2001;104:2943-7.
9. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90:301-8.
10. Françoso LA, Coates V. Evidências anatomopatológicas do início da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78:131-6.

11. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-406.
12. Groot E, Hovingh K, Wiergman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:33-8.
13. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr*. 2011;70:719-29.
14. Sartorato P, Zulian E, Benedini S., Mariniello B, Schiavi F. Bilora F. et al. Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1015-8.
15. Bachelot A, Chakthoura Z, Rouxel A, Dulong J. Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. *Horm Res*. 2008; 69:203-11.
16. Trapp MC, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Curr Opin in Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18:166-70.
17. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005; 2125-36.
18. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4133-60.
19. Mello MP, Bachega TASS, Costa-Santos M, Mermejo LM, Castro M. Bases moleculares da hiperplasia adrenal congênita. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46:478-89.
20. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med*. 2002;136:322-34.
21. Kochli A, Tenenbaum-Rakover Y, Leshem M. Increased salt appetite in patients with congenital adrenal hyperplasia 21-hydroxylase deficiency. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R1673-R1681.
22. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endoc Metab Disord*. 2007;8:349-63.

23. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Classic congenital hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:77-82.
24. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, Hindmarsh PC. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia ( 21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clin Endocrinol*. 2003;59:589-96.
25. Völkl TMK, Simm D, Dötsch J, Rascher W, Dörr HG. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;91:4888-95.
26. Silva KSH, Kanumakala S, Brown JJ, Jones CL, Warne GL. 24-hour ambulatory blood pressure profile in patients with congenital adrenal hyperplasia - a preliminary report. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:1089-95.
27. Ong SLH, Whitworth JA. How do glucocorticoids cause hypertension: role of nitric oxide deficiency, oxidative stress, and eicosanoids. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011;40:393-407.
28. Nebesio TD, Eugster EA. Growth and reproductive outcomes in congenital adrenal hyperplasia. *International J Pediatr Endocrinol*. Vol. 2010. Article ID 298937, 10 pages,2010.[Acesso em 10 de julho de 2011]. Disponível em: [www.hindawi.com/journals/ijpe/2010/298937/ref/](http://www.hindawi.com/journals/ijpe/2010/298937/ref/).
29. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CGD. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Chil*. 1998;78:261-3.
30. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson P, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K et al. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:110-6.
31. Stikkelbroeck NMML, Oyen WJG, Wilt GJ Van Der, Hermus AD RMM, Otten BJ. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hiperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1036-42.
32. Völkl TMK, Simm D, Beier C, Dörr H. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 2006;117:e98-105.
33. Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, Ebeling PR, Warne GL, Wark JD. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2238-43.
34. Poyrazoglu S, Gunöz H, Darendeliler F. Serum Leptin Levels in Patients with 21-Hydroxylase Deficiency Before and After Treatment. *Turk J Pediatr*. 2003;45:33-8.

35. Matsuoka H, Shamoto N, Kikuoka N, Sugihara S, Murata M. Changes in leptin and testosterone levels in a girl with congenital adrenal hyperplasia during hydrocortisone therapy. *Pediatr Int*. 2001;43:185-7.
36. Brochu-Gaudrean K, Rehfeldt C, Blouin R, Bordignon V, Murphy BD, Palin MF. Adiponectin action from head to toe. *Endocrine*. 2010;37:11-32.
37. Böttner A, Kratzsch J, Muller G, Kapellen TM, Bluher S, Keller E et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4053-61.
38. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen Grinten HL, Tack JC, Hermust ARMM. Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? *Clin Endocrinol*. 2010;73:137-46.
39. Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use? *Int J of Pediatr Obes*. 2010;5:458-60.
40. World Health Organization. Who Reference 2007 Growth reference 5 - 19 years. BMI for age. [acesso em 12 de agosto de 2011]. Disponível em: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)
41. Sant'ana MSL, Priore SE, Franceschini SC. Métodos de avaliação da composição corporal em crianças. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27:315-21.
42. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia. Avaliação Nutricional da Criança e do Adolescente. Manual de Orientação. São Paulo. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2009.112p.
43. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988;60:709-23.
44. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson G. Relation of circumferences and skinfol thickness to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:308-17.
45. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:490-5.
46. Frisancho, AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: The University of Michigan Press;1990.189p.
47. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among us children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:e1390-8.

48. Santos CTM, Lemos-Marini SH, Baptista MTM, Guerra-Júnior G, Mello MPM, Paulino MFVM e cols. Normalização da estatura e excesso de adiposidade corporal em crianças com a forma perdedora de sal da deficiência da 21-hidroxilase. *J Pediatr*. 2011; 87:263-8.
49. Isguven P, Arslanoglu I, Mesutoglu N, Yildiz M, Erguven M. Bioelectrical impedance analysis of body fatness in childhood congenital adrenal hyperplasia and its metabolic correlates. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1263-8.
50. Gonçalves EM, Lemos-Marini SH, Mello MP, Baldin AD, Carvalho WRG, Farias ES, et al. Composição corporal em mulheres com deficiência da 21-hidroxilase: comparação dos métodos antropométricos e de impedância bioelétrica em relação a um grupo controle. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54:274-81.
51. Gustafson JK, Yanoff LB, Easter BD, Brady SM, Keil MF, Roberts MD et al. The stability of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4828-34.
52. Druet C, Ong K, Marchal CL. Metabolic syndrome in children: comparison of the international diabetes federation 2007 consensus with an adapted national cholesterol education program definition in 300 overweight and obese french children. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:181-6.
53. D'Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in Pediatrics: old concepts revised, new concept discussed. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2009;38:549-63.
54. Barbosa JAA, Rodrigues AB, Mota CCC, Barbosa MM, Silva ACS. Cardiovascular dysfunction in obesity and new diagnostic imaging techniques: the role of non invasive image methods. *Vascular Health Risk Manag*. 2011;7:287-95.
55. Hurst RT, Ng DWC, Kendall C, Khanderia BK. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:907-14.
56. Adolphe A, Cook LS, Huang X. A Cross-sectional study of intima-media thickness, ethnicity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in 2268 study participants. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:221-8.
57. Juonala M, Viikari JSA, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Hutri-kähönen N et al. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur Heart J*. 2010;31:1745-51.
58. Shengxu L, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. *JAMA*. 2003;290:2271-6.

59. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005;23:1707-15.
60. Wunsch R, Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics*. 2006;6:2334-40.
61. Stabolli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulo N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr*. 2005;147:651-6.
62. Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, Turner JL, Grafe RE, Lai D et al. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:1020-4.
63. Lim SM, Kim HC, Lee HS, Lee JY, Suh M, Ahn SV. Association between blood pressure and carotid intima-media thickness. *J Pediatr*. 2009;154:667-71.
64. Wiegman A, Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet*. 2004;363:369-70.
65. Jarvisalo MJ, Maria Raitakari, Jyri O. Toikka, Anne Putto-Laurila, Riikka Rontu et al. Endotelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004;109:1750-5.
66. Bilginer Y, Ozaltin F, Basaran C, Aki TF, karabulut E, Duzova A et al. Carotid intima-media thickness in children and young adults with renal transplant: internal carotid artery vs common carotid artery. *Pediatr Transplant*. 2007;11:888-94.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a presença de fatores de risco cardiovascular em jovens e crianças com deficiência da enzima 21-hidroxilase.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Avaliar a presença de fatores de risco cardiovascular e a Espessura Mediointimal das Artérias Carótidas (EMIC) em jovens e crianças com deficiência da enzima 21-hidroxilase em comparação a um grupo controle saudável.
2. Avaliar a associação entre os fatores de risco cardiovascular encontrados.
3. Avaliar a relação entre os fatores de risco cardiovascular encontrados e o tratamento da deficiência da enzima 21-hidroxilase.
4. Avaliar o perfil nutricional de jovens e crianças com deficiência da enzima 21-hidroxilase em comparação a um grupo controle saudável.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 Casuística**

Foram convidados todos os 58 pacientes, na faixa etária de 5 a 20 anos, com o diagnóstico de Hiperplasia Adrenal Congênita na Forma Clássica – Perdedores de Sal (PS) ou Virilizantes Simples (VS), tratados com glicocorticoide isoladamente ou em associação com mineralocorticoide, atendidos na Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte, Minas Gerais. O estudo foi realizado com os 40 pacientes que concordaram em participar.

Os critérios de exclusão foram: histórico de outra doença crônica além da deficiência da enzima 21-hidroxilase e uso regular de outra medicação além da reposição de glicocorticoide ou mineralocorticoide.

Para o grupo controle foram, convidados 80 crianças e jovens pareados por sexo e idade, alunos do Instituto de Educação de Minas Gerais, escola pública localizada em Belo Horizonte (MG). Os critérios de exclusão foram: histórico de doença crônica, uso contínuo de algum tipo de medicação, sobrepeso ou obesidade de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>1</sup> Foram excluídos 7 alunos devido ao sobrepeso, totalizando 73 indivíduos no grupo controle.

### **4.2 Métodos**

Todos os indivíduos e/ou responsáveis de ambos os grupos foram previamente informados sobre a pesquisa por meio de contato telefônico. Nesse mesmo telefonema foi marcada a data e o horário para a avaliação. Os participantes do estudo receberam previamente orientações sobre o preparo para os exames laboratoriais e impedância bioelétrica as quais incluíram: jejum de 12 horas, não fazer exercícios nas 12 horas prévias ao exame, não consumir álcool nas 48 horas anteriores ao exame, não fazer uso de diuréticos nos sete dias anteriores, não estar

em período menstrual, não utilizar objetos de metal (brincos, relógios, pulseiras, etc) durante o exame e urinar 30 minutos antes.<sup>2</sup>

Todos os indivíduos e/ou responsáveis após serem informados sobre os protocolos da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os indivíduos foram então submetidos à anamnese, avaliação laboratorial, clínica, nutricional, de composição corporal e à realização da ultrassonografia de carótidas. O estudo foi conduzido por equipe multidisciplinar: endocrinologistas, radiologista, nutricionista e acadêmicas de medicina e nutrição previamente treinadas. Todos os dados coletados foram anotados em protocolos específicos para posterior análise (Apêndices C, D e E). Todas as avaliações foram realizadas no Ambulatório São Vicente (anexo HC – UFMG).

#### **4.2.1 Avaliação clínica e nutricional**

Os pacientes foram submetidos à anamnese e à avaliação clínica com atenção especial para os seguintes dados: peso, altura, níveis pressóricos, avaliação puberal e análise de composição corporal.

Foram coletados dados referentes ao consumo alimentar por meio da anamnese alimentar e da aplicação de 2 recordatórios alimentares de 24 horas (R24h), em dias diferentes, sendo um deles referente ao final de semana. Foi solicitado o relato detalhado dos alimentos consumidos no dia anterior à entrevista, iniciando pelo primeiro alimento consumido após acordar até a última refeição antes de dormir, incluindo-se os alimentos ingeridos dentro e fora do domicílio. Foram detalhados os horários, a descrição do alimento, as quantidades consumidas em unidades ou medidas caseiras, marca comercial, tipo de preparação (frito, cozido, assado, milanesa, grelhado). Os pais ou responsáveis, quando necessário, auxiliaram as crianças e os jovens nas respostas referentes ao consumo alimentar.

A avaliação antropométrica constou da determinação da altura (cm), peso corporal (kg) e circunferência da cintura (cm), conforme técnicas preconizadas.<sup>4</sup> A altura foi aferida utilizando estadiômetro fixo com capacidade máxima de 2,2 m e 0,1 cm de precisão, estando os indivíduos descalços, com os braços estendidos ao longo do corpo e calcanhares juntos, tocando a haste vertical do equipamento. O

peso foi mensurado com balança eletrônica da marca Filizola® com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg. Para essa medida, os indivíduos foram posicionados de forma ereta, com os pés descalços e juntos, mãos ao lado do corpo, vestindo roupas adequadas para exame clínico. Na aferição da circunferência da cintura, foi considerado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca.<sup>4</sup> A medida foi aferida por meio de fita métrica inelástica, com precisão milimétrica. A partir da circunferência de cintura, foi calculada a razão cintura/altura, sendo considerado o valor de 0,50 como ponto de corte para avaliação de obesidade abdominal.<sup>5</sup>

A partir das medidas de peso e altura, foi calculado o Índice de Massa Corpórea (IMC), definido como o peso (kg) dividido pela altura (m) ao quadrado e transformado em escore z para análise entre os grupos. Para avaliação do escore z IMC, foram utilizados os critérios da Organização Mundial de Saúde<sup>1</sup>: Sobrepeso: > + 1SD (equivalente ao IMC 25 kg/m<sup>2</sup> aos 19 anos), obesidade: > + 2 SD (equivalente ao IMC 30 kg/m<sup>2</sup> aos 19 anos), magreza: < 2 SD e magreza grave: < 3 SD.

A composição corporal foi avaliada através da impedância bioelétrica. A BIA foi realizada usando plestímografo da marca *Biodynamics* (BIA 310 *Bioimpedance Analyzer*), com os indivíduos posicionados em decúbito dorsal, em uma superfície não condutora, com os braços e pernas abduzidos em ângulo de aproximadamente 45°, para que não houvesse contato entre eles, o tronco e as coxas. Após a limpeza da pele com álcool, foram colocados quatro eletrodos: dois na mão direita e dois no pé direito, de acordo com as especificações descritas por Sardinha e cols.<sup>6</sup>

A Dobra Cutânea Tricipital (DCT) foi aferida utilizando-se adipômetro da marca Cescor® de acordo com as técnicas descritas por Lohman e cols.<sup>7</sup> As medidas foram realizadas em triplicata, sendo registrado o valor médio.

A área muscular do braço (AMB) foi calculada a partir do perímetro braquial e da dobra cutânea tricipital, segundo as fórmulas propostas por Frisancho.<sup>8</sup>

O estágio puberal foi avaliado segundo os critérios de Tanner.<sup>9,10</sup> Para análise, os indivíduos foram agrupados da seguinte forma: 1. pré-púbere (Tanner 1), 2. puberdade inicial (Tanner 2 e 3), 3. puberdade completa (Tanner 4 e 5).

Os níveis pressóricos foram aferidos com os indivíduos em decúbito dorsal, com esfigmomanômetro padrão marca *Tycos* e braçadeiras apropriadas, de acordo com *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*.<sup>11</sup>

#### 4.2.2 Avaliação laboratorial

A coleta de sangue para realização de exames laboratoriais foi realizada em dia previamente agendado, sempre antes das 8h30min, após jejum de 12 horas, no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Após a coleta de sangue, o material era centrifugado e separado em 4 tubos diferentes: um para avaliação bioquímica, que era realizada imediatamente, um para as dosagens no setor de Soroimunologia, um para dosagem de 17-OHP que era congelado a -20° C até a realização dos exames e outro congelado a -80° C para a dosagem de leptina e adiponectina .

As dosagens de colesterol total e frações, glicose, triglicérides, sódio e potássio foram realizadas na seção de Bioquímica do Laboratório Central do HC-UFMG, através do Método Colorimétrico e Potenciométrico (*VITROS® 5,1 FS Chemistry System– Buckinghamshire–UK*).

As dosagens de testosterona, insulina, androstenediona e cortisol foram realizadas pelo Método de Quimioluminescência (*IMMULITE® 1000 Immunoassay System-Los Angeles–EUA*), no Setor de Soroimunologia do Laboratório Central HC-UFMG.

As dosagens de 17OHP foram realizadas pelo Método de Radioimunoensaio (*Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Los Angeles-USA*), em laboratório conveniado ao HC-UFMG.

A resistência à insulina foi avaliada por meio do índice *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) de acordo com a fórmula:  $\text{Insulina jejum } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glicose Jejum}(\text{mmol/l})/22,5$ .<sup>12</sup>

As concentrações de adiponectina e leptina no plasma foram mensuradas utilizando a técnica ELISA (*R&D systems*). Todas as dosagens foram realizadas em duplicata e em um só dia. Foram usados os kits Leptina Humana Dual Range – ELISA – EIA: marca: Linco, modelo: ezh180sk, sensibilidade: 0,125ng/ml – 20 ng/ml e Adiponectina Humana ELISA – EIA, marca: Linco, modelo: ezhadp61k, sensibilidade: 1,5 – 100 ng/ml. As dosagens foram realizadas no Laboratório de Imunofarmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Foram adotadas as instruções do fabricante para a realização dos ensaios de acordo com os manuais específicos.

Após a realização dos procedimentos citados, foi fornecido um lanche a todos os participantes do estudo, devido à solicitação de jejum de 12 horas previamente às avaliações.

#### 4.2.3 Avaliação ultrassonográfica

A ultrassonografia das artérias carótidas foi realizada em dia previamente agendado, e realizada por médica especialista em Diagnóstico por Imagem, que desconhecia a que grupo pertenciam os indivíduos (casos ou controles). Os exames foram feitos no Centro Especializado Ultrassonografia (CEU) Diagnósticos, conforme acordo estabelecido ao início do projeto desta pesquisa.

Foi realizada ultrassonografia de carótidas com Doppler para avaliação das medidas de espessura da camada mediointimal das carótidas (EMIC) e respectivas características Dopplerfluxométricas. Os exames de ultrassonografia foram feitos em equipamento Toshiba Xario, modelo SSA-660A, equipado com transdutor linear de alta resolução, multifrequencial, ajustado para 12 MHz. A documentação fotográfica do modo B, colorida e da Dopplervelocimetria foi realizada no programa de aquisição de imagens "Image Explorer 3,1 for Windows". Para a realização dos exames ultrassonográficos, foram seguidas as recomendações do *Mannheim cIMT Consensus*<sup>13</sup> e do *Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force*.<sup>14</sup>

Todos os pacientes permaneceram em repouso durante os dez minutos anteriores ao exame. Em seguida, foram avaliados em posição supina, com o pescoço levemente hiperestendido e inclinado a 45 graus. Foram avaliadas as artérias carótidas (direita e esquerda) comuns, internas e externas. Os ajustes de ganhos e da escala de cinzas foram realizados no equipamento para obter melhor qualidade da imagem, com o foco principal na parede posterior das artérias. O gel ultrassônico foi aquecido a cerca de 36 °C para melhorar o conforto da criança ou jovem.

Cortes longitudinais e transversais de ambas as artérias carótidas comuns, dos bulbos e das carótidas internas e externas, foram obtidos para avaliações ultrassonográficas combinadas, utilizando modo B e color Doppler. A análise foi

realizada com especial atenção para a identificação da EMIC e distinção de placas focais ateroscleróticas. Foram medidos os calibres máximos dessas artérias e a espessura da camada mediointimal das artérias carótidas comuns. A espessura mediointimal é definida como a distância entre as duas linhas hiperecóides que representam as interfaces lúmen/íntima e média/adventícia da parede arterial. As mensurações foram realizadas na parede posterior, mais distante do transdutor, manualmente e com o método calíper. Três medidas da EMI das artérias carótida comum direita e esquerda foram obtidas no trecho de 15 mm abaixo do bulbo, livre de placas focais, onde o padrão de linhas duplas da EMI fosse claramente observado, conforme figura 1. Foram considerados os valores médios de cada artéria.

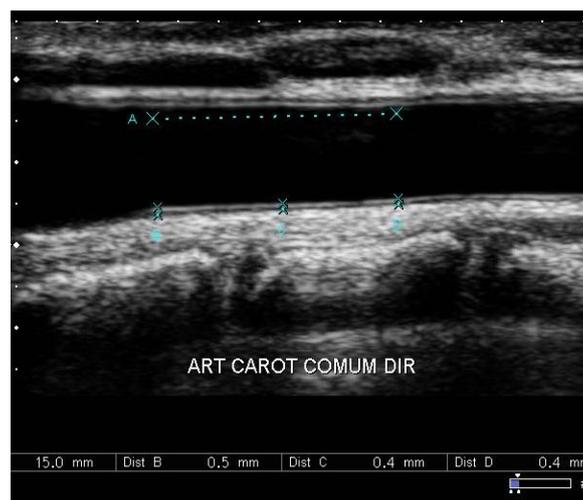


FIGURA 1 - Corte longitudinal da artéria carótida comum direita com as três medidas da EMI no trecho de 15 mm abaixo do bulbo, pelo método calíper.

Foi realizado o estudo do fluxo sanguíneo a cores com o Doppler das artérias carótidas comuns direita e esquerda para pesquisa de sinais de obstrução, com os mesmos critérios de posicionamento do paciente descritos para o modo B. O transdutor foi deslizado suavemente sobre a pele para evitar compressão dos vasos. Foi utilizada uma programação técnica protocolada no equipamento para exame de estruturas superficiais, específica para carótidas, incluindo a padronização da escala de velocidade, filtragem, ganho da cor, filtro de parede e persistência. A análise espectral desses vasos foi feita com ângulo de insonação menor ou igual a 60° e os

ajustes do equipamento foram os mesmos ajustes empregados para a análise qualitativa, acrescentando a padronização do volume da amostra.

### 4.3 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o *software Statistical Package for the Social Sciences for Windows* versão 19.0 e o programa EPI INFO, versão 6.04.

As variáveis foram testadas quanto à sua normalidade pelo teste Kolmogorov-Smirnov, obtendo-se variáveis paramétricas e não paramétricas.

A análise descritiva contemplou a determinação de frequências, médias e desvio-padrão, para variáveis paramétricas, e medianas e valores mínimos e máximos, para variáveis não paramétricas. Utilizou-se o teste t de Student para comparação de médias, testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para comparação de medianas, e teste Qui-Quadrado ou exato de Fisher para comparação de proporções entre os grupos.

Foram realizadas correlações de Pearson para variáveis paramétricas e de Spearman para as não paramétricas.

O teste t de Student pareado foi utilizado para avaliar a variação interobservador referente aos resultados das médias das Espessuras Mediointimais das Carótidas.

Em todos os testes, considerou-se 5% ( $p < 0,05$ ), como nível de significância.

O programa WHO AnthroPlus versão 1.0.4. foi utilizado para conversão da altura em escore z Altura/Idade, para o cálculo do IMC e conversão em escore z IMC/Idade.<sup>15</sup>

Na análise dos dados dietéticos, utilizou-se o *software Dietwin*® Profissional 2006. Para avaliação do consumo alimentar realizou-se a conversão das informações dos R24h de medidas caseiras para gramas, utilizando a Tabela para Avaliação do Consumo Alimentar em Medidas Caseiras.<sup>16</sup> Em seguida, os dados obtidos foram avaliados com o auxílio do software de Nutrição Dietwin® Profissional (2006), no qual foram acrescentadas informações nutricionais provenientes de tabelas de alimentos e rótulos de produtos industrializados, quando necessário. Após a

entrada de dados de todas as refeições consumidas no dia, verificou-se o consumo individual de calorias e nutrientes.

#### 4.4 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pela Câmara Departamental do Departamento de Pediatria da UFMG – parecer 19/2008, pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão (DEPE) do Hospital das Clínicas da UFMG HC-UFMG – processo nº 086/08 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG sob o parecer nº ETIC 302/08.

#### 4.5 Referências

1. World Health Organization. Who Reference 2007 Growth reference 5 - 19 years. BMI for age. [acesso em 12 de agosto de 2011]. Disponível em: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)
2. Heyward VH, Wagner D. Applied body composition assessment. Champaign: Human Kinetics; 2004. 268p.
3. Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. Inquéritos alimentares métodos e bases científicos. Barueri:Manole;2005. 334p.
4. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.
5. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among us children and adolescents. Pediatrics. 2006;118:e1390-8.
6. Sardinha LB, Lohman TG, Teixeira PJ, Guedes DP, Going SB. Comparison of air displacement plethysmography with dual-energy X-ray absorptiometry and 3 field methods for estimating body composition in middle-aged men. Am J Clin Nutr. 1998;68:786-93.
7. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign:Human Kinetics Books;1988. 90p.

8. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: The University of Michigan Press; 1990. 189p.
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child. 1969;44:291-303.
10. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child. 1970;45:13-23.
11. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004; 114:555-76.
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28:412-9.
13. Touboul PJ, Henrici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching of the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conference, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium 2006. Cerebrovasc Dis. 2007;23:75-80.
14. Stein HJ, Korcaz Ce, Hurst RT, Loon E, Kendall CB, Mohler ER et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:93-111.
15. World Health Organization. AnthroPlus for personal computers manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. 2009. [acesso em 12 de agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
16. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. São Paulo: Atheneu; 2004. 130p.

## **5 RESULTADOS**

Os resultados e a discussão serão apresentados em dois artigos que se seguem.

**5.1 ARTIGO 1: IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MEDIOINTIMAL DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS EM JOVENS E CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE.**

**5.2 ARTIGO 2: PERFIL NUTRICIONAL DE JOVENS E CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE.**

## **5.1 ARTIGO 1: IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MEDIOINTIMAL DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS EM JOVENS E CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE**

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) constitui um grupo de anormalidades autossômicas recessivas, causadas por modificações codificadas por enzimas envolvidas em uma das várias etapas da síntese do cortisol. A forma mais frequente da doença é a deficiência da enzima 21-hidroxilase, que acontece em cerca de 90 a 95% dos casos.<sup>1</sup>

Essa doença caracteriza-se por um contínuo de distúrbios que afetam os pacientes por toda a vida e, mais recentemente, têm sido relatadas alterações como obesidade, hipertensão, hiperandrogenismo, hipercortisolismo e resistência insulínica em crianças e adolescentes.<sup>2</sup> Em função dessas alterações, sugere-se ter como objetivo, durante o seguimento de crianças e adolescentes com HAC, além do crescimento e desenvolvimento normais, o reconhecimento de distúrbios metabólicos que podem ocorrer já na infância tardia.<sup>3</sup>

Nas últimas décadas, vários estudos têm demonstrado que disfunções metabólicas podem estar associadas a alterações de adipocinas, secretadas pelo tecido adiposo. Dentre elas, citam-se a adiponectina e leptina, as quais participam da regulação da homeostase energética e da patogênese do processo aterosclerótico.<sup>4,5</sup>

O processo de aterosclerose começa na infância e se desenvolve de forma imperceptível por muitas décadas antes que as complicações vasculares ocorram na vida adulta. A Espessura Mediointimal da Carótida (EMIC) é um exame não invasivo, com resultados altamente reprodutíveis e valores normais conhecidos. É associado ao risco de eventos cardiovasculares, sendo considerado um preditor independente para risco cardiovascular futuro.

Este método é utilizado como um marcador de aterosclerose subclínica, contribuindo para a identificação mais efetiva de pacientes vulneráveis, os quais se beneficiarão de intervenção preventiva rigorosa.<sup>6,7</sup>

Uma revisão de estudos observacionais sobre avaliação da EMIC em diversas doenças em crianças demonstrou que esta foi significativamente aumentada, sugerindo danos vasculares precoces na população pediátrica com

aumento do risco futuro para doenças vasculares.<sup>8</sup> Jarvisalo e cols.<sup>6</sup>, na avaliação de 88 crianças (idade média: 11±2 anos) com hipercolesterolemia e diabetes em relação aos controles saudáveis, definiram arbitrariamente como anormais os valores da EMIC que excederam o percentil 95 dos controles (EMIC>0,475mm). No entanto, Jourdan e cols.<sup>9</sup> avaliaram a EMIC de artérias carótidas e femorais em 247 crianças e adolescentes saudáveis na faixa etária de 10 a 20 anos e observaram que os valores medianos da EMIC aumentaram levemente com a idade, quase linearmente de 0,38 a 0,40 mm, sugerindo diferenças sutis em relação à idade nessa faixa etária. À parte do discreto aumento relacionado com a idade e estatura, a EMIC foi positivamente correlacionada com Índice de Massa Corpórea (IMC) e pressão sistólica.

Em 2007, foi publicado um estudo que mostrou aumento da EMIC em pacientes adultos com HAC, sugerindo risco cardiovascular aumentado nessa população.<sup>10</sup> Considerando que o dano vascular já pode ser observado precocemente, é interessante avaliar se existem alterações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas indicativas de maior risco cardiovascular já na população pediátrica e de jovens com deficiência da enzima 21-hidroxilase.

## **População e métodos**

Em um estudo transversal foram avaliados 40 pacientes com deficiência da enzima 21-hidroxilase, acompanhados na Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Foram incluídos todos os pacientes na faixa etária de 5 a 20 anos, com a Forma Clássica – Perdedora de Sal (PS) ou Virilizante Simples (VS), que concordaram em participar. Todos os indivíduos e/ou responsáveis após serem informados sobre a pesquisa, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão foram: histórico de outra patologia crônica além deficiência da enzima 21-Hidroxilase e uso regular de outra medicação além de glicocorticoide ou mineralocorticoide. O grupo controle foi composto por alunos,

pareados por sexo e idade, de uma escola pública localizada em Belo Horizonte. Os indivíduos do grupo controle não tinham histórico de doença crônica ou de uso contínuo de nenhum tipo de medicação e não apresentavam sobrepeso ou obesidade, de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>11</sup>

Os pacientes e controles foram submetidos à avaliação clínica com atenção especial para aferição de índices antropométricos, níveis pressóricos e avaliação puberal. O peso (kg) foi mensurado em balança eletrônica marca Filizola®, com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg, estando os pacientes descalços e com roupas apropriadas para exame clínico. A estatura foi aferida em estadiômetro fixo, com capacidade máxima de 2,2 m e 0,1 cm de precisão.<sup>12</sup>

O cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC) foi realizado por meio da divisão do peso em kg pela altura em m<sup>2</sup>. O programa WHO AnthroPlus versão 1.0.4.<sup>13</sup> foi utilizado para conversão da altura em escore z Altura/Idade, para o cálculo do IMC e conversão em escore z IMC/Idade. Os resultados foram analisados de acordo com os critérios da OMS.<sup>11</sup>

Na aferição da circunferência da cintura, foi considerado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca,<sup>12</sup> sendo utilizada fita métrica inelástica, com precisão milimétrica. A partir da circunferência de cintura, foi calculada a razão cintura/altura, sendo considerado o valor de 0,50 como ponto de corte para avaliação de obesidade abdominal.<sup>14</sup>

Os níveis pressóricos foram aferidos com os indivíduos em decúbito dorsal, com esfigmomanômetro padrão, marca *Tycos* e braçadeiras apropriadas, de acordo com *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*.<sup>15</sup> A avaliação do estágio puberal foi realizada segundo os critérios de Tanner.<sup>16,17</sup> Para análise, os indivíduos foram agrupados da seguinte forma: 1. pré-púbere (Tanner 1), 2. puberdade inicial (Tanner 2 e 3), 3. puberdade tardia (Tanner 4 e 5).

A coleta de amostra de sangue foi realizada antes das 8h30min, após jejum de 12 horas, no Laboratório Central do Hospital das Clínicas – UFMG. As dosagens de glicose, colesterol total e frações, triglicérides, sódio e potássio, foram realizadas por meio do Método Colorimétrico e Potenciométrico (*VITROS®5,1 FS Chemistry System - Buckinghamshire–UK*) logo após centrifugação. Parte do material foi centrifugado e armazenado a -20°C para as dosagens de insulina, testosterona, androstenediona, e cortisol, realizadas pelo método de quimioluminescência

(IMMULITE® 1000 Immunoassay System-Los Angeles-EUA), e para dosagem de 17OH-Progesterona (17-OHP), realizada pelo método de radioimunoensaio (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Los Angeles-USA). Amostras foram centrifugadas e mantidas a -80°C para as dosagens de leptina e adiponectina, sendo utilizados os Kits: Leptina Humana Dual Range – ELISA – EIA, marca Linco, modelo ezhl80sk, e Adiponectina Humana ELISA – EIA, marca Linco, modelo ezhadp61k. A resistência à insulina foi avaliada por meio do índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) de acordo com a fórmula:  $\text{Insulina jejum}(\mu\text{U/ml}) \times \text{Glicose Jejum}(\text{mmol/l})/22,5$ .<sup>18</sup>

A ultrassonografia com Doppler foi realizada para avaliação das medidas de espessura e das características Dopplerfluxométricas das artérias carótidas. Os exames foram feitos em equipamento Toshiba Xario, modelo SSA-660A, equipado com transdutor linear de alta resolução, multifrequencial, ajustado para 12 MHz. A documentação fotográfica do modo B, colorida e da Dopplervelocimetria foi realizada no programa de aquisição de imagens “Image Explorer 3,1 for Windows”. Todos os exames foram realizados pela mesma ultrassonografista, que desconhecia se os pacientes pertenciam aos grupos caso ou controle.

Para realização dos exames ultrassonográficos foram seguidas as recomendações do *Mannheim EMIC Consensus*<sup>19</sup> e do *Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-media Thickness Task Force*.<sup>20</sup>

Todos os pacientes permaneceram em repouso durante os dez minutos anteriores ao exame. Em seguida, foram avaliados em posição supina, com o pescoço levemente estendido e inclinado a 45 graus. Foram avaliadas as artérias carótidas (direita e esquerda) comuns, internas e externas. Os ajustes de ganhos e da escala de cinzas foram realizados no equipamento para obter melhor qualidade da imagem, com o foco principal na parede posterior das artérias.

Cortes longitudinais e transversais das artérias carótidas comuns, dos bulbos e das carótidas internas e externas, foram obtidos para avaliações ultrassonográficas combinadas utilizando modo B e Color Doppler. A análise foi realizada com especial atenção para a identificação da EMIC e distinção de placas focais ateroscleróticas. Foram medidos os calibres máximos dessas artérias e a EMIC das artérias carótidas comuns. A EMIC é definida como a distância entre as duas linhas hiperecoides que representam as interfaces lúmen/íntima e

média/adventícia da parede arterial. As mensurações foram realizadas na parede posterior, mais distante do transdutor, manualmente e com o método calíper. Três medidas da EMIC das artérias carótida comum direita e esquerda foram obtidas no trecho de 15 mm abaixo do bulbo, livre de placas focais, onde o padrão de linhas duplas da EMIC pode ser claramente observado de forma a possibilitar a análise dos valores médios de cada artéria.

Foi realizado o estudo do fluxo sanguíneo a cores com o Doppler das artérias carótidas comuns, direita e esquerda para pesquisa de sinais de obstrução, com os mesmos critérios de posicionamento do paciente descritos para o modo B. O transdutor foi deslizado suavemente sobre a pele para evitar compressão dos vasos. Foi utilizada uma programação técnica protocolada no equipamento para exame de estruturas superficiais, específica para carótidas, incluindo a padronização da escala de velocidade, filtragem, ganho da cor, filtro de parede e persistência. A análise espectral desses vasos foi feita com ângulo de insonação menor ou igual a 60°, e os ajustes do equipamento foram os mesmos empregados para a análise qualitativa, acrescentando a padronização do volume da amostra.

### **Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada utilizando-se o *software Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 19.0, e o programa EPI INFO, versão 6.04.

A análise descritiva contemplou a determinação de frequências, médias e desvio-padrão, para variáveis paramétricas, e medianas, valores mínimos e máximos para variáveis não paramétricas. Utilizou-se o teste t de Student para comparação de médias, testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para comparação de medianas, e o teste Qui-Quadrado ou exato de Fisher para comparação de proporções entre os grupos.

Foram realizadas correlações de Pearson para variáveis paramétricas e de Spearman para as não paramétricas. O teste t de Student pareado foi utilizado para avaliar a variação interobservador referente aos resultados das médias das EMIC.

Em todos os testes, considerou-se 5% ( $p < 0,05$ ) como nível de significância.

## Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG sob o parecer nº ETIC 302/08.

## Resultados

Foram avaliados 40 pacientes com deficiência da enzima 21-hidroxilase e 73 controles com mediana de idade, respectivamente de 14,1 anos (5,11-20,1) e 14,9 anos (7,61-20,06). Entre os pacientes 80% (n=32) eram do sexo feminino e 80% (n=32) estavam no estágio puberal Tanner 4 e 5. Não houve diferença significativa em relação ao grupo controle para as variáveis idade ( $p=0,453$ ), gênero ( $p=0,308$ ) e estágio puberal ( $p=0,785$ ). Vinte e nove pacientes apresentavam a forma perdedora de sal. O diagnóstico foi comprovado através da avaliação clínica e laboratorial e 72,5% tinham diagnóstico genético confirmado. Todas as 32 pacientes apresentaram genitália ambígua ao nascimento. A idade dos pacientes ao início do acompanhamento no serviço, variou entre 0 e 120 meses. A dose média de glicocorticoide usada no tratamento dos pacientes era de  $14,6 \pm 3,6$  mg/m<sup>2</sup>/d de hidrocortisona. Os pacientes perdedores de sal recebiam acetato de fludrocortisona, na dose de 0,05 mg (n=8) e na dose de 0,10 mg (n=17); 4 não estavam em uso do mineralocorticoide.

As concentrações plasmáticas dos esteroides e androgênios foram significativamente maiores no grupo de estudo em relação ao grupo controle: 17-OHprogesterona: 43,10ng/dL e 0,94ng/dL ( $p<0,0001$ ), Androstenediona 5,86 ng/ml e 1,72 ng/ml ( $p=0,001$ ). As concentrações de cortisol foram significativamente menores nos pacientes comparados aos controles: 5,26 mg/dl e 10,55 mg/dl, respectivamente ( $p=0,0001$ ).

As características antropométricas e metabólicas dos indivíduos avaliados são apresentadas na Tabela 1.

TABELA 1

Características gerais de crianças e jovens com HAC e controles saudáveis.

Variável (média±DP)	Casos (n=40)	Controles (n=73)	p
Escore z IMC/Idade*	0,30±0,90	-0,53±0,85	<0,001
Relação CC/A**	0,44(0,38-0,57)	0,41(0,36-0,55)	<0,001
Pressão Sistólica (mmHg)	112±12	107±10	0,009
Pressão Diastólica (mmHg)	74,00±9,00	70±8,00	0,005
Glicose (mg/dl)	75,00±8,00	81,00±6,00	<0,001
Insulina (µIU/ml)**†	3,90(2,00-21,00)	4,84(2,00-16,30)	0,322
HOMA †	3,53±0,38	3,72±0,31	0,016
Triglicérides (mg/dl)**	75,00 (25,00-194,00)	68,00(33,00-224,00)	0,931
Colesterol Total (mg/dl)	155,00±34,00	161,00±33,00	0,316
Colesterol HDL (mg/dl)	47±12,3	51,9±11,1	0,046
Colesterol LDL (mg/dl)	92,00±31,00	94,00±26,00	0,745

\*Casos (n=34) – Controles (n=72) Controles (n=32) †Controles (n=32)

\*\* Mediana (mínimo-máximo). CC/A: Relação Circunferência Cintura/Altura

HOMA: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade.

O escore z IMC/Idade foi significativamente maior nos pacientes.

Dez pacientes (25%) apresentaram sobrepeso (escore z IMC/Idade > 1) e nenhum era obeso. Quando se excluíram os pacientes com sobrepeso, o escore z IMC/Idade permaneceu maior entre os pacientes. Os resultados foram, respectivamente, para pacientes e controles,  $-0,12 \pm 0,71$  e  $-0,53 \pm 0,85$  ( $p=0,029$ ). Não houve diferença significativa entre os valores de circunferência de cintura dos pacientes e controles. A relação circunferência cintura/altura se mostrou significativamente maior nos pacientes ( $p<0,001$ ), porém a diferença não se manteve quando aqueles com sobrepeso foram excluídos para essa análise ( $p=0,067$ ). Entre os 40 pacientes, apenas 4 apresentaram valores maiores que 0,5, sendo que o valor máximo foi 0,57.

Os níveis pressóricos foram significativamente maiores nos pacientes, em relação aos controles. Após a exclusão daqueles com sobrepeso, os níveis pressóricos permaneceram significativamente maiores,  $p=0,0186$  para pressão sistólica e  $p=0,0095$  para pressão diastólica. Entre os pacientes não houve diferença

nos níveis pressóricos entre os perdedores de sal e aqueles com a forma virilizante simples.

Não houve diferença significativa entre os parâmetros metabólicos dos 2 grupos, exceto para os valores de glicose e HOMA, que se mostraram mais elevados no grupo controle.

Nos pacientes e em um subgrupo de controles pareados por sexo e idade foi realizada a avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas e as dosagens de leptina e adiponectina.

O teste t de Student pareado foi utilizado para a comparação das médias das EMIC avaliadas por dois observadores independentes e não foram constatadas diferenças significativas para a carótida direita ( $p=0,39$ ) ou para a carótida esquerda ( $p=0,12$ ).

A ultrassonografia das artérias carótidas foi realizada em 38 pacientes e 22 controles pareados e os resultados mostram a EMIC significativamente maior entre o grupo total e aqueles sem sobrepeso, conforme demonstrado na tabela 2.

TABELA 2

Espessura Mediointimal das Carótidas em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis.

Variável(média±DP)	Casos (n=38)	Casos S/SP (n=29)	Controles (n=22)	p
EMI CD	0,47±0,05	-	0,42±0,09	0,0240
		0,47±0,05	0,42±0,09	0,0168
EMI CE	0,48±0,04	-	0,41±0,10	0,0003
		0,48±0,04	0,41±0,10	0,0005

EMI: Espessura Mediointimal; CD: Carótida Direita; CE: Carótida Esquerda; SP: Sobrepeso

No estudo do fluxo sanguíneo com Doppler das artérias carótidas, todos os participantes avaliados apresentaram ausência de sinais de obstrução ao fluxo sanguíneo, mantendo padrão laminar e velocidades normais.

Os resultados da EMIC não apresentaram associação com as variáveis que foram significativamente diferentes entre o grupo caso e controle: escore z IMC/Idade, níveis pressóricos e androstenediona, assim como os parâmetros:

colesterol total e frações, triglicerídeos, HOMA. Não foi demonstrada associação entre a EMIC e a dose de glicocorticoide utilizada pelos pacientes.

Os resultados das avaliações da EMIC foram analisados em relação ao gênero. A EMIC no sexo feminino foi significativamente maior no grupo caso em relação ao controle, o que não ocorreu no sexo masculino, conforme apresentado na tabela 3.

TABELA 3

Espessura Mediointimal das Carótidas em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis de acordo com o gênero

Variável	Grupos	n	Média ± dp	p
EMI CD FEM	Casos	31	0,50 ± 0,07	0,0021
	Controles	14	0,42 ± 0,07	
EMI CE FEM	Casos	31	0,50 ± 0,06	0,0006
	Controles	14	0,42 ± 0,08	
EMI CD MASC	Casos	7	0,47 ± 0,07	0,6121
	Controles	8	0,45 ± 0,05	
EMI CE MASC	Casos	7	0,51 ± 0,06	0,1515
	Controles	8	0,45 ± 0,09	

EMI: Espessura Mediointimal; CD: Carótida Direita; CE: Carótida Esquerda

Neste mesmo subgrupo foram analisados de forma separada o escore z IMC/Idade e os níveis pressóricos que se mostraram significativamente maiores no subgrupo total e sem sobrepeso em relação aos controles, conforme apresentado na tabela 4.

TABELA 4

Escore z IMC/Idade e níveis pressóricos em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis.

Variável (média±DP)	Casos (n=40)	Casos S/ SP (n=30)	Controles (n=32)	p
Escore z	0,30±0,90	-	-0,58±0,89	0,0003
IMC/Idade	-	0,12±0,71	-0,58±0,89	0,0482
Pressão	112±12	-	103±8	0,0005
Sistólica	-	112±12	103±8	0,0012
Pressão	74±9	-	67±7	0,0003
Diastólica	-	74±10	67±7	0,0012

SP: Sobrepeso.

O escore z IMC/Idade e os níveis pressóricos foram significativamente maiores entre as pacientes do sexo feminino em relação aos controles, enquanto as diferenças não foram significativas no sexo masculino.

As análises referentes às medidas da EMIC, escore z IMC/Idade, níveis pressóricos mantiveram-se significativas mesmo quando se excluiu das análises 4 pacientes com a forma perdedora de sal que não estavam em uso do mineralocorticoide.

As concentrações plasmáticas de leptina e adiponectina foram similares entre os grupos, conforme mostrado na tabela 5.

TABELA 5

Concentrações plasmáticas de Adiponectina e Leptina em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis.

Variável(média±DP)	Casos (n=40)	Casos s/ SP(n=30)	Controles (n=32)	p
Adiponectina	40,34±17,99	-	45,17±16,57	0,25
Adiponectina	-	41,62±18,82	45,17±16,57	0,44
Leptina	1,94(0,00-25,87)	-	4,21(0,00-43,26)	0,37
Leptina	-	1,38(0,00-25,87)	4,21(0,00-43,26)	0,37

SP:Sobrepeso.

## Discussão

Têm sido relatados aumento na incidência de obesidade, hipertensão, hiperinsulinismo, hiperleptinemia, além de hiperandrogenismo e hipercortisolismo intermitente em pacientes com HAC. Essas alterações poderiam predispor à disfunção endotelial e doença cardiovascular aterosclerótica na vida adulta.<sup>21</sup>

Pacientes jovens com HAC, neste estudo, apresentaram maior escore z IMC/idade, maiores níveis pressóricos e maior EMIC em relação aos controles. Essa diferença permaneceu significativa para todas as variáveis, mesmo após a exclusão dos pacientes com sobrepeso.

O maior escore z IMC/Idade em relação ao grupo controle sinaliza tendência ao excesso de peso nesse grupo de pacientes, o que é corroborado por dados na literatura.<sup>2,22</sup>

A obesidade infantil e na adolescência é um importante fator de risco precoce para morbidade e mortalidade no adulto. Frequentemente persiste até a vida adulta, cerca de 80% das crianças obesas se tornam adultos obesos.<sup>23</sup>

Em avaliação prospectiva de 22 pacientes com HAC, foi encontrado aumento do escore z IMC/Idade aos 5 e aos 10 anos de idade em relação à idade de 1 ano. Não houve alteração significativa no score z Altura/Idade. Esses resultados sugerem riscos para evolução de diabetes, hipertensão e doença cardiovascular nesse grupo.<sup>24</sup> Vökl e cols.<sup>22</sup> em estudo transversal, avaliaram 89 pacientes entre 0,2 e 17,9 anos ( $8,9 \pm 4,6$  anos) e registraram escore z IMC ( $0,88 \pm 1,3$ ) significativamente maior em relação à média, sendo que 16,8% apresentaram obesidade. Este achado não é, no entanto, consensual.

Cameron e cols.<sup>25</sup> na avaliação do IMC em 21 pacientes (8-32 anos) não encontraram diferença significativa no IMC em relação à média ( $p=0,13$ ) ou ao grupo controle ( $p=0,87$ ). William e cols.<sup>26</sup> também mostraram escore z IMC/Idade similar entre os pacientes com HAC e o grupo controle.

A relação CC/A mostrou-se maior nos pacientes em relação aos controles no presente estudo. Porém, quando foram excluídos aqueles com sobrepeso, os resultados foram similares entre os grupos, não sugerindo, portanto obesidade abdominal.

Os resultados desse estudo também mostraram uma tendência a maiores níveis pressóricos dos pacientes em relação aos controles, o que é relatado na

literatura. Não encontramos relação com o escore z IMC/Idade, ao contrário de Roche e cols.<sup>27</sup>, que monitorizaram a pressão arterial (24 horas) de 38 crianças com HAC - forma perdedora de sal. Os resultados desse estudo mostraram 58% com aumento da pressão sistólica e 24%, da pressão diastólica, ambos os casos relacionados ao aumento do IMC. Völkl e cols.<sup>28</sup>, em estudo semelhante, demonstraram aumento nos níveis tensionais em 55 pacientes de 5 a 19 anos com HAC, positivamente correlacionados com o IMC e pregas cutâneas. Já Silva e cols.<sup>29</sup> não encontraram associação entre HAC e hipertensão em 11 pacientes jovens.

O tecido adiposo tem sido considerado metabolicamente ativo e secreta fatores inflamatórios chamados de adipocinas, os quais podem ter efeitos diretos ou indiretos na lesão endotelial.<sup>21</sup> A avaliação da leptina na HAC tem mostrado resultados conflitantes. Charmandari e cols.<sup>4</sup> demonstraram maiores níveis séricos de leptina em pacientes com HAC em relação aos controles. Essas alterações foram associadas às diferenças na função adrenomedular, concentração de andrógenos e exposição a glicocorticóides. Völkl e cols.<sup>30</sup> não encontraram diferenças relativas à leptina entre 51 pacientes com HAC e controles (idade média: 11,8 anos). Völkl e cols.<sup>31</sup> mostraram aumento das concentrações de adiponectina em pacientes jovens com HAC, mas sugerem a necessidade de mais estudos a longo prazo.

No presente estudo, os parâmetros metabólicos foram similares entre os grupos, assim como as concentrações plasmáticas de leptina e adiponectina e insulina. Não foram encontrados indicativos de resistência à insulina, ao contrário de outros estudos.<sup>21,32</sup>

A EMIC, além de significativamente maior nos pacientes, também foi significativamente maior no sexo feminino em relação aos controles, o que não ocorreu no sexo masculino.

As medidas da EMIC podem descrever com acurácia o processo de alterações devido à aterosclerose, como uma variável contínua durante a vida, tendo como vantagens ser um método barato, não invasivo, com resultados altamente reprodutíveis. É um método validado para avaliar o risco de aterosclerose e doença vascular em adultos, devido às possibilidades de ser utilizado em indivíduos saudáveis ou naqueles pertencentes a grupos de risco.<sup>7,33</sup>

Em estudo publicado em 1994, Pauciullo e cols.<sup>34</sup> demonstraram que, em crianças maiores de 6 anos, a hipercolesterolemia estava associada com alterações detectáveis na espessura mediointimal da carótida comum. No estudo de Bogalusa,

quando foram avaliados pacientes de forma seriada da infância até se tornarem adultos jovens, com tempo de acompanhamento entre 14 e 23,3 anos, os níveis de colesterol LDL e o IMC foram significantes fatores de risco para o aumento de EMIC na vida adulta.<sup>35</sup> O estudo “Cardiovascular Risk in Young Finns” demonstrou que fatores de risco na infância são associados com aumento da EMIC independente de fatores presentes na vida adulta.<sup>36</sup>

Já foi relatada em adolescentes a relação entre obesidade, aumento da pressão arterial e maior EMIC, possivelmente indicando um início precoce de hipertensão relacionada à obesidade e às alterações estruturais da artéria carótida.<sup>37,38</sup> Em crianças pré-púberes, antes e após um ano de programa de intervenção para perda de peso, as obesas apresentavam maior EMIC em relação aos controles, com redução significativa associada à perda de peso, sugerindo a reversibilidade de alterações ateroscleróticas iniciais.<sup>39</sup>

Outras condições foram associadas ao aumento da EMIC. Em avaliação de 201 crianças heterozigotas para hipercolesterolemia familiar e 80 irmãos não afetados (idade 8 a 18 anos), a EMIC foi significativamente maior nos heterozigotos ( $p=0,002$ ), com um significativo aumento especialmente a partir de 12 anos.<sup>40</sup> Em pacientes com Diabetes *Mellitus* Tipo 1, também tem sido demonstrado o aumento da EMIC, sugerindo que a disfunção endotelial nesse grupo de crianças possa predispor ao desenvolvimento precoce de aterosclerose.<sup>41</sup>

Em trabalho de revisão de 67 estudos observacionais, foi avaliado o aumento da EMIC na infância. Foi relatado em 22/26 aumento da EMIC em crianças e adolescentes obesos comparados com grupo controle, 8/14 em pacientes com Diabetes *Mellitus* Tipo 1, 10/11 naqueles com dislipidemia, 7/8 em pacientes com hipertensão, 8/8 em pacientes com insuficiência renal crônica. A conclusão é que, a despeito da heterogeneidade dos métodos da avaliação ultrassonográfica, a EMIC foi significativamente aumentada em 55 dos 67 estudos avaliados, sugerindo danos vasculares precoces na população pediátrica com aumento do risco futuro para doenças vasculares. Portanto, esses trabalhos sugerem que o início da aterosclerose ocorra ainda na infância, assim como é possível um diagnóstico precoce através da avaliação da EMIC na infância e adolescência em diversas patologias crônicas.<sup>8</sup>

Sartorato e cols.<sup>10</sup> avaliaram a EMIC em 19 adultos com HAC em relação a um grupo controle com IMC similar ao dos pacientes. A EMIC foi significativamente

maior nos pacientes em relação ao grupo controle, implicando a necessidade de acompanhamento quanto ao risco cardiovascular em pacientes com HAC. Nas principais bases de dados foi encontrado um estudo onde foram avaliados 14 pacientes na faixa etária de 9 a 20 anos em relação a um grupo controle de indivíduos saudáveis e outro com obesidade (escore Z IMC/Idade 1,5-3,3). Os autores observaram disfunção vascular na artéria braquial dos pacientes em relação aos controles saudáveis, porém sem diferenças na EMIC.<sup>42</sup>

No presente estudo, os resultados iniciais são similares aos achados em adultos. A diferença significativa na EMIC observada entre os pacientes com HAC, mesmo após a exclusão daqueles com sobrepeso, e os controles sugere possível aumento do risco cardiovascular nessa população, demonstrado também por maior escore z IMC/Idade e maiores níveis pressóricos em relação aos controles. Não foi possível demonstrar associações entre a EMIC e outras variáveis estudadas, especialmente, escore z IMC/Idade, concentrações de leptina, adiponectina, andrógenos, ou dose de glicocorticoide utilizada. Mas deve ser considerado que as alterações encontradas já são, por si só, fatores independentes de risco cardiovascular.

O tratamento das crianças com HAC busca o equilíbrio entre o hiperandrogenismo endógeno e o hipercortisolismo iatrogênico, porém as limitações para a terapia incluem: inabilidade em replicar a produção fisiológica do cortisol; hiperresponsividade da adrenal ao ACTH; dificuldade em suprimir a secreção de ACTH pela hipófise; resistência à terapia de substituição, visto que o aumento das concentrações de andrógenos e precursores de esteroides competem com o glicocorticoide e mineralocorticoides administrados pelos mesmos receptores. Essas limitações implicam uma estreita janela terapêutica onde seja possível alcançar o tratamento ideal em pacientes com HAC.<sup>43</sup>

Quando se estuda as consequências do uso terapêutico de glicocorticoides em doenças crônicas, a avaliação se torna difícil em virtude de fatores inerentes à doença estarem associados com aqueles resultantes do uso da medicação. Mas já se começa a questionar a associação entre o uso de glicocorticoides em baixas doses e o risco cardiovascular. Em pacientes com artrite reumatoide, que fazem uso de baixas doses de corticosteroides, demonstrou-se uma tendência ao aumento no risco de eventos cardiovasculares maiores, que deverá ser confirmada por estudos futuros.<sup>44</sup> A impossibilidade de mimetizar a secreção fisiológica do cortisol em

pacientes com HAC por meio da terapêutica atual leva fatalmente a períodos de hipercortisolismo, que poderiam ser implicados nesses achados.

A hidrocortisona e a dexametasona *in vitro* alteram a degradação de LDL e a internalização em fibroblastos e macrófagos, respectivamente, os quais são importantes para a formação da placa aterosclerótica, podendo ter como consequência efeitos aterogênicos. A ação antiinflamatória dos glicocorticoides poderia ser benéfica na prevenção da aterosclerose, porém ela seria mascarada pela presença de hipertensão, aumento da intolerância à glicose e indução à dislipidemia em tratamento a longo prazo.<sup>45</sup>

Em trabalho de revisão, Anagnostis e cols.<sup>46</sup>, discutindo o papel do cortisol na patogenia da síndrome metabólica, identificaram alterações comuns à Síndrome de Cushing: redistribuição do tecido adiposo da periferia para regiões do tronco e vísceras; aumento dos níveis de cortisol associados com aumento da resistência à insulina; hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em pacientes com obesidade visceral; dislipidemia e hiperglicemia. A hipertensão associada ao aumento do cortisol poderia ter como possível mecanismo a redução na produção do óxido nítrico (NO), um vasodilatador.<sup>47</sup>

Por outro lado, a relação entre obesidade e hiperandrogenismo vem sendo estabelecida. Na avaliação de adolescentes obesas (n=160), as concentrações de testosterona foram relacionadas aos componentes da síndrome metabólica independentemente do grau de sobrepeso e resistência à insulina. No subgrupo (n=71) em que se avaliou a EMIC, houve correlação direta com as concentrações de testosterona. Esse dado torna relevante a importância do hiperandrogenismo no aumento da EMIC e, conseqüentemente, do risco cardiovascular.<sup>48</sup>

No presente estudo, demonstramos maior EMIC, maior escore z IMC/Idade e níveis pressóricos em pacientes do sexo feminino em relação aos controles. Uma possível explicação para o achado de maior EMIC poderia estar relacionada ao hiperandrogenismo, que é característico na HAC.

Concluimos que os achados no presente estudo de maior EMIC, maior escore z IMC/Idade e maiores níveis pressóricos podem significar aumento do risco cardiovascular em pacientes com HAC.

Essas alterações significativas encontradas, principalmente o aumento da EMIC em pacientes jovens com HAC, precisam ser confirmadas em outros estudos,

e melhor esclarecidas quanto a sua fisiopatologia e podem representar um fator importante no manejo desses pacientes.

### Referências Bibliográficas

1. Bachelot A, Chaktoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. Hormonal treatment of congenital adrenal hiperplasya due 21-hydroxylase deficiency. *Ann Endocrinol.* 2007;68:274-80.
2. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen Grinten HL, Tack JC, Hermust ARMM. Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? *Clin Endocrinol.* 2010;73:137-46.
3. Hughes, leuan A. Congenital Adrenal Hyperplasia: Transitional Care. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:860-6.
4. Charmandari E, Weise M, Bornstein SB, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2114-20.
5. Poyrazoglu S, Gunöz H, Darendeliler F. Serum Leptin Levels in Patients with 21-Hydroxylase Deficiency Before and After Treatment. *Turk J Pediatr.* 2003;45:33-8.
6. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ et al. Increased aortic intima-media thickness a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation.* 2001;104:2943-7.
7. Hurst RT, Ng DWC, Kendall C, Khanderia BK. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc. Echocardiogr.* 2007;20:907-14.
8. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. Increased Intima-Media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr.* 2011;70:719-29.
9. Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens.* 2005;23:1707-15.
10. Sartorato P, Zulian E, Benedini S, Mariniello B, Schiavi F, Bilora F. et al. Cardiovascular Risk Factors and Ultrasound Evaluation of Intima-Media Thickness at Common Carotids, Carotid Bulbs, and Femoral and Abdominal

Aorta Arteries in Paciente with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1015-8.

11. World Health Organization. Who Reference 2007 Growth reference 5 - 19 years. BMI for age. [acesso em 12 de agosto de 2011]. Disponível em: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)
12. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452.
13. World Health Organization. AnthroPlus for personal computers manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. 2009. [acesso em 12 de agosto de 2011]. Disponível em <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
14. C Li, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among us children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118:e1390-8.
15. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555-76.
16. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
17. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
19. Touboul PJ, Hennorici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching of the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conference, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:75-80.
20. Stein HJ, Korcaz Ce, Hurst RT, Loon E, Kendall CB, Mohler ER et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:93-111.
21. Charmandari E, Chrousos GP. Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:37-53.

22. Völkl TMK, Simm D, Beier C, Dörr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 2006;117:e98-105.
23. Cali AMG, Caprio S. Obesity in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:S31–6.
24. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CGD. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Chil*. 1998;78:261-3.
25. Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, Ebeling PR, Warne GL, Wark JD. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2238-43.
26. Williams RM, Deeb A, Ong KK, Bich W, Murgatroyd PR, Hughes IA et al. Insulin sensitivity and body composition in children with classical and nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol*. 2010;72:155-60.
27. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, Hindmarsh. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia ( 21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clin Endocrinol*. 2003;59:589-96.
28. Völkl TMK, Simm D, Dötsch J, Rascher W, Dörr HG. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2003;91:4888-95.
29. Silva KSH, Kanumakala S, Brown JJ, Jones CL, Warne GL. 24-hour Ambulatory blood pressure profile in patients with congenital adrenal hyperplasia - a preliminary report. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:1089-95.
30. Völkl TMK, Simm D, Korner A, Rascher W, Kiess W, Kratzch J et al. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol*. 2009;160:239-47.
31. Völkl TMK, Simm D, Körner A, Kiess W, Kratzsch J, Dörr HG. Adiponectin levels are high in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr*. 2009;98:885-91.
32. Schnaider-Rezek GS, Marini SHVL, Baptista MTM, Júnior GG, Morcillo AM, Mello MP. Metabolic evaluation of young women with congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55:646-52.
33. Groot E, Hovingh K, Wiergman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:33-8.
34. Pauciuolo P, Iannuzzi A, Sartorio R, Irace C, Covetti G, Constanzo AD, Paolo Rubba. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1994;14:1075-9.

35. Shengxu L, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. *JAMA*. 2003;290:2271-6.
36. Juonala M, Viikari JSA, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Hutri-kähönen N et al. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur Heart J*. 2010;31:1745-51.
37. Stabolli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulo N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr*. 2005;147:651-6.
38. Lim SM, Kim HC, Lee HS, Lee JY, Suh M, Ahn SV. Association between blood pressure and carotid intima-media thickness. *J Pediatr*. 2009;154:667-71.
39. Wunsch R, Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics*. 2006;6:2334-40.
40. Wiegman A, Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet*. 2004;363:369-70.
41. Jarvisalo MJ, Maria Raitakari, Jyri O. Toikka, Anne Putto-Laurila, Riikka Rontu et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004;109:1750-5.
42. Harrington J, Peña AS, Gent R, Hirte C, Couper J. Adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency have vascular dysfunction. *Clin Endocrinol*. 2011 Dec 6. "Accepted Article"; doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04309.x.
43. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Classic Congenital hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:77-82.
44. Ruysse-Witrand A, Fautrel B, Saraux a, Le Loët X, Pham T. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78:23-30.
45. Strohmayer EA, Krakoff L. Glucocorticoids and cardiovascular risk factors. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011;40:409-17.
46. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The pathogenic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2692-701.
47. Ong SLH, Whitworth JA. How do glucocorticoids cause hypertension: role of nitric oxide deficiency, oxidative stress, and eicosanoids. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011;40:393-407.

48. Sousa G, Brodoswki C, Kleber M, Wunsch R, Reinehr. Association between androgens, intima-media thickness and the metabolic syndrome in obese adolescent girls. *Clin Endocrinol.* 2010;72:770-4.

## **RESULTADOS**

### **5.2 ARTIGO 2: PERFIL NUTRICIONAL DE JOVENS E CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE.**

## 5.2 ARTIGO 2: PERFIL NUTRICIONAL DE JOVENS E CRIANÇAS COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE.

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é caracterizada por defeitos enzimáticos na via esteroidogênica, que leva a biossíntese de cortisol, aldosterona e andrógenos. A deficiência da enzima 21-hidroxilase é a forma mais comum de HAC, ocorrendo em 90-95% casos. Caracteriza-se pela deficiência de cortisol, com ou sem deficiência de aldosterona e excesso de andrógenos, e tem prevalência em torno de 1:15000 nascidos vivos. O tratamento na infância é realizado com glicocorticoides em doses suficientes para repor a necessidade de cortisol e suprimir a secreção excessiva de andrógenos. O mineralocorticoide (fludrocortisona) é utilizado quando há deficiência de aldosterona, ou seja, na forma perdedora de sal.<sup>1,2</sup>

O controle da HAC é um complexo equilíbrio entre o hiperandrogenismo endógeno e o hipercortisolismo exógeno, não tendo sido ainda atingido o tratamento ideal.<sup>1</sup> A terapêutica a longo prazo com glicocorticoides, associada ao aumento de andrógenos, pode levar a efeitos indesejáveis em pacientes com HAC: risco de sobrepeso e obesidade, hipertensão arterial e comprometimento na estatura final.<sup>3,4,5</sup>

Vários estudos têm chamado a atenção para o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) em pacientes com HAC. O aumento do escore z IMC/Idade foi demonstrado em pacientes acompanhados longitudinalmente, sem aumento significativo no escore z Altura/Idade.<sup>6</sup> Em 89 pacientes com idade de  $8,9 \pm 4,6$  anos, foi identificado escore z IMC/Idade médio significativamente maior em relação à média da população, sendo que 16,2% eram obesos. Os autores concluíram que crianças e adolescentes com HAC têm maior risco de obesidade.<sup>7</sup>

Por outro lado, Cameron e cols.<sup>8</sup> não encontraram diferenças significativas na avaliação do IMC de 21 pacientes com idade entre 8 e 32 anos, comparados a grupo controle pareado por idade e sexo ou em relação à média da população.

Outras alterações metabólicas, em parte relacionadas a insuficiência adrenomedular nesse grupo de pacientes também vêm sendo descritas: deficiência de catecolaminas levando a resistência à insulina e hiperinsulinemia; hipertensão devido ao bloqueio das ações de vasodilatação da insulina com conseqüente aumento do tônus vascular e níveis pressóricos.<sup>9,10</sup>

Resultados controversos têm sido apresentados também em relação à composição corporal de crianças com HAC. Alguns autores observaram aumento do escore z IMC/Idade e maior massa gorda avaliada pela bioimpedância, com ou sem diferenças entre as dobras cutâneas.<sup>11,12,13</sup>

O objetivo desse estudo foi realizar avaliação clínica e nutricional de pacientes jovens com deficiência da enzima 21-hidroxilase e compará-los a um grupo controle saudável.

## **Metodologia**

Trata-se de um estudo transversal com pacientes com deficiência da enzima 21-Hidroxilase, forma clássica (perdedora de sal ou virilizante simples) em acompanhamento regular na Divisão de Endocrinologia Pediátrica e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM), em Belo Horizonte, Minas Gerais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFGM (COEP-UFGM). Os pacientes e/ou responsáveis após serem informados sobre a pesquisa, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram incluídos todos os pacientes na faixa etária de 5 a 20 anos, com a Forma Clássica – Perdedora de Sal (PS) ou Virilizante Simples (VS), que concordaram em participar.

Os critérios de exclusão foram: histórico de outra patologia crônica além da deficiência da enzima 21-Hidroxilase e uso regular de outra medicação além da reposição de glicocorticoide e mineralocorticoide. O grupo controle foi composto por alunos, pareados por sexo e idade, de uma escola pública, localizada em Belo Horizonte. Os indivíduos do grupo controle não tinham histórico de doença crônica ou de uso contínuo de nenhum tipo de medicação e não apresentavam sobrepeso ou obesidade, de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>14</sup>

Os pacientes e os indivíduos do grupo controle, assim como os responsáveis, foram orientados previamente sobre a realização da pesquisa por meio de contato telefônico. Nesse mesmo telefonema, os participantes do estudo receberam

orientações sobre o preparo para a realização da impedância bioelétrica, de acordo com Heyward e Wagner.<sup>15</sup>

O consumo alimentar foi investigado por meio de anamnese alimentar e de dois recordatórios alimentares de 24 horas (R24hs), realizados em dias diferentes, sendo um deles referente ao final de semana.<sup>16</sup> Os pais ou responsáveis auxiliaram as crianças e os adolescentes nas respostas referentes ao consumo alimentar, quando necessário.

Os pacientes e controles foram submetidos à avaliação clínica com atenção especial para aferição de níveis pressóricos, índices antropométricos, avaliação da composição corporal e avaliação puberal.

A avaliação antropométrica incluiu aferição da estatura, peso corporal, circunferência de cintura e braço, conforme técnicas preconizadas.<sup>17</sup> A estatura foi aferida utilizando-se estadiômetro de parede, com capacidade máxima de 2,2 m e 0,1 cm de precisão. O peso foi mensurado em balança eletrônica da marca Filizola<sup>®</sup>, com capacidade de 150 kg e precisão de 100 g, estando os indivíduos descalços e com roupas apropriadas para exame clínico. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado pelo peso (kg) dividido pela altura (m) ao quadrado e transformado em escore z IMC/Idade para análise entre os grupos. Para avaliação do escore z IMC/idade foram utilizados os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>14</sup>

Para aferição da circunferência da cintura, foi considerado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, sendo utilizada fita métrica inelástica, com precisão milimétrica.<sup>17</sup> A partir da circunferência de cintura, foi calculada a razão cintura/altura, sendo considerado o valor de 0,50 como ponto de corte para avaliação de obesidade abdominal e risco para doenças cardiovasculares.<sup>18</sup>

A composição corporal foi avaliada utilizando-se a impedância bioelétrica (BIA). A BIA foi realizada com pletismógrafo da marca Biodynamics<sup>®</sup> (BIA 310e) de acordo com as especificações descritas por Sardinha e cols.<sup>19</sup> Foi aferida a dobra cutânea tricipital (DCT) com adipômetro da marca Cescorf<sup>®</sup>, de acordo com as técnicas descritas por Lohman e cols.<sup>20</sup> Todas as medidas foram realizadas em triplicata, sendo registrado o valor médio.

A área muscular do braço (AMB) foi calculada a partir do perímetro braquial e da dobra cutânea tricipital, segundo as fórmulas propostas por Frisancho.<sup>21</sup>

Os níveis pressóricos foram aferidos com os indivíduos em decúbito dorsal, com esfigmomanômetro padrão marca *Tycos* e braçadeiras apropriadas, de acordo

com o preconizado pelo *The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*.<sup>22</sup>

O estadiamento puberal das crianças e adolescentes foi realizado de acordo com os critérios de Tanner.<sup>23,24</sup> Para análise, os indivíduos foram agrupados da seguinte forma: 1.Pré-púbere (Tanner 1), 2.Puberdade Inicial (Tanner 2 e 3), 3.Puberdade tardia (Tanner 4 e 5).

### **Análise de dados**

A análise estatística foi realizada utilizando-se o *software Statistical Package for the Social Sciences for Windows* versão 19.0 e o programa EPI INFO, versão 6.04.

As variáveis foram testadas quanto à sua normalidade pelo teste Kolmogorov-Smirnov, obtendo-se variáveis paramétricas e não paramétricas.

A análise descritiva contemplou a determinação de frequências, médias e desvio-padrão, para variáveis paramétricas, e medianas e valores mínimos e máximos, para variáveis não paramétricas. Utilizou-se o teste t de Student e Análise de Variância para comparação de médias, testes de Mann-Whitney para comparação de medianas, e teste Qui-Quadrado para comparação de proporções entre os grupos.

Foram realizadas correlações de Pearson para variáveis paramétricas e de Spearman para as não paramétricas.

Em todos os testes, considerou-se 5% ( $p < 0,05$ ), como nível de significância.

O programa WHO AnthroPlus versão 1.0.4. foi utilizado para conversão da altura em escore z Altura/Idade, para o cálculo do IMC e conversão em escore z IMC/Idade.<sup>25</sup>

Para a análise dos dados dietéticos utilizou-se o *software Dietwin*<sup>®</sup> Profissional 2006.

### **Resultados**

Foram avaliados 40 pacientes com deficiência da Enzima 21-Hidroxilase, forma clássica, sendo que vinte e nove (72,5%) apresentavam a forma perdedora de sal e 80% eram do sexo feminino. O grupo controle foi composto por 73 indivíduos.

A mediana de idade dos pacientes foi 14,07 anos (5,11- 20,1) e a dos controles 14,5 anos (7,61-20,06), sendo que 80% (n=32) dos pacientes estavam no estágio puberal Tanner 4 e 5. Não houve diferença significativa em relação ao grupo controle para as variáveis gênero (p=0,308), idade (p=0,453) e estágio puberal (p=0,785). A idade dos pacientes ao início do acompanhamento no serviço variou de 0 a 120 meses.

A dose média de glicocorticoide usada no tratamento dos pacientes foi de  $14,6 \pm 3,6$  mg/m<sup>2</sup>/dia de hidrocortisona. Os pacientes perdedores de sal recebiam acetato de fludrocortisona, na dose de 0,05 mg (n=8) e na dose de 0,10 mg (n=17); 4 não estavam em uso do mineralocorticoide.

Dos 40 pacientes avaliados, aqueles com idade superior a 19 anos (n=6) apresentaram IMC adequado (18,5-24,9). Entre os outros 34, 25% (n=10) apresentaram sobrepeso (escore z IMC/idade  $\geq 1,0$ ). As comparações de dados antropométricos em relação ao grupo controle foram realizadas após a exclusão dos 10 pacientes com sobrepeso (n=30). Para as análises referentes ao escore Z Altura/Idade e escore Z IMC/Idade foram excluídos os 6 pacientes e um indivíduo do grupo controle acima de 19 anos, devido à impossibilidade de comparação com o restante do grupo.

As características antropométricas, de composição corporal e níveis pressóricos dos pacientes e controles estão apresentadas na tabela 1.

TABELA 1

Características antropométricas, de composição corporal e níveis pressóricos em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis.

Variável (média ± DP)	Grupo		p
	HAC (n=30)	Controle(n=73)	
Escore zAltura/Idade*	-0,53 (±1,48)	0,16 (±1,01)	0,041
Escore zIMC/Idade*	-0,12(±0,71)	-0,53(±0,85)	0,029
Pressão Sistólica(mmHg)	112 (±12)	107(±10)	0,0186
Pressão Diastólica(mmHg)	74(±10)	70(±8)	0,0095
CC (cm)	65,41 (±7,56)	65,90 (±7,55)	0,783
CC/A	0,43 (±0,03)	0,41 (±0,04)	0,067
CB (cm)	23,04 (±3,82)	23,07 (±3,16)	0,971
AMB <sup>(†)</sup>	30,61 (11,62-50,09)	26,11(12,84-61,23)	0,083
Massa gorda (%)	20,32(±10,70)	17,54(±7,58)	0,145
Massa magra(%)	79,66(±10,70)	82,87(±7,58)	0,092

\* Casos (n=24) Controles (n=72)

CC:Circunferência de Cintura; CC/A:Relação Circunferência de Cintura/Altura; CB: Circunferência do Braço; AMB: Área Muscular do Braço.

†Mediana (mínimo – máximo).

Os pacientes apresentaram escore z Altura/Idade significativamente menor em relação aos controles. Houve predomínio de baixa estatura (escore z Altura/Idade <2) nos pacientes (17,6%), em relação aos controles (2,8%), com diferença significativa entre os grupos (p=0,013). O escore z IMC/Idade foi significativamente maior nos pacientes.

As medidas da circunferência de cintura, a relação circunferência cintura/altura, assim como a AMB não apresentaram diferença significativa entre os grupos. A composição corporal foi similar entre os pacientes e os controles.

O consumo médio de macro e micronutrientes, óleo, açúcar e sal são apresentados na tabela 2.

TABELA 2

Consumo médio diário de macro e micronutrientes, óleo, açúcar e sal, em jovens e crianças com HAC e controles saudáveis.

Variável	Grupo		p
	HAC (n=40)	Controles (n=73)	
Calorias (kcal)	2198,23 ( $\pm$ 816,50)	2048,01 ( $\pm$ 679,53)	0,302
Carboidrato (%)	52,29 ( $\pm$ 9,26)	51,93 ( $\pm$ 7,41)	0,823
Fibras (g)	20,31 (5,76 – 108,37)	18,55 (5,48-52,47)	0,134
Proteína (%)	12,66 (7,53 – 41,65)	14,78 (7,56 – 35,05)	0,075
Lipídeos (%)	32,53 ( $\pm$ 9,11)	32,51 ( $\pm$ 7,48)	0,989
Sódio (g)	4,44 ( $\pm$ 1,62)	3,33 ( $\pm$ 1,62)	0,001
Potássio (g)	1,94 (0,62 – 6,42)	2,47(0,59-5,56)	0,006
Óleo (ml)*	600,00(0,00 – 1575,00)	450,00 (100,00 – 1800,00)	0,199
Açúcar (g)*	2000 (0 – 7000)	1180 (0 – 4000)	0,000
Sal (g)*	200,00 (83,00 – 667,00)	126,00 (28,00 – 667,00)	0,004

Média( $\pm$ desvio padrão);Mediana (mínimo – máximo).\* Disponibilidade de consumo mensal

O consumo calórico de macronutrientes e óleo, assim como o consumo de colesterol, ácidos graxos saturados, ácidos graxos poliinsaturados, ácidos graxos monoinsaturados, cálcio, ferro e vitamina D não foi diferente entre os grupos.

A disponibilidade de sal e açúcar foi maior entre os pacientes com HAC, assim como o consumo de sódio, enquanto o consumo de potássio foi maior no grupo controle.

A disponibilidade de sal para consumo no domicílio e o consumo de sódio que foi maior nos pacientes com HAC, não apresentou diferença significativa entre perdedores e não perdedores de sal ( $p=0,852$  e  $p=0,73$ ). Quando foram excluídos da análise 4 pacientes com a forma perdedora de sal que não estavam em uso do mineralocorticoide, tanto a disponibilidade de sal para consumo quanto o consumo diário de sódio permaneceram significativamente maiores nos pacientes em relação ao grupo controle.

Não houve associação entre o consumo de calorias, carboidratos, proteínas, lípides, ácidos graxos saturados, ácidos graxos monoinsaturados, ácidos graxos poliinsaturados e a composição corporal dos pacientes.

## Discussão

O comprometimento na estatura final em pacientes com HAC tem sido demonstrado na maioria dos estudos.<sup>5</sup> O escore z Altura/Idade dos pacientes foi menor em relação aos controles, sugerindo comprometimento estatural. Em crianças e adolescentes, o tratamento da HAC continua sendo um desafio em relação ao alcance da estatura final adequada, mesmo com o uso dos glicocorticoides nas doses recomendadas (10-15 mg/m<sup>2</sup>/d), como ocorreu no grupo avaliado.<sup>26,27</sup>

Há uma estreita faixa de variação para administração diária da dose de glicocorticoide, entre a reposição fisiológica e a dose excessiva. Além disso, as alterações no crescimento e no ganho de peso estão relacionadas também às outras dificuldades inerentes à doença e ao tratamento: hipercortisolismo e hiperandrogenismo periódicos. Na faixa etária pediátrica, o tratamento é realizado, na maioria das vezes, com a hidrocortisona oral, que tem pico de concentração plasmática dentro de 1 a 2 horas após a ingestão, sendo eliminada em torno de 5 a 8 horas depois. Entre as tomadas, os pacientes estão sujeitos a picos de hipercortisolismo associados com a medicação, após cada administração e a períodos de hipocortisolismo, que desencadeiam estímulo do córtex adrenal pelo ACTH, levando ao aumento da produção de andrógenos.<sup>9</sup>

Os efeitos supressivos dos glicocorticoides associados à fusão precoce das epífises induzida pelos níveis elevados de andrógenos podem reduzir o potencial de crescimento e a estatura final.<sup>26</sup> Metanálise publicada em 2010 sugere que a estatura final dos pacientes com HAC seria em média 1,38 DP abaixo da população normal.<sup>5</sup>

Mais recentemente, a tendência à obesidade e ao sobrepeso vem sendo relatada em vários estudos.<sup>6,7,28</sup>

O escore z IMC/Idade dos pacientes foi maior em relação aos controles saudáveis, corroborando dados da literatura.<sup>4,6,7</sup> O percentual de pacientes com sobrepeso (25%) foi maior do que vem sendo relatado em estudos epidemiológicos no Brasil. A prevalência de sobrepeso na população brasileira aumentou de 3,7% para 21,7% e de 7,6% para 19,4% na faixa etária de 10 a 19 anos para sexos masculino e feminino respectivamente, entre os anos 1974-1975 e 2008-2009.<sup>29</sup> É possível que os pacientes com HAC apresentem a tendência geral de aumento de

peso da população nessa faixa etária, mas não é possível excluir que essa seja uma característica desse grupo de pacientes, considerando a diferença em relação ao grupo controle.

O valor abaixo de 0,5 encontrado para a relação CC/A na população estudada não sugere aumento da adiposidade abdominal conforme estudos realizados com crianças e adolescentes.<sup>30,31</sup>

Mas o achado de maior escore z IMC/Idade também não seria explicado nesse estudo por maior aporte nutricional, já que a ingestão calórica foi similar entre os grupos, assim como a composição corporal.

Existem poucos relatos de avaliação da composição corporal em crianças e jovens com HAC, com resultados distintos do presente estudo. Gonçalves e cols.<sup>12</sup> na avaliação de 16 pacientes do sexo feminino (8 a 18 anos) observaram maiores valores de escore z IMC/Idade e massa gorda, e menores de massa magra, em relação aos controles, achados também presentes na avaliação de crianças.<sup>11,13</sup> Isguven e cols.<sup>13</sup> encontraram maiores valores de escore z IMC e das dobras cutâneas na avaliação de 17 crianças com HAC, (1,6 a 10,5 anos), resultado corroborado por Santos e cols.<sup>11</sup> na avaliação de pacientes com faixa etária semelhante. A dificuldade na padronização das medidas de composição corporal e/ou outros fatores relacionados à doença e ao tratamento poderiam ser considerados para explicar esse achado.

Por outro lado o consumo médio diário de sódio foi significativamente maior nos pacientes, estando além da ingestão adequada recomendada: 1,2 g/d entre 4 e 8 anos e 1,5 g/d a partir de 9 anos.<sup>32</sup> O aumento da necessidade de sal já foi observado em estudo de pacientes com a forma perdedora de sal com controle inadequado e seria uma resposta adaptativa mediada pelo sistema renina-angiotensina.<sup>33</sup> A deficiência na síntese de aldosterona, embora aparente somente em pacientes com a forma perdedora de sal, tem sido demonstrada em algum grau em todas as formas da deficiência da enzima 21-hidroxilase.<sup>34</sup>

O achado de maior consumo de sódio na população estudada sugere que todos os pacientes com a forma clássica da HAC podem apresentar maior necessidade desse nutriente.

Em estudo recente o consumo de sal foi associado a diferentes padrões genéticos.<sup>35</sup> A redução do consumo de sal é uma das estratégias entre as mudanças de estilo de vida para redução da pressão arterial.<sup>36</sup> Em 2005, as Diretrizes

Alimentares nos EUA recomendavam ingestão de sódio de 2,3 g/dia para adultos; porém, com a previsão de ocorrência de hipertensão em 90% da população a recomendação recente foi reduzida para 1,5 g/d, conforme assessoria científica da *Dietary Guidelines Committee* em 2010.<sup>37</sup>

Níveis pressóricos aumentados vêm sendo encontrados em pacientes com HAC,<sup>38,39</sup> como também foi observado no presente grupo.

A relação do aumento dos níveis pressóricos com o uso de glicocorticoides já foi estabelecida<sup>40</sup> e é possível que a etiologia em pacientes com HAC seja multifatorial.

Adicionalmente maior consumo de potássio foi observado no grupo controle. Os pacientes tiveram um consumo médio inferior à ingestão adequada recomendada (4,5g/d entre 9 e 13 anos e 4,7g/d entre 14 e 70 anos).<sup>32</sup>

Em estudo de metanálise sobre os efeitos da ingestão de potássio na pressão arterial concluiu-se que a baixa ingestão de potássio pode ter um importante papel na hipertensão arterial, e foi considerado que o aumento da ingestão de potássio poderia ser considerada uma medida preventiva e para tratamento da hipertensão arterial.<sup>41</sup>

Larsson e cols.<sup>42</sup> em metanálise publicada em 2011 sobre a ingestão dietética de potássio e o risco de acidente vascular cerebral (AVC), concluíram que a ingestão de potássio é inversamente associada ao risco de AVC. O provável mecanismo para a redução do risco de AVC estaria ligado à supressão de radicais livres secundária à maior ingestão de potássio, além de efeito protetor para a disfunção endotelial.

Os achados do presente estudo de maior ingestão de sódio e menor ingestão de potássio no grupo com HAC, em concentrações inadequadas às recomendações dietéticas para a população, poderiam sugerir uma somatória de fatores contribuindo para níveis pressóricos mais elevados nos pacientes.

Não foram encontradas, nas principais bases de dados pesquisadas, estudos de consumo alimentar em pacientes com HAC. O achado de maior disponibilidade de açúcar para consumo no presente estudo não está esclarecido. A ocorrência de insuficiência adrenomedular é também relatada em pacientes com HAC e poderia levar a alterações metabólicas consequente à deficiência de adrenalina: hiperinsulinismo, aumento do tônus vascular e aumento dos níveis pressóricos.<sup>9,10</sup> Diminuição da reserva adrenomedular e prejuízo nas alterações glicêmicas

induzidas pelo exercício foram observados em pacientes com HAC submetidos a exercícios de alta intensidade.<sup>43</sup> O risco de ocorrência de hipoglicemia e/ou diminuição da resistência durante o estresse físico a longo prazo nesses pacientes, por deficiência de epinefrina e/ou cortisol, necessita ser investigada, segundo os autores. A possibilidade de associação entre o aumento do consumo de açúcar e a insuficiência adrenomedular poderia ser uma especulação.

Concluimos que os pacientes estudados com a forma clássica da HAC apresentaram alterações antropométricas, pressóricas e do perfil alimentar: menor escore z altura/Idade, maior escore z IMC/Idade, maiores níveis pressóricos, maior consumo de sódio e menor consumo de potássio em relação a uma população sadia, adicionando informações ao que já vem sendo relatado em pacientes com a deficiência da enzima 21- hidroxilase.

É possível, portanto, que mudanças dietéticas para prevenção ou como tratamento, associadas à terapêutica medicamentosa possam contribuir para a redução dos efeitos metabólicos indesejáveis em pacientes com HAC.

Esses resultados necessitam confirmação em outros estudos.

## Referências Bibliográficas

1. Bachelot A, Chaktoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. Hormonal treatment of congenital adrenal hiperplasya due 21-hydroxylase deficiency. *Ann Endocrinol.* 2007;68:274-80.
2. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2005;2125-36.
3. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009;38:699-718.
4. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen Grinten HL, Tack JC, Hermust ARMM. Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in paediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? *Clin Endocrinol.* 2010;73:137-46.
5. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB et al. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4161-72.

6. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CGD. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Chil.* 1998;78:261-3.
7. Völkl TMK, Simm D, Beier C, Dörr H. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics.* 2006;117:e98-105.
8. Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, Ebeling PR, Warne GL, Wark JD. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2238-43.
9. Charmandari E, Chrousos GP. Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia. *Ann. N.Y. Acad.* 2006;1083:37-53.
10. Ambroziak U, Bednarczuk T, Ginalska-Malinowska M, Malunowicz EM, Grzechocinska B, Kaminski P et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency - management in adults. *Endokrinol Pol.* 2010; 61:142-55.
11. Santos CTM, Lemos-Marini SH, Baptista MTM, Guerra-Júnior G, Mello MPM, Paulino MFVM e cols. Normalização da estatura e excesso de adiposidade corporal em crianças com a forma perdedora de sal da deficiência da 21-hidroxilase. *J Pediatr.* 2011;87:263-8.
12. Gonçalves EM, Lemos-Marini SH, Mello MP, Baldin AD, Carvalho WRG, Farias ES, et al. Composição corporal em mulheres com deficiência da 21-hidroxilase: comparação dos métodos antropométricos e de impedância bioelétrica em relação a um grupo controle. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54:274-81.
13. Isguven P, Arslanoglu I, Mesutoglu N, Yildiz M, Erguven M. Bioelectrical impedance analysis of body fatness in childhood congenital adrenal hyperplasia and its metabolic correlates. *Eur J Pediatr.* 2008;167:1263-8.
14. World Health Organization. Who Reference 2007 Growth reference 5 - 19 years. BMI for age. [acesso em 12 de agosto de 2011]. Disponível em: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)
15. Heyward VH, Wagner D. Applied body composition assessment. Champaign: Human Kinetics; 2004. 268p.
16. Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. Inquéritos alimentares métodos e bases científicos. Barueri:Manole;2005. 334p.
17. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.

18. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among us children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:e1390-8.
19. Sardinha LB, Lohman TG, Teixeira PJ, Guedes DP, Going SB. Comparison of air displacement plethysmography with dual-energy X-ray absorptiometry and 3 field methods for estimating body composition in middle-aged men. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:786-93.
20. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Books; 1988. 90p.
21. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: The University of Michigan Press; 1990. 189p.
22. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114:555-76.
23. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
24. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
25. World Health Organization. AnthroPlus for personal computers manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. 2009. [acesso em 12 de agosto de 2011]. Disponível em: <http://www.who.int/growthref/tools>
26. Longui CA, Kochi C, Calliari LE, Modkovski MBR, Soares M, Alves EF et al. Near-final height in patients with congenital adrenal hyperplasia treated with combined therapy using GH and GnRHa. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55:661-4.
27. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4133-60.
28. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson P, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K et al. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:110-6.
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares. 2008-2009 despesas, rendimentos e condições de vida. [acesso em 12 de agosto de 2011]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008\\_2009/POFpublicacao.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009/POFpublicacao.pdf).

30. Sant'ana MSL, Priore SE, Franceschini SC. Métodos de avaliação da composição corporal em crianças. *Rev Paul Pediatr.* 2009;27:315-21.
31. Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among us children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118:e-1390-8.
32. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, D.C.: The National Academy Press, 2004. [acesso em 12 Agosto de 2011]. Disponível em: <<http://www.nap.edu>>.
33. Kochli A, Tenenbaum-Rakover Y, Leshem M. Increased salt appetite in patients with congenital adrenal hyperplasia 21-hydroxylase deficiency. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R1673-81.
34. Nimkam S, Lin-Su K, Berglind N, Wilsom RC, New MI. Aldosterone-to-Renin Ratio as a Marker for Disease Severity in 21-Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;92:137-42.
35. Hayes JE, Sullivan BS, Duffy VB. Explaining variability in sodium intake through oral sensory phenotype, salt sensation and liking. *Physiol Behav.* 2010;100:369-80.
36. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J.* 2011;32:3081-7.
37. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR et al. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke a call to action from the american heart association. *Circulation.* 2011;123:1138-43.
38. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, Hindmarsh PC. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia ( 21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clin Endocrinol.* 2003;59:589-96.
39. Völkl TMK, Simm D, Dötsch J, Rascher W, Dörr HG. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;91:4888-95.
40. Ong SLH, Whitworth JA. How do glucocorticoids cause hypertension: role of nitric oxide deficiency, oxidative stress, and eicosanoids. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2011;40:393-407.
41. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follman D et al. Effects of oral potassium on blood pressure meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA.* 1997;277:1624-32.

42. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary potassium intake and risk of stroke a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Stroke*. 2011;42:2746-50.
43. Weise M, Mehlinger SL, Drinkard B, Rawson E, Charmandari E, Hiroi M et al. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:591-7.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta pesquisa, foi avaliado um grupo de pacientes com HAC em relação a um grupo controle objetivando ter uma visão ampla de possíveis fatores que pudessem levar ao risco de doença cardiovascular, os quais têm sido estudados de forma segmentada nessa população.

Os resultados mostraram maior EMIC em relação ao grupo controle, o que é considerado um fator de risco independente para doença cardiovascular. Em relação ao maior escore z IMC/Idade e níveis pressóricos, os resultados estão coerentes com a literatura.

A composição corporal e os parâmetros bioquímicos foram similares entre os grupos, sugerindo que os pacientes avaliados não apresentam aumento de massa gorda, obesidade abdominal, dislipidemia ou resistência à insulina.

Não encontramos nas principais bases de dados estudos sobre o consumo alimentar nessa população. Sabe-se que a avaliação do consumo alimentar através de qualquer método poderá apresentar limitações, mas é uma ferramenta importante para avaliar a relação entre dieta e doenças crônicas não transmissíveis.

O consumo calórico não mostrou diferenças significativas entre os grupos. O maior consumo de sódio, independente da forma de HAC, sugere uma maior necessidade de sal, visto que os pacientes tiveram uma maior disponibilidade de sal no domicílio quando comparado aos controles. Os achados de maior consumo de sódio, menor consumo de potássio em relação ao grupo controle, associados ao uso contínuo de glicocorticoides poderiam contribuir para os maiores níveis pressóricos encontrados.

As adipocinas têm sido consideradas importantes na patogênese do processo aterosclerótico. A ausência de diferenças nas dosagens de leptina está de acordo com alguns resultados na literatura, visto que os achados têm sido contraditórios. Os estudos têm sugerido que o hiperinsulinismo e a administração de glicocorticoides aumentariam os níveis circulantes de leptina, enquanto os andrógenos teriam efeito contrário. Entre os pacientes estudados, não demonstramos hiperinsulinismo, mas eles podem apresentar tanto hipercortisolismo exógeno como hiperandrogenismo endógeno, o que torna difícil fazer inferências sobre os possíveis achados relacionados aos níveis de leptina nessa população.

De acordo com pesquisas nas principais bases de dados, este é o segundo estudo em que é avaliada a adiponectina em pacientes com HAC na faixa etária de 5 a 20 anos. Diversamente do outro estudo realizado, não foram demonstradas diferenças significativas entre pacientes e controles. De acordo com a literatura, o excesso de glicocorticoides ou andrógenos estaria associados com a redução nos níveis da adiponectina. Portanto, assim como para a leptina, em função da alternância entre hipocortisolismo e hiperandrogenismo endógenos com períodos de hipercortisolismo exógeno, permanece a mesma dificuldade em se fazer inferências referentes à adiponectina nessa população.

Considerando que a medida da Espessura Mediointimal da Carótida é um preditor independente para risco cardiovascular, maior EMIC em relação à uma população saudável sugere maior risco cardiovascular

Existem dados na literatura que relacionam o aumento da EMIC em meninas adolescentes e obesas, com o aumento de andrógenos, sugerindo maior risco cardiovascular nessa população.

Nas pacientes com HAC, a concentração de andrógenos pode ser superior à encontrada em pacientes obesas. A maior EMIC no sexo feminino em relação aos controles, o que não ocorreu entre os meninos, poderia sugerir associação entre a EMIC nessa população e o hiperandrogenismo endógeno na HAC; este não foi porém um achado desse estudo.

Em conclusão, demonstrou-se maior EMIC, que é um fator de risco independente para doença cardiovascular, associado ao maior escore z IMC/Idade e maiores níveis pressóricos em pacientes jovens com HAC em relação a um grupo controle. Os pacientes apresentaram maior consumo de sódio e menor consumo de potássio. Esses achados apontam para a necessidade da realização de outros estudos, com maior número de pacientes e seguimento longitudinal, para confirmação desses resultados encontrados e avaliação a longo prazo de possíveis mudanças dietéticas, com o objetivo final de prevenir complicações cardiovasculares em jovens com HAC.

## 7 ANEXOS E APÊNDICES

### ANEXO A: APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 302/08

Interessado(a): **Profa. Ivani Novato Silva**  
Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina - UFMG

#### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de setembro de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Perfil metabólico em crianças e adolescentes com deficiência da enzima 21-Hidroxilase e possíveis implicações clínicas**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral**  
Coordenadora do COEP-UFMG

## ANEXO B – AUTORIZAÇÃO DA DIRETORA DO INSTITUTO DE EDUCAÇÃO DE MINAS GERAIS PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA COM OS ALUNOS DA INSTITUIÇÃO

Belo Horizonte, 04 de fevereiro de 2009.

Exma Diretora do Instituto de Educação de Minas Gerais  
Sra. Marília Sarti

Gostaríamos de apresentar-lhe o projeto de pesquisa – nível doutorado – Ciências da Saúde da Criança e Adolescente – Faculdade de Medicina – UFMG - Perfil Metabólico em Crianças e Adolescentes com Deficiência da Enzima 21-hidroxilase e Possíveis Implicações Clínicas e solicitar a sua autorização para a coleta de dados entre os alunos desta escola.

Após apresentação do projeto aos pais e alunos será solicitado o consentimento e a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos alunos e respectivos pais ou responsáveis, para que então, possamos iniciar as avaliações clínicas, laboratoriais e de imagem.

A faixa etária a ser avaliada será entre 7 e 20 anos, com o número total de 50 alunos.

Desde já agradecemos por sua atenção,

Atenciosamente,



Prof.ª. Dra. Ivani Novato Silva  
Coordenadora

Tânia Maria Barreto Rodrigues

Tânia Maria Barreto Rodrigues

Doutoranda

Telefone para contato (33)32715144 – (33)91979268

Email: tmbrodrigues@hotmail.com

Angela, Zelia, Quiteria  
e Helbe

Autorizei a doutoranda

Tânia a fazer um traba

lho de pesquisa no

IEMG.

Atenciosamente

Marília Sarti

16/03/09

Marília Sarti  
Diretora do IEMG - MASP 263764-3  
Reg. nº 89877 - DEEM/IMG  
Ato nº 159/03 de 27-05-03 S.E.F.

## APÊNDICE A – TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### 1) Informações aos pacientes menores de 12 anos e aos respectivos pais ou responsáveis

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a hiperplasia supra-renal congênita.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas médicas que demonstram que pacientes com esta doença, a hiperplasia supra-renal congênita, podem apresentar aumento de peso, pressão alta e alterações como aumento do colesterol e triglicérides, com conseqüentes complicações para o coração.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de saber melhor sobre o aparecimento dessas alterações e se elas já estão presentes em você. Se você concordar em participar, será realizada uma consulta médica e um exame de sangue no laboratório; será coletada, uma única vez, a mesma quantidade de sangue que é retirada nos exames que você está habituado a fazer, um total de 10,5 ml de sangue. Poderá ocorrer pequeno sangramento ou dor no local onde for coletado o sangue. Será realizado também um exame de ultra-sonografia na região do pescoço, para avaliação da medida de um vaso sanguíneo localizado nesta região, a artéria carótida, que não causa dor. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

O diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrasonográficos, permite a tomada de medidas de prevenção quanto a possíveis complicações para o coração. Se alguma alteração for constatada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle.

Os exames de laboratório e o ultrassom serão realizados no mesmo dia da sua consulta médica de rotina. Se for necessário realizar exames em dia diferente da sua consulta, será providenciada ajuda de custo para o seu transporte e do responsável por você.

Não haverá previsão de pagamento ou vantagens para os participantes da pesquisa.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção e o tratamento a que você já está acostumado(a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará nenhum problema.

#### **B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.**

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, coleta de sangue para realização dos exames laboratoriais e ultra-sonografia da região do pescoço.

Declaro ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, a qualquer momento, sem prejuízo para o meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultra-sonográfico.

#### **Assinaturas:**

Paciente: \_\_\_\_\_

Pai: \_\_\_\_\_

Mãe: \_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008.

Pesquisadoras responsáveis :

Dra Ivani Novato Silva – Tel: (31) 34099773

Dra Tânia Maria Barreto Rodrigues

Telefax: (33) 32715144 – Disponível para ligações a cobrar

Ambulatório São Vicente – UFMG – Tel: (31) 34099566

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901 - Telefax: (31) 34094592

## 2) Informações aos pacientes menores entre 12 e 18 anos

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a hiperplasia supra-renal congênita.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas médicas que demonstram que pacientes com esta doença, a hiperplasia supra-renal congênita, podem apresentar aumento de peso, pressão alta e alterações como aumento do colesterol e triglicérides, com conseqüentes complicações para o coração.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de saber melhor sobre o aparecimento dessas alterações e se elas já estão presentes em você. Se você concordar em participar, será realizada uma consulta médica e um exame de sangue no laboratório; será coletada, uma única vez, a mesma quantidade de sangue que é retirada nos exames que você está habituado a fazer, um total de 10,5 ml de sangue. Poderá ocorrer pequeno sangramento ou dor no local onde for coletado o sangue. Será realizado também um exame de ultra-sonografia na região do pescoço, para avaliação da medida de um vaso sanguíneo localizado nesta região, a artéria carótida, que não causa dor. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

O diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultra-sonográficos, permite a tomada de medidas de prevenção quanto a possíveis complicações para o coração. Se alguma alteração for constatada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle.

Os exames de laboratório e o ultrassom serão realizados no mesmo dia da sua consulta médica de rotina. Se for necessário realizar exames em dia diferente da sua consulta, será providenciada ajuda de custo para o seu transporte e do responsável por você.

Não haverá previsão de pagamento ou vantagens para os participantes da pesquisa.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção e o tratamento a que você já está acostumado(a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará nenhum problema.

### **B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.**

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, coleta de sangue para realização dos exames laboratoriais e ultra-sonografia da região do pescoço.

Declaro ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, a qualquer momento, sem prejuízo para o meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultra-sonográfico.

### **Assinaturas:**

Paciente: \_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008.

Pesquisadoras responsáveis :

Dra Ivani Novato Silva – Tel: (31) 34099773

Dra Tânia Maria Barreto Rodrigues

Telefax: (33) 32715144 – Disponível para ligações a cobrar

Ambulatório São Vicente – UFMG – Tel: (31) 34099566

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901 - Telefax: (31) 34094592

### 3) Informações aos pacientes acima de 18 anos

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a hiperplasia supra-renal congênita.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas médicas que demonstram que pacientes com esta doença, a hiperplasia supra-renal congênita, podem apresentar aumento de peso, pressão alta e alterações como aumento do colesterol e triglicérides, com conseqüentes complicações para o coração.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de saber melhor sobre o aparecimento dessas alterações e se elas já estão presentes em você. Se você concordar em participar, será realizada uma consulta médica e um exame de sangue no laboratório; será coletada, uma única vez, a mesma quantidade de sangue que é retirada nos exames que você está habituado a fazer, um total de 10,5 ml de sangue. Poderá ocorrer pequeno sangramento ou dor no local onde for coletado o sangue. Será realizado também um exame de ultra-sonografia na região do pescoço, para avaliação da medida de um vaso sanguíneo localizado nesta região, a artéria carótida, que não causa dor. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

O diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultra-sonográficos, permite a tomada de medidas de prevenção quanto a possíveis complicações para o coração. Se alguma alteração for constatada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle.

Os exames de laboratório e o ultrassom serão realizados no mesmo dia da sua consulta médica de rotina. Se for necessário realizar exames em dia diferente da sua consulta, será providenciada ajuda de custo para o seu transporte e do seu acompanhante.

Não haverá previsão de pagamento ou vantagens para os participantes da pesquisa.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção e o tratamento a que você já está acostumado(a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará nenhum problema.

#### **B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.**

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, coleta de sangue para realização dos exames laboratoriais e ultra-sonografia da região do pescoço.

Declaro ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, a qualquer momento, sem prejuízo para o meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultra-sonográfico.

#### **Assinaturas:**

Paciente: \_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008.

Pesquisadoras responsáveis :

Dra Ivani Novato Silva – Tel: (31) 34099773

Dra Tânia Maria Barreto Rodrigues

Telefax: (33) 32715144 – Disponível para ligações a cobrar

Ambulatório São Vicente – UFMG – Tel: (31) 34099566

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG

CEP: 31270-901 - Telefax: (31) 34094592

#### 4) Informações aos pais ou responsáveis dos pacientes

Seu filho (a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a hiperplasia supra-renal congênita.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas médicas que demonstram que pacientes com esta doença, a hiperplasia supra-renal congênita, podem apresentar aumento de peso, pressão alta e alterações para o coração como aumento do colesterol e triglicérides, com conseqüentes complicações cardiovasculares.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de saber melhor sobre o aparecimento dessas alterações e se elas já estão presentes em seu(sua) filho(a). Se você concordar em participar, será realizada uma consulta médica e um exame de sangue no laboratório; será coletada, uma única vez, a mesma quantidade de sangue que é retirada nos exames que você está habituado a fazer, um total de 10,5 ml de sangue. Poderá ocorrer pequeno sangramento ou dor no local onde for coletado o sangue. Será realizado também um exame de ultra-sonografia na região do pescoço, para avaliação da medida de um vaso sanguíneo localizado nesta região, a artéria carótida, que não causa dor. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você e seu filho(a).

O diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos, permite a tomada de medidas de prevenção quanto a possíveis complicações para o coração. Se alguma alteração for constatada serão tomadas medidas necessárias para tratamento e controle de seu(sua) filho(a).

Os exames de laboratório e o ultrassom serão realizados no mesmo dia da sua consulta médica de rotina. Se for necessário realizar exames em dia diferente da sua consulta, será providenciada ajuda de custo para o seu transporte e do seu(sua) filho(a).

Não haverá previsão de pagamento ou vantagens para os participantes da pesquisa

Caso você ou seu(sua) filho(a) não queiram participar, continuarão a receber toda a atenção e o tratamento a que já estão acostumados(as). Seu filho será consultado sobre a participação nesta pesquisa e mesmo que o Sr.(Sra.) permita a sua inclusão, esta dependerá do consentimento dele (dela).

Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não causará nenhum problema para seu(sua) filho(a).

##### **B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.**

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue para realização dos exames laboratoriais e ultra-sonografia da região do pescoço.

Declaro ainda, concordar com a participação do meu(minha) filho(a) nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, a qualquer momento, sem prejuízo para o acompanhamento do meu(minha) filho(a) pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultra-sonográfico.

##### **Assinaturas:**

Pai: \_\_\_\_\_

Mãe: \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008.

Pesquisadoras responsáveis :

Dra Ivani Novato Silva – Tel: (31) 34099773

Dra Tânia Maria Barreto Rodrigues

Telefax: (33) 32715144 – Disponível para ligações a cobrar

Ambulatório São Vicente – UFMG – Tel: (31) 34099566

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG CEP: 31270-901 - Telefax: (31) 34094592

## 5) Informações aos pacientes sadios menores de 12 anos e aos respectivos pais ou responsáveis

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a hiperplasia supra-renal congênita.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas médicas que demonstram que pacientes com esta doença, a hiperplasia supra-renal congênita, podem apresentar aumento de peso, pressão alta e alterações como aumento do colesterol e triglicérides, com consequentes complicações para o coração.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de saber melhor sobre o aparecimento dessas alterações. É importante que sejam realizadas exames clínicos, laboratoriais e de ultrassom em pessoas saudáveis, para comparação com os pacientes portadores da hiperplasia supra-renal, com o objetivo de esclarecer se alterações encontradas são associadas com a doença. Se você concordar em participar, será realizada uma consulta médica e um exame de sangue no laboratório; será coletada, uma única vez, um total de 10,5 ml de sangue. Poderá ocorrer pequeno sangramento ou dor no local onde for coletado o sangue. Será realizado também um exame de ultra-sonografia na região do pescoço, para avaliação da medida de um vaso sanguíneo localizado nesta região, a artéria carótida, que não causa dor. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

Os exames de laboratório e o ultrassom serão realizados no mesmo dia da sua consulta médica. Se for necessário realizar exames em dia diferente da sua consulta, será providenciada ajuda de custo para o seu transporte e do responsável por você.

Os exames de laboratório e o ultrassom serão realizados no mesmo dia da sua consulta médica. Se for necessário realizar exames em dia diferente da sua consulta, será providenciada ajuda de custo para o seu transporte e do responsável por você.

O diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos, permite a tomada de medidas de prevenção quanto a possíveis complicações para o coração. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle.

Não haverá previsão de pagamento ou vantagens para os participantes da pesquisa.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção a que você já está acostumado(a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará nenhum problema.

### **B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.**

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, coleta de sangue para realização dos exames laboratoriais e ultra-sonografia da região do pescoço.

Declaro ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, a qualquer momento, sem prejuízo para o meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultra-sonográfico.

### **Assinaturas:**

Paciente: \_\_\_\_\_

Pai: \_\_\_\_\_

Mãe: \_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008.

Pesquisadoras responsáveis :

Dra Ivani Novato Silva – Tel: (31) 34099773

Dra Tânia Maria Barreto Rodrigues

Tel: (33) 32715144 – Disponível para ligações a cobrar

Ambulatório São Vicente – (UFMG) – Tel: (31)34090566

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901 - Telefax: (31) 34094592

## 6) Informações aos pacientes sadios entre 12 e 18 anos

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a hiperplasia supra-renal congênita.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas médicas que demonstram que pacientes com esta doença, a hiperplasia supra-renal congênita, podem apresentar aumento de peso, pressão alta e alterações como aumento do colesterol e triglicérides, com conseqüentes complicações para o coração.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de saber melhor sobre o aparecimento dessas alterações. É importante que sejam realizadas exames clínicos, laboratoriais e de ultrassom em pessoas sadias, para comparação com os pacientes portadores da hiperplasia supra-renal, com o objetivo de esclarecer se alterações encontradas são associadas com a doença. Se você concordar em participar, será realizada uma consulta médica e um exame de sangue no laboratório; será coletada, uma única vez, um total de 10,5 ml de sangue. Poderá ocorrer pequeno sangramento ou dor no local onde for coletado o sangue. Será realizado também um exame de ultra-sonografia na região do pescoço, para avaliação da medida de um vaso sanguíneo localizado nesta região, a artéria carótida, que não causa dor. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

Os exames de laboratório e o ultrassom serão realizados no mesmo dia da sua consulta médica. Se for necessário realizar exames em dia diferente da sua consulta, será providenciada ajuda de custo para o seu transporte e do responsável por você.

O diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos, permite a tomada de medidas de prevenção quanto a possíveis complicações cardiovasculares. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle.

Os exames de laboratório e o ultrassom serão realizados no mesmo dia da sua consulta médica. Se for necessário realizar exames em dia diferente da sua consulta, será providenciada ajuda de custo para o seu transporte e do responsável por você.

Não haverá previsão de pagamento ou vantagens para os participantes da pesquisa.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção a que você já está acostumado(a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará nenhum problema.

### **B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.**

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, coleta de sangue para realização dos exames laboratoriais e ultra-sonografia da região do pescoço.

Declaro ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, a qualquer momento, sem prejuízo para o meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultra-sonográfico.

### **Assinaturas:**

Paciente: \_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008.

Pesquisadoras responsáveis :

Dra Ivani Novato Silva – Tel: (31) 34099773

Dra Tânia Maria Barreto Rodrigues

Tel: (33) 32715144 – Disponível para ligações a cobrar

Ambulatório São Vicente – (UFMG) – Tel: (31)34090566

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901 - Telefax: (31) 34094592

## 7) Informações aos pacientes sadios acima de 18 anos

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a hiperplasia supra-renal congênita.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas médicas que demonstram que pacientes com esta doença, a hiperplasia supra-renal congênita, podem apresentar aumento de peso, pressão alta e alterações como aumento do colesterol e triglicérides, com consequentes complicações para o coração.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de saber melhor sobre o aparecimento dessas alterações. É importante que sejam realizadas exames clínicos, laboratoriais e de ultrassom em pessoas sadias, para comparação com os pacientes portadores da hiperplasia supra-renal, com o objetivo de esclarecer se alterações encontradas são associadas com a doença. Se você concordar em participar, será realizada uma consulta médica e um exame de sangue no laboratório; será coletada, uma única vez, um total de 10,5 ml de sangue. Poderá ocorrer pequeno sangramento ou dor no local onde for coletado o sangue. Será realizado também um exame de ultra-sonografia na região do pescoço, para avaliação da medida de um vaso sanguíneo localizado nesta região, a artéria carótida, que não causa dor. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

Os exames de laboratório e o ultrassom serão realizados no mesmo dia da sua consulta médica. Se for necessário realizar exames em dia diferente da sua consulta, será providenciada ajuda de custo para o seu transporte e do seu acompanhante.

O diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos, permite a tomada de medidas de prevenção quanto a possíveis complicações para o coração. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle.

Não haverá previsão de pagamento ou vantagens para os participantes da pesquisa.

Caso você não queira participar, continuará a receber toda a atenção a que você já está acostumado(a). Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não lhe causará nenhum problema.

### **B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.**

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, coleta de sangue para realização dos exames laboratoriais e ultra-sonografia da região do pescoço.

Declaro ainda, concordar com a minha participação nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, a qualquer momento, sem prejuízo para o meu acompanhamento pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultra-sonográfico.

### **Assinaturas:**

Paciente: \_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008.

Pesquisadoras responsáveis :

Dra Ivani Novato Silva – Tel: (31) 34099773

Dra Tânia Maria Barreto Rodrigues

Tel: (33) 32715144 – Disponível para ligações a cobrar

Ambulatório São Vicente – (UFMG) – Tel: (31)34090566

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901 - Telefax: (31) 34094592

## 8) Informações aos pais ou responsáveis dos pacientes sadios

Seu filho (a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a hiperplasia supra-renal congênita.

Atualmente estão sendo publicadas pesquisas médicas que demonstram que pacientes com esta doença, a hiperplasia supra-renal congênita, podem apresentar aumento de peso, pressão alta e alterações como aumento do colesterol e triglicérides, com consequentes complicações para o coração.

A pesquisa que estamos realizando tem o objetivo de saber melhor sobre o aparecimento dessas alterações. É importante que sejam realizadas avaliações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas em pessoas sadias, para comparação com os pacientes portadores da hiperplasia supra-renal, com o objetivo de esclarecer se alterações encontradas são associadas com a doença. Se você concordar em participar, será realizada uma consulta médica e um exame de sangue no laboratório; será coletada, uma única vez, um total de 10,5 ml de sangue. Poderá ocorrer pequeno sangramento ou dor no local onde for coletado o sangue. Será realizado também um exame de ultrassonografia na região do pescoço, para avaliação da medida de um vaso sanguíneo localizado nesta região, a artéria carótida, que não causa dor. A consulta médica e os exames serão previamente agendados com você.

O diagnóstico precoce de alguma alteração nos exames clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos, permite a tomada de medidas de prevenção quanto a possíveis complicações cardiovasculares. Se alguma alteração for detectada serão tomadas medidas necessárias para o seu tratamento e controle.

Os exames de laboratório e o ultrassom serão realizados no mesmo dia da sua consulta médica. Se for necessário realizar exames em dia diferente da sua consulta, será providenciada ajuda de custo para o seu transporte e do responsável por você.

Não haverá previsão de pagamento ou vantagens para os participantes da pesquisa.

Caso você ou seu(sua) filho(a) não queiram participar, continuarão a receber toda a atenção a que já estão acostumados(as). Seu filho será consultado sobre a participação nesta pesquisa e mesmo que o Sr.(Sra.) permita a sua inclusão, esta dependerá do consentimento dele (dela).

Você poderá, também, desistir de participar a qualquer momento e isso não causará nenhum problema para seu(sua) filho(a).

### **B) Declaração de termo de consentimento pós-informação.**

Declaro que fui suficientemente informado(a) a respeito dos objetivos da pesquisa e da natureza, riscos e benefícios dos exames citados.

Concordo em participar da pesquisa e consinto que seja feita a consulta médica, a coleta de sangue para realização dos exames laboratoriais e ultra-sonografia da região cervical.

Declaro ainda, concordar com a participação do meu(minha) filho(a) nesta pesquisa, não tendo recebido nenhum tipo de pressão para que isso ocorresse.

Por outro lado, estou ciente de que poderei impedir o prosseguimento da mesma, a qualquer momento, sem prejuízo para o acompanhamento do meu(minha) filho(a) pela equipe médica.

Recebi as informações sobre a pesquisa e, depois de ter tirado todas as dúvidas, dou permissão para o exame clínico, laboratorial e ultra-sonográfico.

### **Assinaturas:**

Paciente: \_\_\_\_\_

Pai: \_\_\_\_\_

Mãe: \_\_\_\_\_

Local e data: Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008.

Pesquisadoras responsáveis :

Dra Ivani Novato Silva – Tel:(31) 34099773

Dra Tânia Maria Barreto Rodrigues

Tel: (33) 32715144 – Disponível para ligações a cobrar

Ambulatório São Vicente – (UFMG) – Tel: (31) 34099566

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Avenida Antônio Carlos, 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2005

Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG - CEP: 31270-901 - Telefax: (31) 3409

**APÊNDICE B – CARTA CONVITE AOS PAIS PARA PARTICIPAÇÃO DOS ALUNOS DO INSTITUTO DE EDUCAÇÃO DE MINAS GERAIS NA PESQUISA**

Belo Horizonte, 23 de março de 2009.

Caros pais,

Seu filho(a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa que estamos realizando para aumentar o conhecimento sobre a Hiperplasia Suprarrenal Congênita vinculada à Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Esta pesquisa tem o objetivo de esclarecer melhor sobre o aparecimento de alterações relacionadas com esta doença, tais como: pressão alta, obesidade, aumento de colesterol, triglicérides, com conseqüentes complicações para o coração.

É importante que avaliações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas sejam realizadas em pessoas sadias para comparação com os pacientes portadores da hiperplasia adrenal congênita.

Caso vocês e seus filhos (as) concordem com a participação, será realizada uma avaliação clínica e exames laboratoriais (glicose, colesterol total e frações, triglicérides, entre outros) em um único dia previamente marcado no Ambulatório São Vicente e Laboratório Central ( anexos do Hospital das Clínicas). Será também realizada uma ultrassonografia na região do pescoço, para medida de um vaso sanguíneo localizado nesta região (artéria carótida), que não causa dor. As avaliações realizadas não causarão nenhum problema às crianças e adolescentes que aceitarem participar da pesquisa.

Se vocês concordarem em participar favor devolver esta folha com o nome do aluno(a), d(a) responsável e número de telefone para que possamos entrar em contato e prestar maiores esclarecimentos.

Atenciosamente,

Dra.Tânia Maria Barreto Rodrigues  
Pesquisadora responsável

Aluno(a):.....

Responsável:.....

Telefone:.....

## APÊNDICE C : PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DO PERFIL METABÓLICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21- HIDROXILASE

I. IDENTIFICAÇÃO	_____			DATA	<input type="text"/>
NÚMERO	_____				
REGISTRO SAME	_____				
NOME	_____				
MÃE	_____				
SEXO	1.MASC.	2.FEM.	<input type="text"/>		
DATA NASC.	<input type="text"/>				
NATURALIDADE	<input type="text"/>				
IDADE ATUAL	<input type="text"/>		ANOS	<input type="text"/>	MESES
COR	1.BRANCA	2. N BRANCA	<input type="text"/>		
ENDEREÇO	_____				
BAIRRO	_____		CIDADE		
TELEFONE	_____				

### II. VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

CASA	1.PRÓPRIA	2.ALUGADA	3.CEDIDA	<input type="text"/>
ÁGUA ENCANADA	1.SIM	2.NÃO		<input type="text"/>
LUZ ELÉTRICA	1.SIM	2.NÃO		<input type="text"/>
PROFISSÃO				PAI
				MÃE
RENDA MENSAL F.	1.<1SM	2.≥1SM-<3SM	3.≥3SM	<input type="text"/>
ESCOLARIDADE	1.I G INC.	2.I G. COMP.	3.II G. INC.	II G. COMP.
				PROFIS.

### III. HISTÓRIA PREGRESSA

PARTO	1.PRÉ-TERMO	2. TERMO	3.PÓS-TERMO	<input type="text"/>
PESO NASCIMENTO	_____		COMP. NASCIMENTO	_____
PAIS CONSANGUÍNEOS			1.SIM	2.NÃO
TTO COM DEXAMETASONA NA GRAVIDEZ			1.SIM	2.NÃO
HF HAC			1.SIM	2.NÃO
HF PUB. PRECOCE			1.SIM	2.NÃO
HF DISLIPIDEMIA			1.SIM	2.NÃO
HF DM			1.SIM	2.NÃO
HF HAS			1.SIM	2.NÃO
HFAMILIAR				
PAI	IDADE	_____	SAÚDE	_____
MÃE	IDADE	_____	SAÚDE	_____
IRMÃOS	_____			

### IV. DADOS RELACIONADOS À DEFICIÊNCIA ENZIMA 21-HIDROXILASE

IDADE AO DIAGNÓSTICO				
PERÍODO ENTRE SINTOMAS E O DIAGNÓSTICO				
AO DIAGNÓSTICO: INTERNAÇÃO	1.SIM	2.NÃO		
Nº DE DIAS				
OUTRAS INTERNAÇÕES?				
GENITÁLIA AMBÍGUA	1.SIM	2.NÃO		
CIRURGIA CORRETIVA?	1.SIM	2.NÃO		
MENARCA	1.SIM	2.NÃO		
DATA UM:	USO ACO			
DIAGNOSTICO	1.P.SAL	2.NP SAL		
EF	ALTURA	PESO	PA	
ESTAGIO PUBERAL	M	G	P	IMC
TRATAMENTO	HIDROCORTISONA	3X/D		
	PREDNISONA	1X/D	2X/D	
DOSE HC MG/M²/D	_____			
OUTRO	_____			
MANIPULADO-LOCAL	_____			
MINERALOCORTICOIDE	_____			
INÍCIO CONTROLE MÉDICO NO SEP-HC-UFGM - DATA			IDADE	

## APÊNDICE D: PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DO PERFIL METABÓLICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE - GRUPO CONTROLE

I. IDENTIFICAÇÃO \_\_\_\_\_ DATA

NÚMERO \_\_\_\_\_

REGISTRO SAME \_\_\_\_\_

NOME \_\_\_\_\_

MÃE \_\_\_\_\_

SEXO 1.MASC. 2.FEM.

DATA NASC.

NATURALIDADE \_\_\_\_\_

IDADE ATUAL  ANOS  MESES

COR 1.BRANCA 2. N BRANCA

ENDEREÇO \_\_\_\_\_

BAIRRO \_\_\_\_\_ CIDADE \_\_\_\_\_

TELEFONE \_\_\_\_\_

### II. VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

CASA 1.PRÓPRIA 2.ALUGADA 3.CEDIDA

AGUA ENCANADA 1.SIM 2.NÃO

LUZ ELÉTRICA 1.SIM 2.NÃO

PROFISSÃO \_\_\_\_\_ PAI \_\_\_\_\_ MÃE \_\_\_\_\_

RENDA MENSAL F. 1.<1SM 2.≥1SM-<3SM 3.≥3SM

ESCOLARIDADE 1.I G INC. 2.I G. COMP. 3.II G. INC. II G. COMP. PROFIS.

### III. HISTÓRIA PREGRESSA

PARTO 1.PRÉ-TERMO 2. TERMO 3.PÓS-TERMO

PESO NASCIMENTO \_\_\_\_\_ COMP. NASCIMENTO \_\_\_\_\_

PAIS CONSANUÍNEOS 1.SIM 2.NÃO

TTO COM DEXAMETASONA NA GRAVIDEZ 1.SIM 2.NÃO

HF HAC 1.SIM 2.NÃO

HF PUB. PRECOCE 1.SIM 2.NÃO

HF DISLIPIDEMIA 1.SIM 2.NÃO

HF DM 1.SIM 2.NÃO

HF HAS 1.SIM 2.NÃO

HFAMILIAR \_\_\_\_\_

PAI IDADE \_\_\_\_\_ SAÚDE \_\_\_\_\_

MÃE IDADE \_\_\_\_\_ SAÚDE \_\_\_\_\_

IRMÃOS \_\_\_\_\_

ATIVIDADE FÍSICA? \_\_\_\_\_

DATA UM: \_\_\_\_\_ USO ACO: \_\_\_\_\_

EF	ALTURA		PESO		PA	
ESTAGIO PUBERAL	M	G	P		IMC	

## APÊNDICE E - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESCOLDA DE ENFERMAGEM

DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM BÁSICA - ENB

CURSO DE NUTRIÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - 2º andar - Bairro Santa Efigênia

Belo Horizonte - Minas Gerais

### AVALIAÇÃO DO PERFIL METABÓLICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE

Avaliador: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

#### 1. IDENTIFICAÇÃO

Nome \_\_\_\_\_ IDADE \_\_\_\_\_

Nº Prontuário \_\_\_\_\_

Sexo Fem  Masc  D. NASC \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Bairro \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_

Telefone \_\_\_\_\_

#### 2. DADOS DE SAÚDE

Você se considera uma pessoa ativa fisicamente Sim  Não

Frequência Semanal

Menos de 1x/sem

Uma vez/sem

Duas vezes/sem

Três vezes/sem

Quanto tempo você gasta praticando atividade física  Horas

Você fuma? Sim  Não  Quantos/dia \_\_\_\_\_

Você consome bebida alcoólica? Sim  Não  Tipo \_\_\_\_\_

Frequência: \_\_\_\_\_ Quantidade \_\_\_\_\_

#### 3. ANAMNESE ALIMENTAR

Hábito de beliscar Sim  Não

Quais Alimentos

Ingestão de líquido - copos/dia	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	" + de 6
---------------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------

Mastiga bem os alimentos?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---------------------------	------------------------------	------------------------------	--------------------------

Tipo de óleo ou gordura utilizado no preparo das refeições \_\_\_\_\_

Quantidade utilizada por mês/pessoa \_\_\_\_\_

Quantidade de açúcar gasta por mês/pessoa \_\_\_\_\_

Quantidade de sal gasta por mês/pessoa \_\_\_\_\_

## 4. RECORDATÓRIO ALIMENTAR 24 HORAS

DESJEJUM                      HORÁRIO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

COLAÇÃO                      HORÁRIO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ALMOÇO                      HORÁRIO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

LANCHE                      HORÁRIO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

JANTAR                      HORÁRIO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CEIA                      HORÁRIO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

BELISCOU: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 5. DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso Atual (Kg)	Altura (cm)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Circ. Cintura (Ponto Médio)	Circ. Quadril (cm)	RCQ
Circ. Braço (cm)	Dobra Cutânea Tricipital (mm)	CMB (cm)	AMB (cm <sup>2</sup> )		

## BIOIMPEDÂNCIA

TMB \_\_\_\_\_ % \_\_\_\_\_

MASSA GORDURA (g) \_\_\_\_\_ % \_\_\_\_\_

MASSA MAGRA (g) \_\_\_\_\_

% DE ÁGUA \_\_\_\_\_

RESISTÊNCIA \_\_\_\_\_

REACTÂNCIA \_\_\_\_\_

CLASSIFICAÇÃO \_\_\_\_\_

IMC/IDADE \_\_\_\_\_

PESO/IDADE \_\_\_\_\_

ALTURA/IDADE \_\_\_\_\_

AMB \_\_\_\_\_

%GORDURA \_\_\_\_\_

CC \_\_\_\_\_

ESTÁGIO PUBERAL: P \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ G \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**APÊNDICE F: RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MEDIANTIMAL DA CARÓTIDA DIREITA (EMICD) E CARÓTIDA ESQUERDA (EMICE) EM JOVENS E CRIANÇAS COM HAC**

NOMES	EMICD (mm)	EMICE (mm)
WRS	0,5	0,5
TLSN	0,5	0,5
LSS	0,5	0,5
ALRSS	0,6	0,5
BAQ	0,6	0,5
AJO	0,4	0,4
NJS	0,5	0,5
MLAP	0,6	0,5
BSA	0,6	0,6
DDCF	0,6	0,5
ISS	0,4	0,6
CRS	0,5	0,6
GBS	0,5	0,5
LCAS	0,4	0,4
TCOM	0,6	0,6
TPT	0,5	0,5
PCSP	0,5	0,5
MEM	0,4	0,4
RCF	0,6	0,6
RJCF	0,5	0,5
RCFC	0,5	0,5
MOS	0,5	0,5
JMV	0,6	0,6
AJRSS	0,5	0,5
BRSN	0,4	0,5
LAA	0,6	0,6
APJO	0,5	0,6
TSF	0,5	0,4
NSL	0,4	0,6
RSM	0,4	0,5
ICS	-	-
BSA	-	-
DRHS	0,6	0,5
STA	0,5	0,5
CGS	0,5	0,5
TAO	0,4	0,4
FDP	0,4	0,4
SAC	0,4	0,4
LGRG	0,4	0,5
FSB	0,4	0,5

**APÊNDICE G: RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA ESPESSURA MEDIANTIMAL DA CARÓTIDA DIREITA (EMICD) E CARÓTIDA ESQUERDA (EMICE) EM CONTROLES SAUDÁVEIS.**

NOMES	EMICD(mm)	EMICE(mm)
JHOB	0,5	0,4
MMRS	0,5	0,6
NF	-	-
MCBL	0,5	0,4
GFPD	0,5	0,5
GFD	0,4	0,3
ALB	-	-
SSTG	0,4	0,4
MSDD	0,4	0,5
FAOM	0,5	0,5
PSRR	-	-
NGF	-	-
LSS	0,3	0,3
GJC	0,4	0,4
CAC	0,3	0,4
RKSS	-	-
VFC	0,4	0,4
VAC	0,5	0,5
MAS	0,4	0,3
LSN	0,4	0,4
SCJ	-	-
GHAS	0,5	0,5
MFCP	0,5	0,6
LCF	-	-
AGRS	0,4	0,4
AFMS	0,4	0,4
CLD	-	-
LLL	-	-
IAM	-	-
RBTP	0,4	0,4
EMBF	0,5	0,4
LRMC	0,4	0,5