

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

**AVALIAÇÃO DA ALTURA FINAL DE PACIENTES COM  
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21  
HIDROXILASE**

**Giovana Vignoli Cordeiro**

**Belo Horizonte**

**2006**

**Giovana Vignoli Cordeiro**

**AVALIAÇÃO DA ALTURA FINAL DE PACIENTES COM  
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21  
HIDROXILASE**

Dissertação apresentada ao 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, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

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

Belo Horizonte

2006

**Reitor:**

**Prof. Ronaldo Tadeu Pena**

**Pró-reitor de Pós-Graduação:**

**Prof. Mauro Mendes Braga**

**Diretor da Faculdade de Medicina:**

**Prof. Francisco José Penna**

**Coordenador do Centro de Pós-graduação:**

**Prof. Joel Alves Lamounier**

**Chefe do Departamento de Pediatria:**

**Prof<sup>a</sup>. Cleonice de Carvalho Coelho Mota**

**Curso de Pós-Graduação em Pediatria:**

**Prof. Francisco José Penna**

**Prof. Joel Alves Lamounier**

**Prof. Eduardo Araújo de Oliveira**

**Prof<sup>a</sup>. Regina Lunardi Rocha**

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

**Prof. Marco Antônio Duarte**

**Prof. Marcos Borato Viana**

**Prof. Roberto Assis Ferreira**

**Felipe Marques Gonçalves (Rep Discente)**

*Dedico este trabalho ao Adriano e ao Pedro,  
motivos pelos quais eu me inspiro para tentar  
ser cada dia melhor.*

## Agradecimentos

O momento de agradecer traz uma sensação agradável de estarmos terminando uma etapa, mas deixa certa angústia de deixarmos de homenagear todas as pessoas que, de uma maneira ou outra, ajudaram nesta conquista. Gostaria de agradecer em primeiro lugar ao meu maravilhoso pai, o maior estimulador das minhas buscas por aprimoramento profissional e pessoal. Hoje infelizmente ele não pode compartilhar deste momento, mas tenho certeza que estaria muito feliz em saber que estou a caminho de conseguir o título de mestrado, que ele deu tanto estímulo para que eu conseguisse.

Ao meu marido, Adriano, que teve que suportar momentos difíceis, de muito nervosismo e mau humor, e que me apoiou tanto.

À minha orientadora, que foi fundamental para que eu conseguisse terminar este processo. Ela soube quando respeitar os meus momentos de extrema tristeza e de extrema alegria, os quais vivi neste período e soube quando era necessário estimular a continuidade da minha vida profissional. Sinceramente, tenho um grande carinho e admiração por ela.

À minha mãe e meus irmãos, minha base emocional, pessoas que eu tenho dificuldade de expressar o grau da importância na minha vida e que fazem parte de todas as minhas conquistas.

À Tacila e à Dani, que me deram tranquilidade para me dedicar ao trabalho, sabendo que minha casa e meu filho estavam sendo cuidados com carinho.

À toda equipe do Felício Rocho, pois todos sempre estive pronta a me ajudar e foram compreensivos especialmente na fase final. À minha grande amiga Bia, que me deu muito apoio (principalmente nas traduções).

Ao professor Eugênio Marco Andrade Goulart, pelas orientações estatísticas.

À equipe de endocrinologia pediátrica e de adulto da UFMG (especialmente ao Dr. Walter dos Reis Caixeta e à Dra. Maria de Fátima Heisen Diniz), pela pronta disposição a auxiliar.

À todos os pacientes envolvidos no estudo, pela colaboração.

## **ABREVIATURAS E SIGLAS UTILIZADAS NA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico

CRH = hormônio liberador de corticotrofina

DHEA = deidroepiandrosterona

DOC = deoxicorticosterona

GC = glicocorticóide

GH = hormônio de crescimento

GHRH = hormônio liberador do hormônio de crescimento

HAC = hiperplasia adrenal congênita

IGF-1 = fator de crescimento semelhante a insulina tipo I

IMC = índice de massa corpórea

LDL = lipoproteína de baixa densidade

NC = não clássica

PRA = atividade plasmática de renina

PS = perdedora de sal

SD = desvio-padrão

SHBG = proteína carreadora de hormônios sexuais

StAR = proteína reguladora aguda da esteroidogênese

VS = virilizante simples

3 $\beta$ -HSD = 3 $\beta$ - hidroxí-esteróide- desidrogenase

17OHP = 17-OH-progesterona

21OH = 21-hidroxilase

21OHD = deficiência de 21-hidroxilase

## SUMÁRIO

<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	9
<b>1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	9
<b>1.1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>1.1.1. Esteroidogênese adrenal</b> .....	10
<i>1.1.1.1. Regulação da esteroidogênese adrenal</i> .....	12
<b>1.1.2. Produção fisiológica de cortisol</b> .....	12
<b>1.2. DEFICIÊNCIA DE 21 HIDROXILASE</b> .....	13
<b>1.2.1. Esteroidogênese na deficiência de 21 hidroxilase</b> .....	13
<b>1.2.2. Incidência</b> .....	14
<b>1.2.3. Formas Clínicas</b> .....	15
<i>1.2.3.1. Forma Não Clássica</i> .....	15
<i>1.2.3.2. Forma Clássica Virilizante Simples</i> .....	15
<i>1.2.3.3. Forma Clássica Perdedora de Sal</i> .....	16
<b>1.2.4. Tratamento</b> .....	17
<i>1.2.4.1. Monitorização do Tratamento</i> .....	19
<i>1.2.4.2. Dificuldades no tratamento da HAC</i> .....	20
<b>1.2.5. Efeitos da terapia sobre o crescimento</b> .....	21
<i>1.2.5.1. Ações do GC sobre o crescimento</i> .....	21
<i>1.2.5.2. GC e HAC</i> .....	22
<b>1.2.6. Deficiência de 21-hidroxilase e Altura Final</b> .....	24
<i>1.2.6.1. Padrões de crescimento</i> .....	24
<i>1.2.6.2. Altura final e Tratamento</i> .....	25

<b>1.3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>31</b>
<b>2. ARTIGO.....</b>	<b>35</b>
<b>2.1. RESUMO.....</b>	<b>35</b>
<b>2.2. ABSTRACT.....</b>	<b>36</b>
<b>2.3. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>2.4. POPULAÇÃO E MÉTODO.....</b>	<b>39</b>
<b>2.4.1. Pacientes.....</b>	<b>39</b>
<b>2.4.2. Métodos.....</b>	<b>40</b>
<b>2.4.3. Análise Estatística.....</b>	<b>42</b>
<b>2.5. RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>2.5.1. Característica da Amostra.....</b>	<b>43</b>
<b>2.5.2. Avaliação Antropométrica.....</b>	<b>44</b>
<i>2.5.2.1. Avaliação Antropométrica dos Pacientes com Tratamento Precoce.....</i>	<i>45</i>
<b>2.5.3. Avaliação Antropométrica em relação ao Tratamento e ao Controle Hormonal.....</b>	<b>47</b>
<b>2.6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>2.6.1. Avaliação Antropométrica.....</b>	<b>49</b>
<i>2.6.1.1. Avaliação Antropométrica dos pacientes com tratamento precoce .....</i>	<i>50</i>
<i>2.6.1.2. Avaliação da Altura Alvo .....</i>	<i>51</i>
<b>2.6.2. Avaliação Antropométrica em relação à Corticoterapia.....</b>	<b>52</b>
<b>2.6.3. Avaliação Antropométrica em relação ao Controle Hormonal.....</b>	<b>53</b>
<b>2.6.4. Considerações Finais.....</b>	<b>54</b>
<b>2.6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>56</b>



## JUSTIFICATIVA

Desde os primeiros relatos de hiperplasia adrenal congênita (HAC) e da instituição do tratamento baseado em corticoterapia, muito tem sido descoberto a respeito desta condição, principalmente sobre a deficiência de 21-hidroxilase (21OHD), a sua principal causa. Atualmente, o conhecimento da base genética desta doença está bastante esclarecido e se observa uma correlação satisfatória entre o genótipo e o fenótipo. Apesar de todo o avanço genético, alguns problemas clínicos permanecem sem resposta. A maior parte dos estudos mostra que os pacientes apresentam uma estatura final inferior à estatura alvo. Os motivos deste déficit na estatura final não estão bem estabelecidos, mas muito se especula a respeito da interferência do tratamento como um dos principais responsáveis por este prejuízo, além da influência da produção excessiva de andrógenos que ocorre na HAC. Resolvemos avaliar a estatura final dos pacientes em acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia Infantil e do Adolescente do UFMG-HC, a fim de compararmos com os dados da literatura e tentarmos elucidar possíveis fatores correlacionados.

### 1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 1.1. INTRODUÇÃO

A HAC é uma condição clínica causada pela deficiência de uma das enzimas envolvidas na síntese de cortisol, no córtex adrenal. A baixa secreção de cortisol induz à secreção compensatória de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), por um mecanismo de “feedback” negativo, que resulta em hiperplasia do córtex adrenal.

É uma doença familiar autossômica recessiva. Mais de 90% dos casos são causados pela deficiência da enzima 21-hidroxilase (CYP21, também chamada CYP21A2 e, previamente, de P450c21). Mutações no gene *CYP21A2*, localizado no complexo de histocompatibilidade HLA, no cromossomo 6p21.3, ao lado do seu pseudo-gene, *CYP21P* (*CYP21A1P*) são responsáveis por esta deficiência. Há uma correlação do genótipo com o fenótipo.

Os outros 10% são consequência da expressão prejudicada das outras enzimas envolvidas na esteroidogênese adrenal que são a 3 $\beta$ -hidroxiesteróide-desidrogenase (3 $\beta$ HSD), a 11  $\beta$ -hidroxilase (CYP11B1), a 17- $\alpha$ -hidroxilase (CYP17) e a 17,20-liase. Em algumas etnias, a deficiência da CYP11B1 é a segunda causa mais comum de HAC.

### **1.1.1. Esteroidogênese Adrenal**

O colesterol é o precursor de todos os compostos produzidos no córtex adrenal: os glicocorticóides (cortisol, corticosterona), mineralocorticóides (aldosterona e deoxicorticosterona) e esteróides sexuais (principalmente os andrógenos). A maior concentração intracelular de colesterol provém da lipoproteína de baixa densidade (LDL) da circulação. O colesterol é transportado da porção externa da membrana mitocondrial para a interna por meio da proteína reguladora aguda da esteroidogênese (proteína StAR). Este processo de importação do colesterol para a membrana mitocondrial interna, onde o sistema de clivagem de colesterol (colesterol desmolase, adrenodoxina e adrenodoxina redutase) está localizado, é a etapa limitante no processo de esteroidogênese. A síntese da proteína StAR é aumentada em minutos após estímulo do ACTH ou pelo aumento do cálcio intracelular (1). Após a captação do colesterol pela mitocôndria, ele tem sua cadeia lateral clivada pela colesterol-desmolase (CYP11A, P450<sub>scc</sub>, enzima de clivagem de cadeia lateral) e forma pregnenolona. A pregnenolona é um precursor comum para todos os outros esteróides e pode sofrer ação de várias enzimas. Este composto é convertido em progesterona pela 3 $\beta$ HSD tipo II no citoplasma. A progesterona é então hidroxilada em 17-OH-progesterona (17OHP) através da ação da CYP17. A 17-hidroxilação é um pré-requisito para a síntese de glicocorticóides. A CYP17 também possui atividade 17,20-liase, que resulta na produção dos andrógenos adrenais, deidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. Normalmente, a 17OHP não é um substrato eficiente para a CYP17 e há uma pequena conversão de 17OHP em androstenediona. A secreção da androstenediona adrenal é dependente da conversão de DHEA pela 3 $\beta$ HSD; esta enzima também converte 17-hidroxipregnenolona em 17OHP, mas a pregnenolona é o substrato preferido. A 21-hidroxilação da progesterona nas zonas glomerulosa e fasciculada e da 17OHP na zona fasciculada é feita pela ação da 21-hidroxilase (21-OH) produzindo

deoxicorticoesterona (DOC) e 11-deoxicortisol, respectivamente. A etapa final da biossíntese de cortisol ocorre na mitocôndria. O 11-deoxicortisol é convertido em cortisol pela ação da CYP11B1. Na zona glomerulosa, a 11  $\beta$ -hidroxilase também converte DOC em corticoesterona. A corticoesterona é 18-hidroxilada e 18-oxidada. Os três últimos passos para a síntese da aldosterona são processados por uma única enzima mitocondrial P450, a CYP11B2 (P450aldo, aldosterona sintetase) (1,2) (FIGURA 1).

FIGURA 1: Esteroidogênese Adrenal

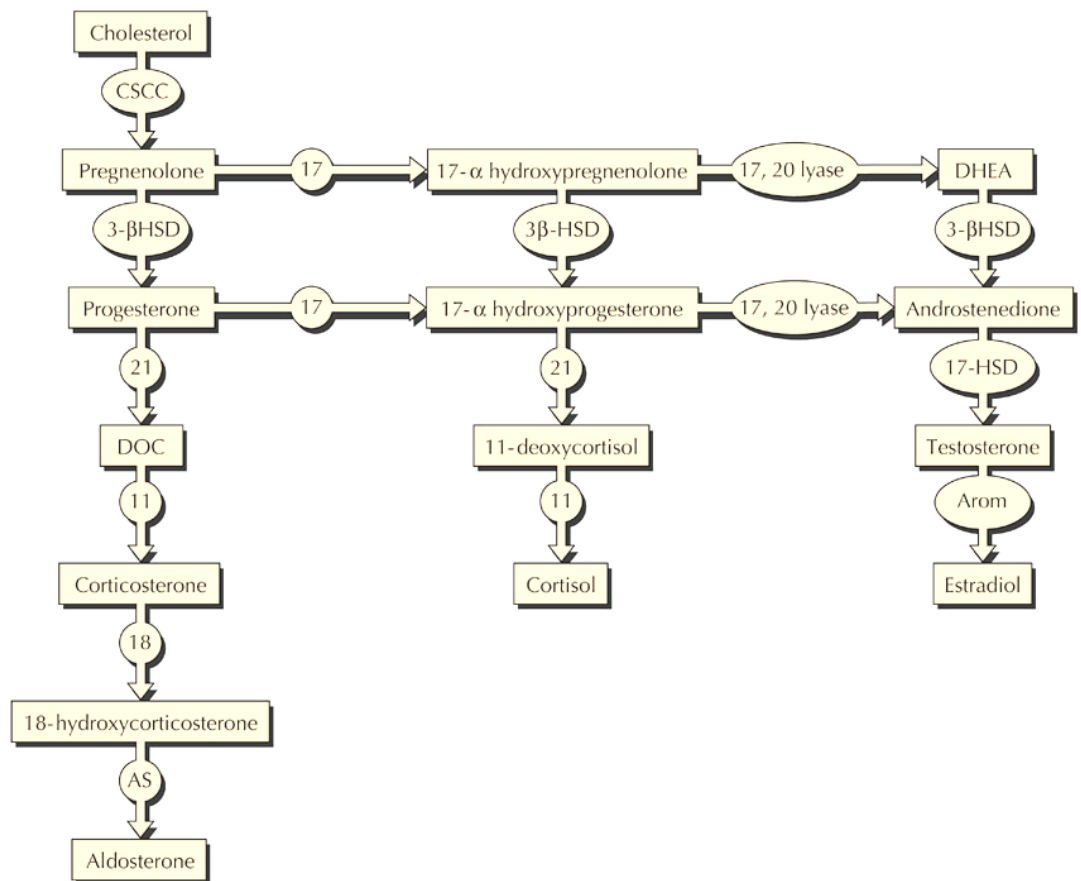


FIGURA1: CSCC=colesterol desmolase, 3- $\beta$ HSD=3 $\beta$ - hidroxiesteróide- desidrogenase, DHEA= deidroepiandrosterona, 17= 17- $\alpha$ - hidroxilase, 21=21-hidroxilase, 11=11  $\beta$ -hidroxilase, Arom=aromatase,18=18-hidroxilase, AS= aldosterona sintetase.

#### 1.1.1.1. Regulação da Esteroidogênese Adrenal:

O ACTH é o hormônio estimulador da síntese e secreção de glicocorticóide (GC) pelo córtex adrenal. O GC, por sua vez, exerce um feedback negativo tanto sobre o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), a nível hipotalâmico, como sobre o ACTH, a nível hipofisário. O sistema nervoso central determina um “set point” de cortisol plasmático, abaixo do qual há estímulo para aumentar a intensidade e duração dos pulsos secretórios de ACTH (2).

O ACTH age via receptor de proteína G, estimulando o aumento dos níveis de AMPc intra-celular. O AMPc tem uma ação rápida, de minutos a horas, sobre o transporte de colesterol dentro da mitocôndria e tem também uma ação mais prolongada, de horas a dias, sobre a transcrição de genes que codificam a síntese de cortisol (1). O ACTH também estimula as outras etapas da produção de cortisol e mantém o tamanho do córtex adrenal. Ele é secretado de maneira pulsátil, em ritmo circadiano, de tal maneira que os valores mais elevados ocorrem pela manhã, ao acordar, e vão diminuindo durante o dia, atingindo valores reduzidos ao anoitecer. O ritmo circadiano é dependente tanto do padrão dia-noite como do acordar-dormir e é condicionado por núcleos hipotalâmicos (2).

O CRH é o principal fator hipotalâmico estimulador da secreção hipofisária do ACTH. Ele é secretado de maneira pulsátil e gera a secreção episódica do ACTH e a variação diurna do cortisol (2). Há aumento do ACTH e do CRH durante situações de estresse metabólico.

#### **1.1.2. Produção fisiológica de cortisol**

Migeon e cols (3) determinaram a secreção basal de cortisol através de uma técnica de medida da taxa de produção urinária por diluição de isótopo. Em pessoas híidas de várias idades, verificou-se que a taxa de secreção de cortisol foi similar quando se fazia a correção para a superfície corpórea. A média da taxa de secreção de cortisol (mais ou menos um desvio-padrão-SD) determinada por esta técnica foi de  $12 \pm 2 \text{ mg/m}^2/24 \text{ horas}$ . Duas dificuldades foram encontradas para determinação da taxa basal neste estudo: grande variabilidade de valores (8 a  $16 \text{ mg/m}^2/24 \text{ horas}$ ) e a variação circadiana da taxa de “clearance” de cortisol. Esta variação contribuiu para uma superestimação em torno de 1,4 a  $3,8 \text{ mg/m}^2/24 \text{ horas}$  do valor original

calculado de cortisol. A secreção foi então ajustada, de maneira mais acurada, para  $10 \text{ mg/m}^2/24 \text{ horas}$ .

Em outro estudo feito com 33 crianças maiores de oito anos e adolescentes, no qual foi utilizado diluição de isótopo estável, com técnica que utilizou cromatografia líquida de alta performance/ espectrometria de massa, foi encontrado um valor de  $6,8 \pm 1,9 \text{ mg/m}^2/24 \text{ horas}$ . Não houve diferença entre os diferentes estadios de Tanner (4).

Quando foi feita estimativa da produção diária de cortisol e da sua taxa de clearance em 38 meninos normais pré-púberes e púberes por análise de deconvolução, foram estimados valores de  $6,1 \pm 0,4 \text{ mg/m}^2/24 \text{ horas}$  nos estadios I e II de Tanner e de  $5,3 \pm 0,5 \text{ mg/m}^2/24 \text{ horas}$  nos estadios III e IV (5).

Para avaliar a secreção pulsátil de cortisol e do “clearance” de cortisol plasmático na faixa etária dos recém-nascidos e prematuros, Metzger e cols estimaram também com análise de deconvolução uma taxa de produção de cortisol de  $6,6 \pm 8,8 \text{ mg/m}^2/24 \text{ horas}$  para recém nascidos de 34 semanas ou mais (6).

De maneira geral, os valores variam de 5,7 a  $10 \text{ mg/m}^2/24 \text{ horas}$  nos diversos estudos (3).

## **1.2. DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE**

### **1.2.1. Esteroidogênese na Deficiência de 21-OH**

O córtex adrenal na 21OHD não produz cortisol adequadamente e produz um excesso de produtos que não requerem 21-hidroxilação. Estes hormônios são metabolizados fora da adrenal em andrógenos mais ativos, principalmente a testosterona e diidrotestosterona e, em menor quantidade, em estrógenos, estrona e estradiol. Grandes quantidades de hormônios sexuais são produzidas, levando a virilização e outras conseqüências, tais como maturação epifisária acelerada induzida pelos estrógenos (produzidos por aromatização periférica dos andrógenos) e disfunção ovariana (7).

A característica bioquímica mais marcante é o aumento da 17-OHP, que é o principal substrato desta enzima. Geralmente, os níveis basais são extremamente elevados nas formas clássicas, porém 10% dos recém-nascidos acometidos têm níveis iniciais baixos, principalmente se os valores obtidos forem referentes ao

primeiro dia de vida. Ao contrário, recém-nascidos prematuros ou doentes têm níveis de 17-OHP elevados sem, contudo, apresentarem a doença. A diferenciação entre a 21OHD e as outras deficiências é feita de uma maneira mais adequada pela avaliação clínica e pela avaliação do perfil hormonal completo, comparando a relação do precursor com o produto, após estimulação com o ACTH sintético. É importante a avaliação hormonal completa para não haver erro diagnóstico, visando principalmente à diferenciação da 21OHD com deficiência de 11 $\beta$ -hidroxilase e com a 3 $\beta$ -HSD (1). Com exames realizados por radioimunoensaio, a dificuldade diagnóstica entre estas deficiências só é esclarecida, em alguns casos, com múltiplas dosagens hormonais seqüenciais e/ou testes dinâmicos (8).

Os níveis mais altos de 17OHP ocorrem nos pacientes com forma clássica perdedora de sal (os valores podem atingir 100.000ng/dl após estímulo com ACTH). Portadores de forma virilizante simples têm níveis um pouco mais baixos, porém os valores entre os dois tipos de forma clássica se superpõem. Os pacientes de forma não clássica tem níveis de 17OHP significantementemais baixos que os com forma clássica, especialmente no período neonatal. Dosagens ao acaso podem ser normais nos portadores de forma não clássica. Os testes hormonais não são muito específicos para identificar os heterozigotos, que são mais melhor identificados quando se examina a relação entre a 17OHP e o cortisol (1).

Os outros hormônios que se apresentam elevados são: progesterona, androstenediona e, em menor intensidade, testosterona. O DHEA não é um bom marcador da atividade da 21-OH. O sulfato de DHEA (SDHEA) se liga com alta afinidade à albumina e tem meia-vida longa, não respondendo a estimulação aguda do ACTH (1). O estudo de Sellers e cols evidenciou que os portadores de forma clássica perdedora de sal apresentavam níveis de SDHEA inferiores ao valor de referência quando comparados a controles da mesma idade e que o valor de SDHEA não apresentou correlação com a 17OHP, androstenediona e testosterona (9).

### **1.2.2. Incidência**

A HAC por 21OHD é a causa mais comum de genitália ambígua. Está presente em 1 de cada 15.000 nascidos vivos (7). A freqüência da forma não clássica é consideravelmente mais alta e, através de estudos genéticos, verifica-se a

ocorrência de variantes alélicas em 1:100 pessoas, na população branca. Esta frequência é ainda mais alta em grupos étnicos específicos (10).

### **1.2.3. Formas Clínicas**

Classicamente a HAC é diferenciada em três formas clínicas, forma clássica perdedora de sal (PS), clássica virilizante simples (VS) e não clássica (NC). Elas fazem parte de um espectro clínico contínuo de acordo com a gravidade da doença, variando de virilização pré-natal das meninas com fusão labial completa até sinais discretos de virilização pós-puberal. Durante o transcorrer da vida, o paciente pode passar de sintomático para assintomático (10).

#### **1.2.3.1. Forma não clássica:**

Acomete 1 a 3% da população. É um acometimento mais leve e caracteriza-se por não apresentar virilização intra-útero. Há uma grande variabilidade de sintomas clínicos entre as pessoas acometidas e no mesmo indivíduo, com a idade. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar-se, na infância, com pubarca precoce e, mais tardiamente, com um fenótipo semelhante ao da síndrome dos Ovário Policístico. As mulheres podem apresentar hirsutismo, amenorréia primária ou secundária e infertilidade, além de alopecia androgênica e acne. Os homens podem apresentar aumento testicular relacionado a restos adrenais (2).

#### **1.2.3.2. Forma clássica virilizante simples:**

Os pacientes acometidos apresentam atividade enzimática em torno de 2-5 % do normal.

As meninas apresentam-se com genitália ambígua, com diagnóstico geralmente feito logo ao nascimento. Os meninos não apresentam alterações da genitália ao nascimento e são usualmente identificados entre 18 meses e quatro anos de idade.

No período intra-útero, o feto do sexo feminino é exposto à presença excessiva de andrógenos, em quantidades equivalentes às do feto do sexo masculino.

O acometimento da genitália externa do sexo genético feminino varia de aumento discreto do clitóris à completa virilização. O seio urogenital está em processo de

septação quando a adrenal começa a produzir os andrógenos em quantidades que podem ser suficientemente altas para não haver a separação adequada entre o canal vaginal e a uretra. Os andrógenos também podem interagir com receptores da pele da genitália e induzir um aumento do clitóris e promover a fusão das pregas labiais. A intensidade da virilização é avaliada pela escala de cinco pontos de Prader, com o estágio I representando mínimo aumento de clitóris e o estágio V semelhante a um menino com criptorquidia e com uretra peniana (7).

A genitália interna feminina não é normalmente afetada pelo excesso de andrógenos, provavelmente porque para o desenvolvimento dos ductos de Wolf sejam necessárias concentrações focais maiores de testosterona do que para a genitália externa (1).

Durante a infância, nas crianças não tratadas, a produção androgênica excessiva irá provocar crescimento somático rápido, aumento peniano e de clitóris, aparecimento de pêlos faciais, axilares e pubianos precocemente, entre outros achados (10).

#### 1.2.3.3. Forma clássica perdedora de sal:

Os pacientes apresentam menos de 1% da atividade enzimática normal.

Clinicamente, além da virilização vista na forma virilizante simples, há também o risco da crise de perda de sal. Ambos os sexos são diagnosticados até os seis meses de vida, devido à crise de perda de sal, embora a menina seja diagnosticada mais precocemente pela presença da genitália ambígua.

Representa 75% de todos os casos de forma clássica e se caracteriza pela secreção insuficiente de aldosterona (além da deficiência de cortisol), devido a diminuição acentuada de 21-hidroxilação da progesterona.

Não se pode deixar de levar em consideração, porém, que só há uma proteína CYP21 e qualquer mutação gênica irá afetar a síntese de todos os compostos 21-hidroxilados. Então, em todas as formas clínicas há uma deficiência relativa da síntese de aldosterona. A gravidade desta deficiência pode ser avaliada pela dosagem da atividade plasmática da renina (PRA) na criança maior, porém pode ser difícil de ser avaliada mais precocemente. A secreção normal da aldosterona é 0,1% da secreção de cortisol. Quando a zona glomerulosa é muito estimulada pelo sistema renina-angiotensina, os pacientes com deficiência leve irão compensar esta



falta, levando a uma hipovolemia leve, estável, mas com um aumento compensatório da renina, angiotensina II e vasopressina (11,12).

A aldosterona é essencial para a homeostase normal do sódio, e a sua falta resulta em perda de sódio pelos rins, intestino e glândulas salivares. A excreção excessiva de sódio pode ocasionar choque hipovolêmico. A associação da deficiência de cortisol, que invariavelmente ocorre, exacerba o déficit de aldosterona, pois há diminuição da função cardíaca, da resposta vascular às catecolaminas, redução do ritmo de filtração glomerular e aumento da secreção de hormônio antidiurético, potencializando o risco de ocorrência da desidratação hiponatrêmica nos pacientes não tratados. Além disto, o acúmulo de precursores como a progesterona e a 17OHP pode agir como antagonistas mineralocorticóides, potencializando a perda de sal. Há ainda um outro fator que contribui para aumentar o risco de choque nesses pacientes: para que haja o desenvolvimento normal da medula adrenal e a expressão das enzimas necessárias para a síntese de catecolaminas são necessárias concentrações normais de GC (1,13). A crise de perda de sal pode incluir também sintomas inespecíficos como hiporexia, vômitos, letargia e dificuldade de ganhar peso e ela pode ser fatal, quando não tratada (1).

À medida que o paciente cresce, há recuperação da capacidade de reter sal e melhora relativa da secreção de aldosterona. A razão desta melhora não é clara (10).

O grau de virilização da genitália externa feminina pode ser semelhante na forma perdedora de sal e virilizante simples e, mesmo em recém nascidos pouco virilizados, deve-se ter atenção ao risco de perda de sal (10).

Estes pacientes podem ser identificados laboratorialmente pela dosagem de eletrólitos, aldosterona e renina, que vai mostrar hiponatremia, hipercalemia, renina alta e baixa de aldosterona (8).

#### **1.2.4.Tratamento**

Todos os pacientes com forma clássica e os pacientes sintomáticos com forma não clássica têm indicação de tratamento, cuja base é a reposição de GC. Ao mesmo tempo em que o uso de GC evita insuficiência adrenal, também reduz a produção excessiva de hormônios sexuais, prevenindo virilização, otimizando o crescimento e protegendo a fertilidade (13). Idealmente esta reposição deveria ser

em quantidades iguais à secreção diária do paciente, mimetizando o ritmo diurno do cortisol (3). Deve-se levar em consideração, porém, alguns importantes fatores que podem modificar a necessidade de GC: a presença de deficiência leve a moderada de mineralocorticóide nos pacientes não classificados como perdedores de sal (e o uso do mineralocorticóide), o aumento fisiológico dos hormônios da adrenal durante a adrenaquia, a equivalência em supressão de crescimento dos diversos GC (que não é semelhante à potência antiinflamatória) e a fisiologia do estresse (12).

No tratamento convencional, o GC de escolha da criança e adolescente é a hidrocortisona, com doses em torno de 10-20 mg/m<sup>2</sup>/dia, geralmente dividida em duas a três tomadas diárias. Esta dose excede os níveis fisiológicos de secreção de cortisol (7). Há relatos de que a acidez gástrica tem capacidade de destruir parcialmente o cortisol dado por via oral (3).

A meia-vida mais curta da hidrocortisona minimiza a supressão do crescimento e diminui efeitos colaterais. Por outro lado, uma dose diária não é capaz de controlar a secreção de hormônios adrenais como os GC de meia vida mais prolongada. O acetato de cortisona não é droga de primeira escolha, pois possui apenas 80% da biodisponibilidade da hidrocortisona e dois terços da sua potência (1). Alguns estudos mostraram que o uso de GC de ação prolongada em doses baixas pode ter pouca influência sobre o crescimento e tem vantagens em relação ao GC de curta ação, pela supressão mais sustentada dos andrógenos adrenais, como mostram os estudos feitos com dexametasona (14) e prednisolona (15). O uso deste tipo de GC seria preferível ao GC de curta ação pela facilidade posológica e possibilidade de melhor adesão ao tratamento, porém mais estudos são necessários para recomendar o uso. No estudo com o uso de dexametasona, nove pacientes (dos 26) atingiram a altura final e no estudo com a prednisolona foi avaliada velocidade de crescimento e maturação óssea durante um ano de seguimento.

No “consenso europeu realizado pela Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society e European Society for Paediatric Endocrinology” há a recomendação de doses mais elevadas até dois anos de idade cronológica, que podem ser tão elevadas quanto 25 mg/m<sup>2</sup>/dia com diminuição posterior para 10-15 mg/m<sup>2</sup>/dia, dividida em três dosagens diárias. O consenso é baseado em experiência clínica (13).

Com relação à reposição de mineralocorticóide, os pacientes com a forma clássica devem ser tratados com fludrocortisona desde o diagnóstico, durante a infância. Posteriormente a necessidade de uso vai ser orientada pela dosagem da

PRA e pela medida da pressão arterial. Este tratamento reduz os níveis de ACTH e de vasopressina e diminui o requerimento de GC. Pode-se manter o uso de mineralocorticóide para reduzir a dose de GC e melhorar o controle. A dose utilizada na até dois anos é de 0.05-0.30 mg/dia e a dose de manutenção típica é de 0.05-0.2 mg/dia (13). Nos perdedores de sal deve-se também repor cloreto de sódio, porque tanto o leite materno quanto as fórmulas lácteas infantis não são capazes de repor a perda de sal que ocorre nessas crianças (11).

#### 1.2.4.1. Monitorização do Tratamento:

O tratamento deve ser monitorado em termos clínicos (dados antropométricos, desenvolvimento puberal, sinais de hiperandrogenismo), através da avaliação da maturação óssea e com exames laboratoriais.

A monitorização adequada do tratamento em relação ao crescimento é complexa, pois o controle inadequado da HAC resulta em aumento da velocidade de crescimento. A avaliação adequada apresenta dificuldade também pelo próprio padrão de crescimento normal, pois a criança não atinge o seu percentil de crescimento até atingir 9-18 meses de idade. Depois deste período, espera-se que ela cresça no mesmo canal de crescimento. Uma abordagem razoável é tentar manter a criança no percentil de altura relativo à média de altura dos pais e a maturação óssea entre  $\pm 1$  desvio-padrão (SD) (3). Paralelamente à avaliação de crescimento, deve ser monitorado o perfil hormonal. Usualmente, são mais utilizadas a 17OHP e a androstenediona (10). Deve ser evitada uma supressão excessiva da 17OHP, valores de controle sugeridos em torno de 500 -1000 ng/dl e a androstenediona inferior a 50 ng/dl (17). A normalização da 17OHP deve ser evitada, como indica estudo em que se comparou 22 mulheres com deficiência de 21OHD com pacientes saudáveis e verificou-se que aquelas consideradas bem controladas (com valores de 17OHP até duas vezes o valor de referência) apresentaram valores bem inferiores de DHEA, SDHEA, androstenediona, testosterona e da relação da proteína carreadora de hormônios sexuais (SHBG) com a testosterona em relação aos controles, mostrando que a normalização da 17OHP está associada não só a doses mais elevadas de GC como também ao hipoandrogenismo (18). Nas meninas e nos meninos pré-púberes, a testosterona também se tem mostrado um índice útil (10). Estudos comparando a dosagem de 17OHP de amostras colhidas em papel

filtro com dosagens sanguíneas têm mostrado boa correlação, e possibilitou várias dosagens durante o dia ao invés de dosagens trimestrais, facilitando o ajuste da dose de hidrocortisona (19,20).

Para a monitorização da reposição de mineralocorticóide é utilizada a PRA. Há estudos indicando que a dosagem da renina plasmática por ensaio imunoradiométrico tem correlação com a PRA e tem a vantagem de não necessitar da correlação com a concentração de angiotensinogênio e usar uma amostra menor, que seria vantajoso especialmente para a criança (21,22). Este não é ainda um exame amplamente utilizado.

#### 1.2.4.2. Dificuldades no tratamento da HAC

Há várias dificuldades no tratamento da criança com HAC. Segundo Merke e Cutler as doses fisiológicas de GC são insuficientes para normalizar o ACTH. E mesmo que se atinja essa normalização não há normalização da produção androgênica, porque, com qualquer nível de atividade adrenal, o “shunt” induzido pelo bloqueio da 21OH aumenta a proporção de esteróides intermediários na via androgênica. Para se ter uma produção normal de andrógenos é necessário que a clivagem da cadeia lateral do colesterol seja reduzida para proporções menores que o normal e evitando-se assim acúmulos excessivos de 17OHP. A supressão da clivagem do colesterol para abaixo do nível normal só é atingida com o uso de doses supra-fisiológicas de cortisol. Além disto, as doses divididas de hidrocortisona em duas ou três vezes ao dia não reproduzem adequadamente a secreção pulsátil de cortisol induzida pelo ACTH. Observa-se ainda uma diminuição da sensibilidade ao cortisol no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal nestes pacientes. Esta diminuição a nível central simultaneamente com preservação da sensibilidade periférica leva a uma maior incidência de efeitos colaterais induzidos pela terapia com GC. Com todos estes fatores, o paciente com HAC tratado apresenta um nível de andrógenos normais com hipercortisolismo, ou níveis de cortisol adequados e androgênios elevados ou, ainda, hipercortisolismo leve e hiperandrogenismo leve (16).

A busca da dosagem mais adequada de corticóide apresenta ainda a dificuldade na monitorização por não se ter um parâmetro de controle de curto prazo de fácil interpretação no caso da HAC, como foi visto por Hauffa e cols em estudo em que

avaliou a variação da velocidade de crescimento entre consultas de controle e concluiu que ela deve ser analisada com cautela (23).

### **1.2.5. Efeitos da terapia sobre o crescimento**

#### **1.2.5.1. Ações do GC sobre o crescimento:**

O mecanismo pelo qual o GC influencia o crescimento é complexo e multifatorial. Ele age em várias etapas e não é sabido qual efeito é o mais importante. Este efeito é dependente da dose, potência, tipo de preparação, momento de exposição, meia-vida e duração da administração do GC, que influenciam o grau de supressão de crescimento. Doses relativamente pequenas de GC são suficientes para suprimir o crescimento. O uso de prednisona, na dose de 3-5 mg/m<sup>2</sup>/dia, e de hidrocortisona, na dose de 12-15 mg/m<sup>2</sup>/dia, já podem produzir este efeito adverso, particularmente em crianças pré-puberis. O efeito inibitório da prednisona sobre o crescimento é maior que doses equivalentes de hidrocortisona, mais provavelmente pela meia vida mais prolongada e concentração plasmática sustentada (24). Crianças expostas a doses excessivas de GC imediatamente antes do início da puberdade podem ser particularmente susceptíveis à supressão de crescimento. A supressão da secreção de esteróides sexuais pelo GC neste momento pode atrasar a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas e atenuar o aumento da liberação de GH observada neste período induzido pelos hormônios sexuais. Apesar do efeito do GC sobre a altura final algumas vezes ser difícil de ser distinguido da história natural das doenças de base, o uso diário por mais de 18 meses tem sido relacionado com perda de altura final, ao contrário do uso intermitente ou em dias alternados até por anos que usualmente não se associa a perda de altura final (24).

Em relação a ações sobre o metabolismo ósseo e tecidos conectivos, o GC inibe diretamente a formação óssea, através da inibição direta do osteoblasto e indiretamente pela diminuição dos hormônios sexuais em crianças mais velhas e adolescentes. Diminui a absorção intestinal de cálcio, aumenta a excreção urinária e promove a reabsorção óssea por hiperparatireoidismo secundário. O GC também inibe a mitose dos condrócitos, interfere diretamente nas enzimas necessárias para as modificações pós-translacionais do precursor das cadeias de pró-colágeno e aumenta a degradação de colágeno (24).

Sob a ação do GC, há um aumento do catabolismo protéico e diminuição da oxidação lipídica.

A secreção de hormônio de crescimento (GH) pode ser tanto inibida quanto estimulada pelo GC. O cortisol facilita a síntese de GH pela alteração da afinidade e densidade do receptor de hormônio liberador do GH (GHRH) hipofisário. Uma concentração mínima de cortisol é necessária para a secreção normal de GH. Mas, em estados de hipercortisolismo, quando a produção de GH é estimulada na hipófise, a liberação pulsátil de GH é diminuída, principalmente pelo aumento da responsividade beta-adrenérgica dos neurônios hipotalâmicos produtores de somatostatina (24).

Os níveis de GH basal e estimulado não estão invariavelmente baixos na criança tratada com GC. Mas mesmo com secreção pulsátil característica do GH mantida, os seus níveis médios são usualmente reduzidos quando comparados com os das crianças saudáveis. O padrão de secreção da criança tratada com GC se assemelha a da “deficiência neurosecretória de GH”, que se caracteriza por uma secreção estimulada normal e uma secreção basal subnormal (24).

Os GC agem também sobre a expressão do receptor de GH, diminuindo-os e desacoplando seu mecanismo de transdução de sinal. Os níveis plasmáticos de proteína ligadora de GH e a ligação com receptor hepático de GH são marcadamente reduzidos em padrão dose-dependente durante o tratamento com GC (24).

O fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-1) não apresenta modificação na concentração sanguínea sob ação do GC, mas há diminuição acentuada da sua bioatividade (24).

#### 1.2.5.2. GC e HAC:

Vários estudos abordam efeitos da corticoterapia sobre o crescimento das crianças com HAC. Um estudo canadense com 25 crianças com deficiência de 21-OH avaliou os efeitos do GC sobre o crescimento, densidade mineral óssea e marcadores de reabsorção óssea, mostrando que não havia diferença de altura do momento da avaliação, da altura aos dois anos e da velocidade de crescimento nas crianças em relação a um controle hormonal adequado, razoável ou ruim (houve diferença apenas em termos de maturação óssea). A altura atual foi fortemente correlacionada

à estatura aos dois anos, indicando ser a altura até dois anos um dos principais determinantes da altura após este período e na adolescência (25).

O efeito do GC foi também avaliado sobre o crescimento de 48 pacientes com 21OHD (forma PS) e visto um efeito negativo da corticoterapia sobre a altura nos intervalos de 8-10 anos, 12-14 anos e entre 6-12 meses (26).

Correlação negativa da velocidade de crescimento com a dose de corticóide no primeiro ano de tratamento foi visto em estudo finlandês (27)

Hauffa e cols verificaram influência negativa do uso de GC sintético por mais de um ano nas crianças com menos de 18 meses e um discreto efeito da dose de hidrocortisona sobre a velocidade de crescimento nos meninos pré-puberais. Neste estudo retrospectivo, foram comparadas as doses de hidrocortisona divididas em três valores (menor que 15 mg/m<sup>2</sup>/dia, entre 15-25mg/m<sup>2</sup>/dia e maior que 25 mg/m<sup>2</sup>/dia) em relação à velocidade de crescimento. Os pacientes que usaram doses de hidrocortisona maiores que 25 mg/m<sup>2</sup>/dia apresentaram velocidade de crescimento menor do que aqueles pacientes que usaram doses menores (23).

A associação da dose de GC utilizada até dois anos com a estatura aos dois anos de idade cronológica foi observada em um estudo (28).

O estudo multicêntrico italiano mostrou correlação positiva do uso de hidrocortisona com a altura final, quando comparada com outros tipos de corticoterapia (29).

Dois estudos não verificaram associação do GC com a altura final: o estudo multicêntrico canadense (30) e o de Manoli e cols (28).

Estudo comparativo do padrão de secreção de GH e cortisol entre portadores de deficiência de 21OHD e crianças com baixa estatura mostrou que os dois grupos apresentaram a mesma média de secreção de GH nas 24 horas. A diferença que houve entre os grupos foi que as crianças com HAC apresentaram secreção de GH mais regular e uma junção (correlação positiva) na secreção dinâmica de cortisol e GH no momento inicial da avaliação comparativa, ao contrário do grupo controle, que apresentou padrão de secreção de GH pulsátil e correlação negativa entre a secreção de cortisol e GH. Os autores concluíram que este efeito é reflexo da administração de hidrocortisona em doses fixas e em horários específico e sugeriram que este padrão secretório do cortisol nos portadores de HAC pode ter importante influência na regulação do GH, diminuindo a amplitude e frequência dos

pulsos deste hormônio, e ser um fator adicional que contribui para o comprometimento da estatura nesses pacientes (31)

### **1.2.6. Deficiência de 21-hidroxilase e Altura Final**

Estudos clássicos que descreveram as características fenotípicas dos pacientes com HAC por deficiência de 21-OH caracterizavam as crianças com a forma PS como tendo um déficit estatural de -2 a -3 SD, os pacientes com forma VS com 1 a -2 SD e os portadores da forma não clássica com um déficit de -1SD chegando a atingir a altura final normal (1,7). Estudos recentes têm mostrado déficits estaturais menos acentuados, mas ainda persistem dificuldades em relação a expectativa de que o paciente consiga atingir a altura esperada para o seu padrão genético, por produção androgênica excessiva própria da doença e dificuldades no tratamento baseado em reposição de GC.

#### **1.2.6.1. Padrões de crescimento:**

Alguns estudos têm procurado buscar um padrão de crescimento comum aos portadores da forma clássica. New MI e cols avaliaram o padrão de crescimento de 63 crianças (20 com PS, 24 com VS e 19 com NC), acompanhadas dos 2 a 16 anos de idade. Foi evidenciado um crescimento insatisfatório até dois anos nos portadores de forma PS e bastante acentuado naqueles com VS. As crianças com VS apresentaram posteriormente um declínio de crescimento acentuado até a estatura final (32). Os autores justificam este padrão de crescimento nos PS pelo uso de doses altas de GC nos lactentes e pela deficiência de sal, não tendo uma recuperação no crescimento posteriormente. O efeito predominante nos VS foi o avanço da idade óssea durante a infância.

Outro estudo com 16 crianças mostrou também um padrão de crescimento diminuído até dois anos. Houve significativa redução da velocidade de crescimento durante a puberdade nos meninos. Nenhum dos nove pacientes que atingiram a altura final alcançou a altura alvo (33).

O estudo mais abrangente foi realizado em 2001, com 598 pacientes de cinco centros europeus, e identificou que os pacientes com a forma PS tiveram uma diminuição de crescimento de zero a três anos, seguindo posteriormente os padrões



normais até a puberdade. As crianças com a forma VS tiveram crescimento normal até dois anos e posteriormente ficaram acima do percentil 50 até os sete anos e caíram abaixo da média por volta de sete a dez anos de idade cronológica. O pico de velocidade de crescimento foi normal tanto para as meninas quanto para os meninos, porém ocorreu em uma idade mais precoce que na população padrão (34).

#### 1.2.6.2. Altura final e Tratamento:

Classicamente tem-se tentado justificar a baixa estatura pela dificuldade de se obter um equilíbrio entre a dose de corticóide suficiente para suprimir a produção exagerada dos andrógenos adrenais e a ação destes andrógenos sobre a maturação óssea. Revisão recente sobre os efeitos da terapia no crescimento e mineralização de crianças com HAC aponta várias dificuldades no tratamento destas crianças e sugere que o problema do déficit estatural poderia ser solucionado com o uso de GH (19). Os vários estudos que buscaram correlacionar fatores relacionados à perda de altura foram bastante controversos.

Para tentar esclarecer dúvidas em relação ao comprometimento da altura final e a terapêutica clássica, Eugster e col (35) fizeram uma metanálise de 18 estudos de 1977 a 2000, incluindo um estudo do próprio autor, que compreenderam 561 pacientes (com altura final e com altura prevista). Verificaram que a diferença entre a média da altura final e a média da altura dos pais (204 pacientes tinham informação da altura dos pais) foi de  $-1.21 \pm 0.153$  SD. A média da altura final dos meninos foi de  $-1.57$  SD e das meninas de  $-1.24$  SD. Os pacientes com diagnóstico precoce e boa adesão apresentaram melhor crescimento que aqueles com diagnóstico tardio e má adesão ao tratamento. Os autores concluíram que é possível atingir altura final satisfatória com a terapêutica tradicional e que os esforços devem se direcionar para o diagnóstico precoce e melhorar a adesão ao tratamento.

Outros estudos de relevância que foram desenhados também com o objetivo de avaliar a altura final de pacientes em uso de terapêutica são apresentados no QUADRO 1.

QUADRO 1: Estudos que avaliaram a altura final nos pacientes com 21OHD.

<b>ESTUDO</b>	<b>ALTURA FINAL (MÉDIA-SD)</b>
New MI e col. Estados Unidos, Nova York-1988 (32)	PS = $-1.68 \pm 1.19$ VS = $-1.83 \pm 1.18$ NC = $-0.99 \pm 0.98$
Yu ACM, Grant DB Reino Unido, Londres. 1995 (36)	F: $-1.13 \pm 1.05$
Jääskeläinen J, Voutilainen R. Finlândia. 1997 (27)	Diagnóstico precoce (até 1 ano): F: -1.0 e M: -0.8 Diagnóstico tardio (após 1 ano): F: -0.5 e M: -2.1
Hauffa BP, Winter A, Stolecke H. Alemanha. 1997 (23)	PS: F: -2.42      VS: F: -1.19 M: -1.21      M: -2.38
Premawardhana LD e cols. Reino Unido, Cambridge. 1997 (37)	F: $-1.49 \pm 0.34$
Cabrera MS e cols. Estados Unidos, Nova York. 2001 (38)	M: $-1.65 \pm 1.2$
MEWPE-CAH study group. Estudo multicêntrico europeu. 2001 (34)	M: -1.55      F: -1.25
Manoli I e cols. Grécia. 2002 (28)	PS: F: $-0.61 \pm 1$ VS: F: $-1.4 \pm 1$ M: $-0.57 \pm 0.8$ M: $-1.05 \pm 1$
Muihead S, Sellers EA, Guyda H. Estudo multicêntrico canadense. 2002 (30)	F: -0.9 M: -1.4
Van der Kamp HJ e cols. 2002 (39)	Diferença entre a altura final e altura alvo: PS: F: -1.25      VS: F: -0.96 M: -1.27      M: -1.51
Brunelli VL e cols. Estudo multicêntrico italiano. 2003 (29)	PS: $-1.3 \pm 1.2$ VS: $-1.8 \pm 0.9$ NC: $-1.7 \pm 1.1$
Balsamo A e col. Itália. 2003 (40)	Grupo A (forma PS): $-0.95 \pm 0.76$ Grupo B (forma VS): $-1.36 \pm 0.95$ Grupo C (forma NC): $-1.36 \pm 0.95$

Pinto G e col. França. 2003 (41)	FC: $-2 \pm 0.2$ NC: $-1.2 \pm 0.4$
Lemos-Marini SHV e cols. Brasil, São Paulo. 2005 (42)	$-1.57 \pm 1.01$

FC=forma clássica, PS=forma perdedora de sal, VS=forma virilizante simples, NC=forma não clássica, M = meninos F= meninas.

Estes estudos apontam vários fatores que podem ter influência sobre o crescimento e a altura final.

Dois estudos mostraram a associação do tipo clínico da HAC com a altura final. Um deles mostrou que as crianças com forma PS alcançaram melhor média de estatura final que aquelas com forma VS (28) e o outro, um discreto efeito positivo do estado perdedor de sal sobre a velocidade de crescimento no grupo de pré-púberes (23). Outros quatro (32, 34, 38, 42) não mostraram diferença significativa.

Quando se avaliou a influência do controle hormonal, um estudo verificou correlação negativa da androstenediona com o crescimento na infância e da testosterona nas crianças de dois a dez anos, não sendo visto associação com a 17OHP e DHEA (30); um outro verificou correlação positiva fraca do controle hormonal nos meninos púberes sobre a velocidade de crescimento. Neste estudo os pacientes púberes com controle insatisfatório apresentaram menor velocidade de crescimento (23). Outros três estudos não observaram essas correlações (32, 38, 40).

Outro importante fator estudado é o início da terapêutica. No estudo multicêntrico italiano a altura final foi significativamente superior no grupo que iniciou tratamento antes de 20 meses (29) e no estudo de Balsamo e cols os pacientes com diagnóstico antes de um ano apresentaram melhor prognóstico estatural (40). Um dos estudos identificou a correlação da altura aos dois anos com a altura final (28). O estudo brasileiro não mostrou nenhuma correlação (42), assim como também o grupo europeu não encontrou correlação entre o início da terapêutica nos pacientes com forma VS e a altura final (34).

A variação da puberdade foi avaliada em três dos estudos citados. Um deles associou a menarca precoce com o índice de massa corpórea elevada antes de dois

anos de idade cronológica (36). Outro mostrou início puberal adequado nos pacientes com forma clássica, ganho puberal reduzido nos meninos e idade óssea avançada no início do desenvolvimento puberal (39). O terceiro mostrou uma menarca mais atrasada de pacientes com mutações correspondentes ao fenótipo da forma PS em comparação com os pacientes com mutações com correspondência ao fenótipo da forma VS, e em comparação aos pacientes com mutações correspondentes à forma não clássica. A duração da puberdade foi semelhante em todos os pacientes (40).

Alguns estudos abordaram a idade óssea, não sendo verificada associação de avanço da idade óssea com a altura final em dois deles (27,30). Em outro foi observado correlação positiva entre a idade óssea no primeiro ano de vida e a estatura final (40).

O índice de massa corpórea (IMC) foi estudado por Yu e Grant que verificaram não só a relação com menarca precoce, como também associação do IMC elevado antes de dois anos com perda do potencial genético de altura. Esses autores chamaram a atenção para a possibilidade de super-estimação da altura com o uso de predição de altura usando idade óssea avaliada pelo método Rus TW (36). Manoli e cols não mostraram associação do índice de massa corpórea com a altura final (28).

Jääskeläinen e cols analisaram o peso e comprimento ao nascimento e constataram que os pacientes com diagnóstico até um ano de vida eram maiores que a população de referência (27). Os pacientes com forma PS apresentaram IMC mais baixo ao nascimento em outro estudo (38). Outro estudo não verificou alteração de peso ao nascimento (40).

Van der Kamp HJ e cols mostraram que a média de altura aos 3 meses correlacionou-se com a média de altura final reduzida (-1,50 SD) nos pacientes com forma perdedora de sal, provavelmente pelo uso de alta dose de GC. Também foi visto neste estudo que os pacientes tratados com suplementação de sal tiveram melhor média da altura final (-0,83 SD) (39).

Houve correlação negativa entre o momento em que foi iniciado o mineralocorticóide com a estatura final em um estudo (40).

Na análise feita por Lemos-Marini e cols, o único aspecto que influenciou na altura final foi o tempo de tratamento, tendo um resultado pior os pacientes que foram

tratados por menos de cinco anos ( $-2,49 \pm 1,03$  SD) e melhor aqueles com tratamento superior a 10 anos ( $-0,78 \pm 0,84$  SD) (42).

Na maior parte dos estudos, os pacientes não conseguiram atingir o seu potencial genético (29, 30, 32, 37, 38, 41, 42). Embora os pacientes não tenham atingido a altura alvo no estudo de Brunelli e cols, a altura final foi positivamente correlacionada com a altura alvo e com o uso de hidrocortisona quando comparada com outros GC (29). Em outro estudo, os pacientes com forma PS atingiram a altura alvo, mas os pacientes com forma VS ficaram muito abaixo dela (28). Balsamo e col verificaram que 55% dos pacientes com forma PS, 33.3% dos virilizantes simples e 40% dos pacientes com forma NC atingiram a altura final de 0.5 SD da altura alvo e que houve correlação positiva da altura final com a altura alvo (40).

Para se avaliar o efeito dos esteróides sexuais no crescimento dos portadores de 21OHD, Thilen e cols observaram o crescimento de 15 crianças com 21OHD em pré-tratamento (13 com forma VS, uma com forma PS e uma com NC) e nenhuma delas apresentou aumento de velocidade de crescimento até 18 meses, apesar de níveis bastante elevados de 17OHP, androstenediona e testosterona. Houve progressão lenta da virilização neste período. Na maior parte dos casos houve aceleração do crescimento entre 24-28 meses (43). Savage e cols acompanharam uma das crianças publicada na série de Thilen e cols (44). Ambos os autores concluíram que poderia haver certa resistência androgênica em relação à maturação óssea em crianças até 18 meses de idade cronológica (44).

Tentando analisar os efeitos dos andrógenos sobre a proporção corporal e o crescimento, 27 pacientes foram avaliados e, em 24 deles, as proporções corporais eram normais. Onze pacientes tinham completado crescimento, sendo que sete tinham estatura  $-1,69$  SD. Nos pacientes em crescimento, o escore de altura para idade óssea também estava abaixo de zero (sem especificação exata), mostrando perda de altura apesar do avanço da idade óssea. Os autores sugerem a procura de marcadores bioquímicos mais sensíveis para controle de tratamento que o controle clínico (45).

A avaliação do grande número de publicações relacionadas à terapêutica e altura final dos pacientes com 21OHD mostra que não há um consenso entre os autores sobre os fatores que influenciam o prognóstico estatural. Já têm sido sugeridas terapias alternativas, mas a compreensão mais aprofundada da terapêutica clássica

pode ainda trazer muitos benefício em relação ao crescimento e controle dos portadores de 21OHD.

### 1.3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endoc Rev* 2000; 21: 245-291.
2. Stewart PM. The adrenal córtex. In: Larsen. Kronenberg. Melmed. Polonsky., editors. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Elsevier Science; 2003. p. 492-500.
3. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 193-206.
4. Linder BL, Esteban NV, Alfred L, Yergey AL, Winterer JC, Lotiaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *Pediatrics* 1990; 77: 458-463.
5. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leio SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1505-1510.
6. Metzger DL, Wright NM, Veldhuis JD, Rogol AD, Kerrigan JR. Characterization of pulsatile secretion and clearance of plasma cortisol in premature and term neonates using deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Met* 1993; 77: 458-463.
7. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 31-59.
8. de Peretti E, Forest MG. Pitfalls in the etiological diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the early neonatal period. *Horm Res* 1982; 16:10-12.
9. Sellers EP, MacGillivray MH. Blunted adrenarche in patients with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Res* 1995; 21: 537-544.
10. New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1038: 14-43.
11. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-788.
12. Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 241-246.

13. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4048-4053.
14. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics* 2000; 106: 767-773.
15. Caldato MCF, Fernandes VT, Kater CE. One-year evaluation of single dose prednisolone therapy for 21-hydroxylase deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48: 705-712.
16. Merke DP, Cutler GB. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 121-135.
17. Gallagher MP, Levine LS, Oberfield SE. A review of effects of therapy on growth and bone mineralization in children with congenital adrenal hyperplasia. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15 Suppl A: S26-30.
18. Helleday J, Siwers B, Ritzen EM, Carlstrom K. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 617-630.
19. Bode HH, Rivkees SA, Cowley DM, Pardy K, Johnson S. Home monitoring of 17-hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples. *J Pediatr* 1999; 134:185-189.
20. Shimon J, Kaiserman I, Sack J. Home monitoring of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone levels by filter paper blood spots in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 1995; 44: 247-252.
21. Kruger C, Rauh M, Dorr HG. Immunoreactive renin concentration in healthy children from birth to adolescence. *Clin Chim Acta* 1998; 274:15-27.
22. Kruger C, Hoper K, Weissortel R, Hensen J, Dorr HG. Value of direct measurement of active renin concentrations in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 858-861.
23. Hauffa BP, Winter A, Stolecke H. Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency. *Klin Paediatr* 1997; 209: 71-77.
24. Allen DB. Glucocorticoid-associated growth failure: mechanisms and potential reversal. *The Endocrinologist* 1998; 8: 21-30.



25. Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, body mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3926-3929.
26. Stikkelbroeck NM, Hof-Grootenboer Ba, Hermus AM, Otten BJ, Hof MA. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre) puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 3525-3530.
27. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 1997; 41: 30-33.
28. Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 669-676.
29. Brunelli VL, Russo G, Bertelli S, Gargantini R, Balducci R, Chiesa L, Livieri L, De Sanctis C, Einaudi S, Virdis R, Saggese G, Chiumello G. Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 277-283.
30. Muirhead S, Sellers EA, Guyda H. Indicators of adult height outcomes in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2002; 141:247-252.
31. Charmandari E, Pincus SM, Matthews DR, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Oral hydrocortisone administration in children with classic 21-hydroxylase deficiency leads to more synchronous joint GH and cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2238-2244.
32. New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and non-classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 1988; 30 Suppl; 79-88.
33. Rasat R, Espiner EA, Abbott GD. Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens. *N Z Med J* 1995; 108: 311-314.
34. Hargitai G, Sólum J, Battelino T, Pribilincová JK, Frisch H, MEWPE-CAH study group. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2001; 55: 161-171.

35. Eugster EA, DiMeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001; 138: 193-206.
36. Yu AC, Grant DB. Adult height in women with early-treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier childhood. *Acta Paediatr* 1995; 84: 261-263.
37. Premawardhana LD, Hughest IA, Read GF, Scanlon MF. Long term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 513-517.
38. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long-term outcome in adult males with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3070-3078.
39. Van der Camp HJ, Otten BJ, Buiteweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, Delemarre-de Waal HÁ, Vusma T, Wit JM. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21- hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child* 2002; 87: 139-144.
40. Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, Bal M, Cassio A, Kontaxaki K, Cacciari E. CYP21 genotype, adult height, and puberal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5680-5688.
41. Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassinos C, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fékété C, Morel Y, Brauner R. Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2624-2633.
42. Lemos-Marini SHV, Guerra Jr G, Marcilio AM, Baptista MTM, Silva LO, Maciel-Guerra AT. Hiperplasia congénita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase: altura final de 27 pacientes com a forma clássica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 902-907.
43. Thilen A, Woods KA, Perry LA, Savage MO, Wedell A, Ritzen EM. Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 1995; 84:894-898.
44. Savage MO, Ledrethon MC, Blair JC, HO JT, Jonhston LB, Lienhardt A, Clark AJ, Chaussain JL. Growth abnormalities associated with adrenal disorders and their management. *Horm Res* 2001; 56 Suppl 1: 19-23.
45. Young MC, Ribeiro J, Hughes JA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1554-1558.

## 2. ARTIGO

### 2.1. RESUMO

Estudo retrospectivo por pesquisa de prontuário e avaliação antropométrica de 31 crianças com hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência de 21-hidroxilase na forma clássica em acompanhamento no ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG-HC) que atingiram a altura final (AF). O objetivo foi avaliar a AF e fatores correlacionados. A idade mediana de início de acompanhamento foi de dois anos e três meses. O período médio de seguimento até a aquisição da AF foi de  $10,3 \pm 4,2$  anos. Vinte e seis pacientes do sexo feminino e 17 tinham a forma perdedora de sal. Vinte e seis pacientes utilizaram hidrocortisona (Hc) durante a fase de crescimento (dose mediana de  $13,7 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ ). Utilizando os dados do NCHS como referência, foi calculado o escore Z para a estatura em relação à idade cronológica (IC), idade óssea (IO) e para o canal familiar. O escore Z da estatura na primeira consulta (ZAI) foi de  $0,12 \pm 2,59$ . O escore Z para a AF (ZAF) foi de  $-0,64 \pm 1,45$ , sem diferença significativa em relação aos sexos, adesão ao tratamento e tipo clínico da hiperplasia. Os 20 pacientes com canal familiar conhecido apresentaram ZAF de  $-0,62 \pm 1,39$ , sem diferença estatística do escore Z para a altura alvo (ZAA) que foi de  $-1,25 \pm 0,75$ ,  $p = 0,06$ . Os 15 pacientes que realizaram Rx de punho no primeiro ano de seguimento mostravam avanço na IO. O escore Z da estatura em relação à IO (ZIO1) foi  $-2,04 \pm 1,31$ , inferior a média do escore Z em relação à IC ( $ZIC1 = 0,69 \pm 2,57$ ),  $p=0,00025$ . O ZAF desse grupo foi de  $-0,92 \pm 1,62$ , significativamente superior ao início de tratamento quando comparado ao ZIO1 ( $p=0,02$ ). As 17 crianças que iniciaram tratamento até os dois primeiros anos apresentaram recuperação estatural durante o tratamento. A média do escore Z aos 2 anos (ZA2) foi de  $-1,38 \pm 2,3$  e o ZAF de  $-0,34 \pm 1,26$ ,  $p = 0,04$ . As 20 crianças que usaram dose média de Hc inferior a  $15 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  apresentaram melhor AF (ZAF=  $-0,19 \pm 1,45$ ) quando comparadas àquelas 11 que usaram dose superior a  $15 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  (ZAF=  $-1,45 \pm 1,18$ ), com

diferença significativa ( $p=0,018$ ). Observou-se correlação negativa moderada, mas significativa, da dose de hidrocortisona em relação à AF ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Os pacientes com mau controle (dosagem de 17-OH progesterona e androstenediona superiores a seis vezes o valor de referência) não apresentaram diferença daqueles com tratamento satisfatório em relação à AF. Concluímos que os pacientes atingiram AF satisfatória, dentro do canal familiar, e que o tratamento precoce e o uso de doses mais baixas do acetato de hidrocortisona possibilitaram um melhor resultado estatural.

**Palavras - chave:** Deficiência de 21-hidroxilase, altura final, corticoterapia, tratamento precoce.

## 2.2. ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the final height (FH) and associated factors of 31 children with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH) caused by 21-hydroxylase deficiency who were regularly followed at the *Hospital das Clínicas* of the Federal University of Minas Gerais. The median age at the beginning of the treatment was 2 years and 3 months and they were followed-up for  $10.28 \pm 4.2$  years until they reached their FH. Twenty six patients were female and 17 presented the salt-wasting form. Twenty six received daily oral hydrocortisone acetate (Hc) in a median dose of  $13.7\text{mg}/\text{m}^2$ . We calculated the Z score for height related to chronological age (HAZ), bone age (BA) and target height according to the NCHS data. The initial HAZ was  $0.12 \pm 2.6$  and for the FH (FHZ)  $-0.64 \pm 1.45$ , without significant difference according to sex, treatment compliance and clinical forms. Patients with known target heights ( $n=20$ ) showed FHZ of  $-0.62 \pm 1.39$ , with no difference to Z score for the target height (THZ) which was  $-1.25 \pm 0.75$  ( $p=0.06$ ). Patients who had wrist Rx in their first year of treatment ( $n=15$ ) showed advanced BA. The Z score for BA (BAZ) was  $-2.04 \pm 1.31$ , lower than the HAZ of  $0.69 \pm 2.57$  ( $p=0.00025$ ). Moreover this their FHZ score was  $-0.92 \pm 1.62$ , significantly higher than the BAZ at the beginning of the treatment ( $p=0.02$ ). Children who were treated in their first two years of life ( $n=17$ ) showed catch-up growth during follow-up. They presented HAZ of  $-1.38 \pm 2.3$  at 2 years of CA and the FHZ of  $-0.341 \pm 1.26$  ( $p =$

0.04). Children who received a mean Hc dose lower than 15 mg/m<sup>2</sup>/d achieved better FH results (FHZ =  $-0.19 \pm 1.45$ ) as compared to those who used higher doses more than 15 mg/m<sup>2</sup>/d (FHZ =  $1.45 \pm 1.18$ ),  $p=0.018$ . There was a moderate but significant negative correlation between the Hc dose and the FH ( $r=-0.51$ ;  $p<0.05$ ). Patients with a poor hormonal control (17-OH progesterone and androstenedione levels 6 times higher than the reference values) showed no FH differences when compared to those with a satisfactory control. We conclude that CAH patients achieved a satisfactory FH, higher than their familiar target and that early treatment as well as lower Hc doses allowed for the better results concerning the final stature.

**Key Words:** 21-hydroxylase deficiency, final height, glucocorticoid therapy, early treatment.

### 2.3. INTRODUÇÃO

A HAC é uma doença autossômica recessiva caracterizada por mutações nos genes que codificam as cinco enzimas responsáveis pela esteroidogênese adrenal, levando à um prejuízo na ação enzimática. O gene mais comumente acometido é o *CYP21*, localizado no cromossomo 6p21.3 e que codifica para a síntese da 21-hidroxilase. 90% dos casos de HAC são conseqüentes a esse acometimento.

Na deficiência de 21-hidroxilase (21OHD) há baixa produção de cortisol, com o aumento compensatório da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que age sobre o córtex da supra-renal, levando a um aumento na secreção de precursores esteróides adrenais que não requerem a 21-hidroxilação, especialmente a 17-OH-progesterona (17OHP). Posteriormente estes precursores serão metabolizados em andrógenos ativos, principalmente testosterona e diidrotestosterona e, em menor quantidade, em estrona e estradiol (1).

De acordo com o grau do comprometimento enzimático temos as manifestações clínicas: a forma clássica (mais afetada) e a forma não clássica (menos afetada). A forma clássica subdivide-se em perdedora de sal (PS) e virilizante simples (VS) e é caracterizada pela virilização intra-útero do feto. As meninas se apresentam com genitália ambígua ao nascimento, ao contrário dos meninos que podem não apresentar alterações da genitália ao nascimento. As crianças do sexo masculino apresentam pseudo-puberdade precoce.

75% dos pacientes com a forma clássica apresentam a forma perdedora de sal. A concentração insuficiente de aldosterona para manter o equilíbrio hidroeletrolítico caracteriza a forma PS. O comprometimento na produção mineralocorticóide é causado pela 21-hidroxilação deficiente da progesterona. A síndrome perdedora de sal se manifesta com quadro de desidratação hiponatrêmica e hipovolemia. Ambos os sexos podem ser acometidos. Os outros 25% dos casos têm a forma VS. A HAC por 21OHD é a causa mais comum de virilização da genitália feminina.

A base do tratamento da HAC consiste na reposição de glicocorticóide (GC) e inibição da produção excessiva de ACTH, diminuindo secundariamente os níveis de andrógenos adrenais e atenuando a virilização. Na forma PS faz-se também a reposição de mineralocorticóide, para correção do distúrbio hidroeletrolítico.

Um dos principais objetivos do tratamento é possibilitar um crescimento satisfatório. O crescimento dos portadores da forma clássica de HAC, assim como da forma não clássica, tem sido relatado como sendo abaixo do esperado, tanto quando se compara com a referência da população como também com a altura-alvo, baseada no canal familiar (2). Os motivos para este crescimento deficiente e conseqüente comprometimento na AF não estão bem esclarecidos. Vários fatores têm sido levantados para justificá-lo, sempre tendo como base a idéia de que é conseqüência da dificuldade de se obter equilíbrio entre a inibição da excessiva produção androgênica, que induz à maturação óssea, e o próprio tratamento com corticóide que, mesmo em quantidades discretamente supra-fisiológica, pode ser prejudicial ao crescimento. Há autores que acreditam que a perda de AF possa ser uma conseqüência quase inevitável do tratamento convencional, pois este permite a produção excessiva de andrógenos de maneira intermitente ou sustentada, além do seu efeito supressivo direto sobre o crescimento, sugerindo o uso de tratamentos alternativos para solucionar o problema (3). Fatores como atraso diagnóstico (4,5), controle hormonal insatisfatório (6, 7), alterações do desenvolvimento puberal (8,9), tipo de GC utilizado (4) e duração de uso (7) são relacionados com um pior prognóstico estatural. Recente meta-análise de 18 estudos (n = 204) feita por Eugster e cols evidenciou uma média de escore Z para altura final (ZAF) de -1,37 (10). O estudo brasileiro publicado por Lemos-Marini SH e cols não mostrou resultados diferentes da literatura internacional, com comprometimento estatural significativo (ZAF= -1,57) (11).

O objetivo primário do estudo foi avaliar a AF dos pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase em acompanhamento por aproximadamente 10 anos no Ambulatório de Endocrinologia Infantil e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Secundariamente, fatores como sexo, tipo de HAC, adesão ao tratamento, idade de início de tratamento, dose de hidrocortisona, exames laboratoriais, puberdade e IO foram avaliados em relação à AF.

## **2.4. POPULAÇÃO E MÉTODO**

### **2.4.1. Pacientes**

Foram estudados todos os pacientes com diagnóstico de HAC por 21OHD, com a forma clássica, em acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia Infantil e do Adolescente do UFMG-HC que atingiram a AF. Foram selecionados os prontuários das meninas que apresentavam a IC mínima de 13 e os meninos com no mínimo 15 anos para identificar se já haviam atingido a AF. Trinta e um pacientes preencheram critério para entrar no estudo. Foram excluídos pacientes com outras doenças que pudessem afetar o desenvolvimento linear ou que estivessem em uso de medicação que interferisse neste sentido. Vinte e cinco pacientes (80%) foram acompanhados regularmente desde o momento do diagnóstico até a AF. Três pacientes interromperam o tratamento por um período superior a um ano e o retomaram posteriormente e outros três tiveram o diagnóstico da HAC em outro hospital, abandonaram o tratamento e o reiniciaram no UFMG-HC em fase tardia de crescimento.

O diagnóstico da HAC foi baseado em alterações laboratoriais (elevação da 17OHP, androstenediona, testosterona total e dosagem de eletrólitos), além dos dados clínicos (apresentação inicial e presença de genitália ambígua). A classificação da forma clássica em PS foi feita de acordo com relato de crise perdedora de sal (desidratação, hipercalemia e hiponatremia) e na necessidade do uso do acetato de fludrocortisona para manter os níveis de eletrólitos normais. Todas as meninas apresentaram genitália ambígua e foram submetidas à pelo menos uma cirurgia corretora. Os pacientes do sexo masculino com a forma VS apresentaram pseudo-puberdade precoce antes dos quatro anos de idade cronológica, com

avanço de IO, compatível com a descrição clínica dessa forma de HAC nos meninos, além de níveis elevados de 17OHP.

Os pacientes fizeram uso de reposição de GC e mineralocorticóide (quando necessário). A hidrocortisona é o GC de escolha no Hospital das Clínicas, sendo calculada a dose por superfície corpórea e dividida em três dosagens, de maneira que a metade era dada pela manhã, um quarto à tarde e o outro quarto à noite. A dose calculada para o tratamento da HAC não foi uniforme, pois o estudo abrangeu pacientes que iniciaram o tratamento antes e depois do ano de 1995, época em que ocorreu uma modificação na terapêutica recomendada no tratamento após estudo randomizado prospectivo feito por Silva e cols (12), passando de uma dose de 15-25 mg por metro quadrado por dia ( $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ ) para 10-15  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$  de hidrocortisona. Vinte e seis pacientes utilizaram hidrocortisona. Quatro usaram prednisona (dose única diária) e um paciente usou dexametasona (dose única diária). A escolha do GC de ação longa foi feita na tentativa de melhorar a adesão desses pacientes, que tinham dificuldades econômicas para adquirir a hidrocortisona. O mineralocorticóide utilizado foi o acetato de fludrocortisona, na dose de 0.05 a 0.2 mg por dia.

#### **2.4.2. Métodos**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em pesquisa da UFMG. Foi baseado em análise retrospectiva, longitudinal, por pesquisa de prontuários médicos associado a componente transversal com análise dos dados antropométricos dos pacientes e de seus pais.

Após a assinatura do termo de consentimento, os pacientes e os pais eram examinados, em uma consulta médica pré-agendada, de acordo com o controle usual do paciente. Um único pesquisador realizou ambas as avaliações. Nessa consulta, a avaliação estatural dos pacientes e dos pais foi feita em posição supina utilizando o estadiômetro de Harpeden e os pacientes foram pesados em balança Fillizola®.

Vinte e dois pacientes compareceram à consulta. Onze mães e dois pais tiveram a sua altura aferida. Em apenas um caso ambos os pais foram medidos. Nos outros seis, esta informação foi obtida no prontuário.

A análise retrospectiva levou em consideração o acompanhamento prévio dos pacientes. As consultas clínicas eram agendadas trimestralmente, quando eram



avaliados dados antropométricos, medida pressão arterial, desenvolvimento puberal, exames laboratoriais e sinais de hiperandrogenismo. Buscou-se, na análise de prontuários, estabelecer a evolução ponderal das crianças e a AF atingida, além de saber a forma da HAC, a dose de GC utilizada em cada fase de crescimento, o momento do início da puberdade, se houve desenvolvimento de puberdade precoce, a IO inicial e em torno de dois anos de IC, o resultado dos exames laboratoriais (17OHP e androstenediona), e a adesão ao tratamento.

Considerou-se que a criança tivesse atingido a altura final quando ela apresentasse velocidade de crescimento (VC) menor que 0,5 cm por ano e IO maior que 15 anos para as meninas e 17 anos para os meninos, correspondendo a 99% do crescimento finalizado (13). A análise da IO foi baseada em Rx da mão e punho esquerdo usando o método de Greulich e Pyle (14). Todas as determinações foram feitas por um radiologista experiente e conferidas pelo médico responsável pelo paciente.

O estágio puberal foi avaliado pelos critérios de Marshall e Tanner. A definição do início do desenvolvimento da puberdade na menina foi o surgimento de mamas (M2) e nos meninos, o aumento testicular (testículos com quatro ml-G2) (15,16).

Com o objetivo de uniformizar a análise, os GC de ação longa utilizados por cinco pacientes (prednisona e dexametasona) foram transformados em dose equivalente de hidrocortisona baseado no seu efeito de supressão de crescimento: 30 mg de hidrocortisona = 6 mg de prednisona = 0.375 mg de dexametasona (17). A escolha desta transformação de GC foi baseada em equivalência mais conservadora, embora alguns autores sugiram equivalências diferentes. As doses resultantes foram relacionadas à superfície corpórea, expressa em metro quadrado. A superfície corpórea foi calculada pela fórmula de Du-Bois e cols:  $\ln(SA) = -3.751 + 0.422 \times \ln(H) + 0.515 \times \ln(W)$ , sendo que  $\ln$  equivale a logaritmo natural, SA é a superfície corpórea em metro quadrado (m<sup>2</sup>), H equivale à altura em centímetros e W representa o peso em quilogramas (18).

A má adesão ao tratamento foi considerada quando esta informação era explícita nos prontuários, não sendo este parâmetro avaliado nos pacientes em que não constava este tipo de comentário.

As alturas-alvo dos pacientes foram calculadas pela média da altura dos pais (em centímetros), e acrescentando-se seis e meio centímetros para os meninos ou

subtraindo-se seis e meio centímetros para as meninas. Foram expressas em desvio-padrão (escore Z).

A completa normalização dos exames não era considerada meta terapêutica, durante o acompanhamento dos pacientes. Devido a grande variação da concentração de 17OHP, optou-se por classificar os pacientes em dois grupos de acordo com o controle laboratorial: aqueles com mais de 50% dos resultados até seis vezes o valor de referência máximo ou mais de 50% acima destes valores. A escolha aleatória de seis vezes o valor de referência considerou um limite mínimo para a flutuação hormonal que classificasse os pacientes em dois grupos de controle (satisfatório e inadequado). Os pacientes com exatamente 50% dos resultados acima e abaixo de seis vezes os valores de referência foram excluídos desta análise. Foi feita a mesma avaliação com a androstenediona. As dosagens hormonais foram realizadas por radioimunoensaio.

### **2.4.3 Análise Estatística**

A análise estatística foi feita por meio do software Epinfo, versão 6.0.

A distribuição do grupo quanto ao sexo, adesão ao tratamento e forma clínica da HAC foi feita por meio do cálculo da frequência simples. Foram calculadas também as médias simples da idade cronológica em que os pacientes atingiram a AF, do tempo de acompanhamento e da idade de início da puberdade. Para análise do tempo de início de acompanhamento e para a verificação da dose de hidrocortisona utilizada, a mediana foi mais representativa que a média.

A avaliação antropométrica foi realizada pelo programa Epinutri deste software, que é baseado nas curvas de crescimento desenvolvidas pelo NCHS (19,20). As medidas de altura foram transformadas em escore Z em relação à IO, à IC e altura alvo.

Foi feita a avaliação das médias dos escores Z das alturas finais do grupo total tendo como parâmetros a adesão ao tratamento, o sexo e o tipo de HAC. Comparou-se também o momento inicial (primeira consulta) com o momento final (quando foram atingidas as alturas finais). Quando era conhecido o canal familiar foi feita comparação também com este parâmetro.

Para um subgrupo de pacientes que iniciaram tratamento precocemente, até 27 meses de idade cronológica, foi comparado o escore Z a altura aos dois anos de

idade cronológica (ZA2) com a altura final (ZAF) e com o canal familiar (ZAA). Esta análise foi feita também em relação aos sexos. Analisadas a média das IO iniciais (feitas até dois anos de idade cronológica) comparando-se com a média das alturas finais. O tempo médio de seguimento e a dose mediana de hidrocortisona utilizada foram calculados neste subgrupo.

O grau de controle laboratorial foi comparado com ZAF.

A avaliação do tratamento foi feita de duas maneiras: uma divisão em grupos e correlação das médias de hidrocortisona dos pacientes comparando-se com a ZAF. Os pacientes foram comparados em dois grupos: o primeiro com dose média de hidrocortisona igual ou superior a 15 mg/ m<sup>2</sup> e o segundo com dose média inferior a 15 mg/ m<sup>2</sup> em relação à AF. Foi feita correlação da média de hidrocortisona utilizada por cada criança durante seu acompanhamento com a ZAF, realizada por regressão linear simples (correlação entre variáveis não categóricas).

A comparação entre médias no mesmo grupo foi feita pelo teste t de Student para amostras pareadas e, em grupos diferentes, pela análise de variâncias ou pelo teste não paramétrico de Kruskal Wallis, quando indicado. O valor do p-alfa foi considerado significativo quando foi igual ou inferior a 0,05.

## **2.5. RESULTADOS**

### **2.5.1. Características da Amostra**

Vinte e seis pacientes são do sexo feminino (duas crianças do sexo genético feminino com sexo social masculino) e cinco, do masculino. Dezesete pacientes têm forma PS (54,8%), sendo dois meninos e 15 meninas e os outros 14, VS (três meninos e 11 meninas). A idade mediana de início de acompanhamento foi de dois anos e três meses. O tempo médio de acompanhamento até que o paciente atingisse a altura final foi de 10,28 ±4,2 anos. Os meninos atingiram esta altura com idade média de 13 anos e três meses e as meninas com 14 anos e três meses, sem diferença estatística (p=0,246).

Em relação ao início da puberdade, não foi possível a análise adequada em nove crianças: sete delas porque iniciaram (ou reiniciaram) acompanhamento com puberdade em evolução (incluindo uma que assumiu sexo social oposto ao sexo genético e outra que desenvolveu puberdade precoce e estava em uso de

medroxiprogesterona) e as outras duas porque este dado não estava bem claro nos prontuários analisados. Três pacientes (uma menina e dois meninos) desenvolveram puberdade precoce durante o acompanhamento e fizeram uso de análogos do hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofina (GnRH) irregularmente. A idade média de início de puberdade de 19 pacientes (excluindo os pacientes que fizeram uso de GnRH) foi de  $9,1 \pm 1,9$  anos. O sexo masculino (n=2) apresentou média de início puberal de  $8,5 \pm 3,7$  anos e o sexo feminino (n= 17) de  $9,2 \pm 1,8$  anos.

### 2.5.2. Avaliação Antropométrica

O Z escore médio de estatura quando os pacientes iniciaram o acompanhamento (ZAI), referente à primeira consulta, foi de  $0,12 \pm 2,6$ , sem diferença significativa entre os sexos. O sexo masculino apresentou ZAI de  $0,90 \pm 2,27$  e o feminino, de  $-0,025 \pm 2,66$  (p=0,69). O ZAF foi de  $-0,64 \pm 1,45$ , sem diferença significativa em relação aos sexos, à adesão ao tratamento e ao tipo clínico da hiperplasia (TABELA 1). A diferença entre as médias (final menos inicial) foi de  $-0,765 \pm 2,36$ , sem significância estatística (p = 0,08).

TABELA 1: Comparação das médias do escore Z para a estatura em relação ao sexo, adesão ao tratamento e forma clínica da HAC.

		n	ZAI Média $\pm$ SD	p	ZAF Média $\pm$ SD	p
SEXO	Masculino	5	$-0,90 \pm 2,27$	0,69	$0,36 \pm 2,76$	0,09
	Feminino	26	$-0,025 \pm 2,66$		$-0,835 \pm 1,84$	
ADESÃO	Boa	16			$-0,45 \pm 1,60$	0,46
	Ruim	15			$-0,85 \pm 1,30$	
FORMA CLÍNICA	Perdedora de sal	17			$-0,43 \pm 1,49$	0,38
	Virilizante Simples	14			$-0,90 \pm 1,42$	

ZAI= escore Z de estatura no início do acompanhamento; ZAF=escore Z para estatura final.

O escore Z da IO do primeiro ano de tratamento (ZIO1) foi de  $-2,035 \pm 1,31$ . Quinze pacientes tinham este dado disponível, sendo que seis apresentam a forma

PS (dois iniciaram tratamento precocemente, até dois anos de idade cronológica) e nove, forma VS. O Z médio da altura em relação à idade cronológica inicial (ZIC1) destes pacientes foi de  $0,69 \pm 2,58$  e do ZAF foi de  $-0,92 \pm 1,63$ . A diferença entre o ZIC1 e ZIO1 foi de  $2,72 \pm 2,17$ , bastante significativa ( $p=0,00025$ ), mostrando avanço de idade óssea. A diferença do ZAF e ZIO1 foi de  $1,15 \pm 1,72$ , significativo ( $p=0,02$ ). Os meninos atingiram ZAF superior às meninas. Não houve diferença significativa do ZIO1 e da ZIC1 entre os sexos (TABELA 2).

TABELA 2: Evolução estatural dos pacientes que realizaram idade óssea no primeiro ano de tratamento.

		n	ZIO1 Média ± SD	p	ZIC1 Média ± SD	p	ZAF Média ± SD	p
SEXO	Masculino	3	$-2,42 \pm 0,23$	0,56	$2,12 \pm 1,98$	0,30	$-0,91 \pm 2,0$	0,02
	Feminino	12	$-1,94 \pm 2,13$		$0,33 \pm 2,65$		$-1,37 \pm 1,22$	
			$-2,035 \pm 1,31$		$0,69 \pm 2,58$		$-0,92 \pm 1,63$	

ZIO1: escore Z para estatura relativa à idade óssea; ZIC1: escore Z para estatura referente à idade cronológica; ZAF: escore Z da estatura final.

Nos 20 pacientes (17 do sexo feminino) em que eram conhecidas as alturas-alvo, foi possível a comparação da média das alturas finais com o canal familiar. Não houve diferença significativa entre ZAF dessas crianças ( $-0,615 \pm 1,39$ ) e a média do Z da estatura referente à altura alvo ( $ZAA = -1,25 \pm 0,75$ ). Esta diferença ( $ZAF-ZAA$ ) foi de  $0,64 \pm 1,46$ , com  $p=0,06$ . Sugere que as crianças alcançaram o seu potencial genético. Este grupo foi avaliado também por sexo e não houve diferença dos dois parâmetros comparados ( $ZAA$  e  $ZAF$ ). Os meninos ( $n=3$ ) apresentaram  $ZAF = -0,06 \pm 0,93$  e as meninas,  $ZAF = -0,72 \pm 1,46$ ,  $p= 0,47$ . O  $ZAA$  dos meninos foi igual a  $-1,27 \pm 0,72$  e das meninas foi de  $-1,25 \pm 0,78$ , com  $p = 0,97$ .

#### 2.5.2.1. Avaliação Antropométrica dos Pacientes com Tratamento Precoce:

O grupo de crianças que iniciou o tratamento precocemente logo após o diagnóstico, nos dois primeiros anos de vida, foi constituído por 15 crianças com

forma PS e duas com VS. Observou-se um ganho estatural durante o acompanhamento clínico, com a média do escore Z da estatura aos 2 anos de idade cronológica (ZA2) passando de  $-1,38 \pm 2,3$  para ZAF de  $-0,34 \pm 1,26$ . A diferença entre as médias (ZAF- ZA2) foi  $1,04 \pm 1,91$ , com  $p = 0,04$ .

Em 12 destes pacientes (70,5%) que tinham informação sobre o canal familiar foi possível comparar o ZAA ( $-1,25 \pm 0,87$ ) com o ZA2 ( $-1,17 \pm 2,55$ ) e ZAF deste grupo ( $-0,22 \pm 1,38$ ). Observou-se que estes pacientes estavam dentro do canal familiar antes de iniciarem o tratamento (diferença entre ZAA - ZA2 igual a  $-0,02 \pm 2,3$ , com  $p=0,92$ ) e atingiram média superior ao canal familiar (diferença entre ZAA – ZAF de  $-1,02 \pm 1,22$ ,  $p= 0,015$ ) (TABELA 3).

Seis pacientes realizaram avaliação da maturação óssea em torno de dois anos e obtiveram um Z médio para estatura referente à IO (ZIO2) de  $-1,602 \pm 0,96$  SD, sem diferença significativa em relação ao ZA2 ( $-0,02 \pm 1,30$ ),  $p = 0,98$ . Evidenciou-se que estes pacientes não tinham um avanço de IO.

O tempo médio de seguimento dos pacientes com tratamento precoce até a AF foi de  $150 \pm 21,14$  meses e a mediana da dose de hidrocortisona durante este acompanhamento utilizada por eles foi de  $13.3\text{mg/m}^2$ .

TABELA 3 Avaliação antropométrica dos pacientes com tratamento precoce

PACIENTE	INÍCIO DO TRATAMENTO (meses)	ZIO2	ZA2	ZAF	ZAA
1	4	-1,24	-1,95	-1,87	-2,24
3	16		-1,58	-1,37	-1,65
4	19	-1,49	-1,26	0,05	0,31
5	1		-0,80	1,45	-1,53
6	26		2,04	1,24	-1,03
7	25		0,80	-0,58	-1,95
8	23		-4,19	-2,00	-1,95
9	1		-2,15	0,94	-1,92
12	5	-1,49	-7,06	-2,40	-1,59
15	27	-0,94	0,99	0,47	-0,44
16	1		-0,19	1,20	-0,40
17	7		1,30	0,17	-0,51
20	25	-3,51	0,49	-1,00	SI
21	6		-2,65	-1,70	SI
23	14	-0,95	-0,69	-0,97	SI
24	2		-2,87	0,80	SI
31	6		-3,64	-0,25	SI
Média ( ± SD)		$-1,60 \pm 3,2$	$-1,38 \pm 2,30$	$-0,34 \pm 1,26$	$-1,24 \pm 0,81$

ZIO2= escore Z para estatura referente à idade óssea; ZA2 = escore Z para estatura referente à idade cronológica; ZAF=escore Z para altura fina, ZAA = escore Z para altura alvo; SI = sem informação.

### **2.5.3. Avaliação Antropométrica em relação ao Tratamento e Controle**

#### **Hormonal:**

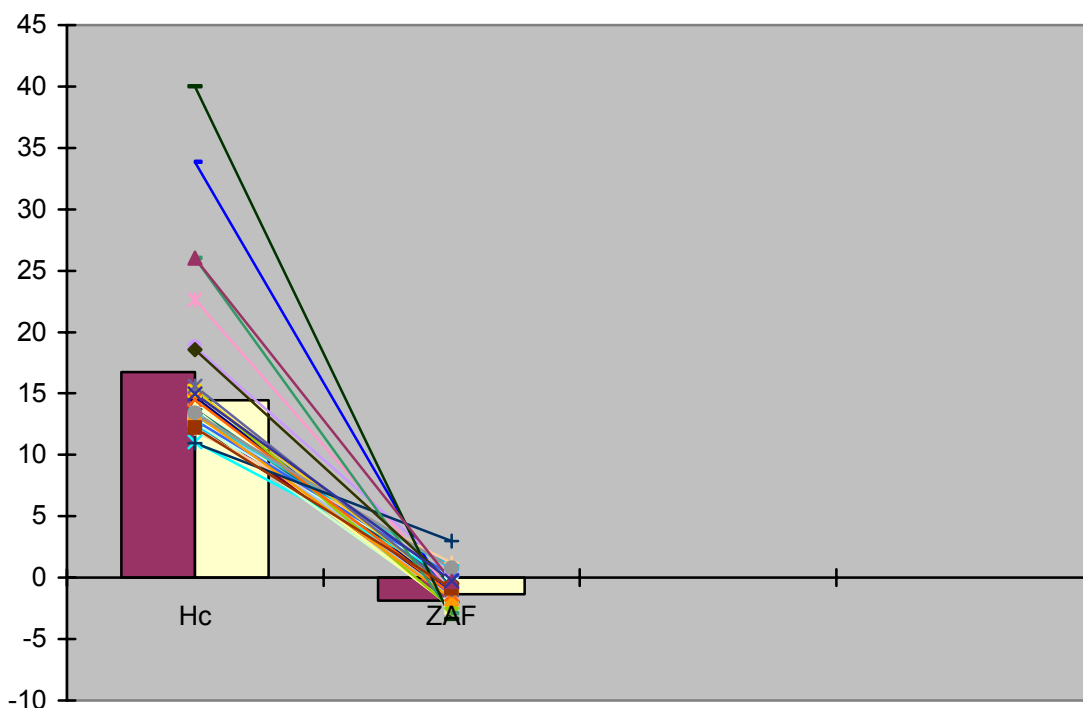
A comparação entre o uso de doses maiores ou menores de hidrocortisona com a altura final mostrou que os pacientes que usaram doses menores que 15 mg/m<sup>2</sup>/dia obtiveram ZAF superior àqueles com doses maiores (p=0,02). O grupo 1 (n=11), que usou doses maiores (dose média de 22,6 ± 8,2 mg/m<sup>2</sup>/dia), obteve ZAF = -1,45 ± 1,18. O grupo 2 (n = 20), composto por pacientes que usaram doses menores (dose média de 13,1 ± 1,1 mg/m<sup>2</sup>/dia), obteve ZAF = -0,20 ± 1,45. A dose mediana de hidrocortisona do grupo total foi de 13,7 mg/m<sup>2</sup>/dia. A dose mínima foi 10,9 mg/m<sup>2</sup>/dia e a dose máxima 40 mg/m<sup>2</sup>/dia.

A correlação entre a dose média de hidrocortisona e a altura final mostrou coeficiente de correlação r = -0,51, com p<0,05 (FIGURA 1).

Doze pacientes apresentaram mais de 50% dos valores de 17-OHP abaixo de seis vezes o valor de referência e 16 (51,6%) pacientes tiveram valores acima. Não houve associação significativa entre os grupos com o ZAF (p=0,45). Três pacientes apresentaram 50% dos exames abaixo e os 50% acima deste ponto de corte e foram excluídos desta análise.

Em relação à androstenediona, também não houve associação do nível de controle hormonal com o ZAF (p=0,89). Treze pacientes, (41,9%) tiveram a maior parte das medidas da androstenediona até seis vezes o valor de referência e 14 tiveram a maioria dos exames acima deste nível hormonal. Quatro não foram analisados, pois não se enquadravam em nenhum dos dois grupos.

FIGURA 1: Relação dose média de hidrocortisona ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) e média de ZAF



## 2.6. DISCUSSÃO

A HAC acomete 1 entre 15.000 recém-nascidos vivos. A morbidade e mortalidade nos recém-nascidos do sexo masculino são maiores que as do sexo feminino que apresentam genitália ambígua como sinal de alerta para a ocorrência da crise perdedora de sal, embora faltem dados exatos sobre as taxas de mortalidade na HAC (21). Este é um dos motivos apontados para justificar a maior incidência de meninas em algumas séries, além de certa dificuldade de se fazer diagnóstico na infância da forma clássica VS nos meninos (22). Neste trabalho a frequência de meninas foi de 86,7%. O estudo multicêntrico europeu também apresentou um número de mulheres (57%) superior ao número de homens (13,22).

A prevalência da forma PS encontrada foi 54,8%, que é inferior ao esperado (espera-se uma relação de 1:2,5 de forma VS para PS). Vários outros estudos também apresentaram amostras com um percentual de forma PS menor que 75% dos pacientes com forma clássica (7, 9, 13, 23, 24).



O início do desenvolvimento puberal ocorreu pouco antes do esperado em relação ao padrão populacional ( $10,9 \pm 1,2$  anos para as meninas e  $10,9 \pm 1,4$  para os meninos) nas crianças do nosso estudo, porém esta análise foi prejudicada pela falta de informação de nove pacientes (29% do grupo). Balsamo e cols verificaram um início puberal mais cedo nos pacientes com formas VS e naqueles com forma não clássica (5). Outros estudos mostraram início puberal normal (9, 25, 26), sendo que em um deles observou-se ganho de estatura puberal menor nas meninas (26), e, em outro, o menor ganho puberal foi observado nos meninos (9). Em estudo sobre o padrão de crescimento dos pacientes com HAC desenvolvido na Europa Central observou-se VC normal durante a puberdade tanto nas meninas quanto nos meninos, porém os meninos com forma VS apresentaram VC no limite inferior do normal. Foi observado também que o pico do estirão puberal ocorreu dois anos mais cedo em ambos os sexos (27). Houve uma significativa redução da VC durante a puberdade nos meninos no estudo de Rasat e cols (28). Sabe-se que a ocorrência adequada do início do desenvolvimento puberal e do estirão, propiciando um ganho de altura satisfatório neste período, são importantes fatores para a aquisição da altura final normal (29), que não foi um dado do presente estudo.

### **2.6.1. Avaliação Antropométrica**

A média da AF atingida pelos pacientes do presente estudo foi de  $-0,64 \pm 1,45$  SD, superior a várias séries publicadas (4, 5, 7, 8, 9, 22, 24, 25, 26, 30) incluindo a metanálise de Eugster e cols, (ZAF  $-1,38$ ) e a de seu próprio estudo (AF menos a altura alvo:  $-1,03$ , com variação entre  $-4,21$  a  $2,32$  SD). A metanálise abrangeu 18 estudos, avaliando 561 pacientes, sendo que 204 tinham a altura alvo conhecida (10). O estudo brasileiro também mostrou ZAF inferior àquele atingido pelo nosso estudo:  $-1,57 \pm 1,01$  SD (11).

Por outro lado, alguns autores encontraram resultados semelhantes ao nosso. Manoli e cols acharam resultado discretamente superior, nos pacientes com forma PS ( $-0,57 \pm 0,8$  nos homens e  $-0,61 \pm 1$  nas mulheres), mas não nos pacientes com forma VS ( $-1,05 \pm 1$  nos meninos e  $-1,4 \pm 1$  nas meninas) (23). Os autores atribuem o pior prognóstico estatural dos pacientes com forma VS ao fato deles terem apresentado diagnóstico mais tardio e pelo avanço de IO no início do desenvolvimento puberal. Jääskeläisen e Voutilainen também observaram uma

ZAF de -0,5 nas meninas com diagnóstico tardio e de -0,8 nos meninos com diagnóstico precoce. Os meninos de diagnóstico tardio apresentaram a pior média de altura final. A justificativa dada para o bom resultado atingido pelas meninas de diagnóstico tardio foi a possibilidade de ser reflexo da genética favorável (31).

Não foi encontrada diferença do ZAF em relação ao sexo, tipo de HAC e adesão ao tratamento. Brunelli e cols também não verificaram diferença quanto ao sexo (4). Em relação ao tipo de HAC, um estudo mostrou correlação, sendo relatado um melhor prognóstico estatural na forma PS (23). Outros quatro (11, 24, 27, 30) não mostraram diferença significativa. A metanálise de Eugster e o estudo na sua instituição evidenciaram tendência para se atingir melhor AF nos pacientes com boa adesão ao tratamento (10); o que é o esperado. No entanto não pudemos evidenciar diferença em relação à adesão, talvez pela dificuldade e subjetividade da informação.

#### 2.6.1.1. Avaliação Antropométrica dos Pacientes com Tratamento Precoce:

O grupo de pacientes com início de tratamento precoce obteve média de altura final (ZAF =  $-0,34 \pm 1,26$ ) melhor do que a média do grupo como um todo (ZAF =  $-0,64 \pm 1,45$ ) e mostrou recuperação significativa de altura quando se comparou com altura aos dois anos (Z =  $-1,37 \pm 2,3$ ).

O estudo de Manoli e cols evidenciou correlação positiva do ZAF com a altura aos 2 anos de idade na forma perdedora de sal e esta apresentou correlação negativa com a dose de GC usada do nascimento até 2 anos (23). Estudo canadense com 26 crianças com 21OHD verificou que a altura no momento da análise foi fortemente correlacionada à estatura aos dois anos de IC ( $r = 0.8$ ), e a altura aos dois anos foi um dos principais determinantes da altura após dois anos de IC e na adolescência (32). Brunelli e cols verificaram altura final superior em pacientes que iniciaram tratamento até 20 meses (4). Outro estudo mostrou melhor resultado de altura final em pacientes que iniciaram tratamento antes de três anos de IC (5). Um achado do estudo de Eugster e na metanálise realizada por eles foi a tendência de se atingir melhor AF nos pacientes com diagnóstico precoce (10).

Alguns autores não verificaram associação do momento de início da terapêutica com a estatura final (27,11).

Tem-se observado que a dose de corticóide utilizada nos pacientes até dois anos era bastante elevada, pois se tentava suprimir a produção androgênica excessiva neste período. Os pacientes, então, estavam mais sujeitos a um prejuízo de crescimento e dificuldade de recuperação de estatura posteriormente. Hoje se tem utilizado doses menores de glicocorticóide, possibilitando atingir melhores velocidades de crescimento nesta fase de vida. Foi mostrada por Thilen e cols, relativa resistência aos andrógenos sobre o crescimento até 18 meses (33) e reafirmado em estudo recente com 17 pacientes com forma VS não tratados, que não apresentaram aceleração de crescimento neste período (34). Concordamos com esses autores, que reafirmam a necessidade do uso de doses de hidrocortisona mais próximas do fisiológico neste período, evitando assim os efeitos adversos da corticoterapia.

É possível que o fato dos pacientes aqui estudados terem iniciado a terapêutica mais precocemente e não terem apresentado avanço na IO, além da utilização de doses pouco superiores às fisiológicas (dose de hidrocortisona mediana de 13,3mg/m<sup>2</sup>) possa justificar o bom resultado deste grupo. Ao se analisar os dados dos pacientes que realizaram IO no primeiro ano de tratamento, esta justificativa é corroborada. Este subgrupo é composto de pacientes com diagnóstico mais tardio, com apenas dois pacientes de início de tratamento antes de dois anos de IC (60% dos pacientes tinham forma VS). Eles tinham um avanço bastante significativo de IO no primeiro ano de tratamento. Conseguiram uma recuperação da altura, mas eles atingiram um ZAF =  $-0,92 \pm 1,62$ , inferior ao grupo total, embora superior à média da altura inicial.

Os estudos que avaliaram a relação da IO com a AF não são concordantes. Um dos autores verificou correlação positiva entre a idade óssea no 1º ano de vida e a altura final (5). Entretanto, no estudo de Muihead e cols, a IO não apresentou correlação com idade cronológica em nenhum período (6).

#### 2.6.1.2. Avaliação da Altura Alvo

Quando se avalia a altura final dos 20 pacientes cujos canais familiares eram conhecidos verifica-se que os mesmos atingiram o alvo, sugerindo que a altura final atingida foi adequada e que o tratamento não se associava a efeito colateral para os mesmos, possibilitando o desenvolvimento do potencial genético.

Dois estudos mostraram grupos de pacientes que atingiram a altura alvo: Balsamo e cols mostraram que 55% do grupo A (pacientes com mutações correspondendo ao fenótipo da forma VS), 33,3% do grupo B (pacientes com mutações correspondendo ao fenótipo da forma VS), 40% do grupo C (pacientes com mutações correspondendo ao fenótipo da forma NC) atingiram a altura final dentro de  $\pm 0,5$  SD da altura alvo (5). Manoli e cols verificaram que os portadores de forma PS atingiram o alvo, ao contrário dos portadores de forma virilizante simples (23).

O subgrupo de tratamento precoce conseguiu superar a altura alvo (Z da altura final foi de  $-0,22 \pm 1,38$  comparando-se com  $-1,25 \pm 0,87$  do canal familiar), confirmando que a altura atingida foi apropriada.

É interessante observar que a estatura alvo desses pacientes apresentou-se abaixo da média para a população geral, o que nos faz cogitar a possibilidade de algum defeito genético também entre os pais.

### **2.6.2. Avaliação Antropométrica em relação à Corticoterapia**

Foi observado que os pacientes que usaram doses menores que  $15 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  obtiveram um melhor ZAF que aqueles que utilizaram doses maiores de GC. E houve correlação negativa moderada da dose de hidrocortisona utilizada por paciente com a altura final, com significância estatística.

Vários autores estudaram a influência da corticoterapia na altura final das crianças com HAC e os resultados são diversos, embora seja consenso que o uso de altas doses de GC influi negativamente sobre o crescimento. Estudo prospectivo randomizado comparativo de doses diárias de  $25 \text{ mg/m}^2$  comparando-se com  $15 \text{ mg/m}^2$  de hidrocortisona mostrou efeito mais favorável da menor dosagem do GC sobre o crescimento (12). Foi observado neste estudo que o grupo que recebeu  $15 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  apresentou velocidade de crescimento melhor que a do grupo recebendo dose maior de corticóide, apesar dos altos valores de 17OHP. Questionou-se, no entanto, se altas concentrações de esteróides provocariam avanço de IO significativo, suplantando o benefício da diminuição da dose de corticóide sobre a altura final. Um estudo de 27 pacientes, do ambulatório da UFMG-HC, em uso de  $10,8 \pm 2,0 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  de hidrocortisona, avaliou a VC e a IO. Observou-se crescimento adequado desses pacientes, sem excessivo avanço na maturação óssea, mesmo com supressão inadequada da 17OHP e de andrógenos (35).

Correlação negativa da velocidade de crescimento com a dose de corticóide no primeiro ano de tratamento foi mostrada em estudo finlandês (31). Hauffa e cols verificaram influência negativa do uso de GC de ação prolongada por mais de um ano nas crianças com menos de 18 meses e um discreto efeito da hidrocortisona em doses maiores que 25 mg/m<sup>2</sup>/dia sobre a velocidade de crescimento nos meninos pré-puberais. (7). Estudo recente verificou efeito negativo do uso de hidrocortisona na doses de 17,64 ± 3,60 mg/m<sup>2</sup>/dia sobre o crescimento, sendo que apenas 28,5% dos pacientes atingiram altura adequada para o potencial genético (36). Dois estudos não verificaram associação da dose do corticóide com a altura final (6,23).

### **2.6.3. Avaliação Antropométrica em relação ao Controle Hormonal**

Quando se avalia o controle hormonal, vê-se que 51% dos pacientes apresentaram controle ruim, tendo o maior número de exames com valores bastante elevados de 17OHP (mais de seis vezes o valor de referência) e 45,16% apresentaram valores muito elevados de androstenediona. Não houve associação do controle satisfatório ou do controle ruim com a altura final. Outros autores avaliaram o controle hormonal através de agrupamento de valores (24, 30,32), porém questiona-se se seria a melhor abordagem ou se a análise dos valores não agrupados seria mais adequada. Uma questão que se levanta diante deste resultado é se as flutuações hormonais atenuariam o avanço de maturação óssea relacionada ao tempo de ação androgênica. Além disto, é sugerido que a exposição androgênica em excesso, provavelmente afeta de maneira diferente os períodos de crescimento, sendo provavelmente menos deletério até 18 meses, como já foi observado, e durante a puberdade, época em que normalmente há elevação de andrógenos (17). Apesar de todos estes questionamentos do modo como os androgênios afetariam o crescimento na HAC, é importante lembrar que a hiperandrogenemia pode influenciar outros fatores, por exemplo, o início do desenvolvimento puberal.

Dados da literatura são variados em relação ao controle hormonal. Um estudo verificou correlação negativa dos valores de androstenediona com o crescimento durante toda a infância e, no mesmo sentido, da testosterona no período específico de dois a dez anos de IC (6); um outro verificou correlação fraca do controle hormonal de meninos púberes com a VC (7) e outros quatro não observaram nenhuma correlação (5, 24, 30, 36). Estudo canadense que avaliou os efeitos do GC

sobre o crescimento não encontrou influência do controle hormonal adequado, razoável ou ruim sobre a altura atual e aos dois anos de IC ou de velocidade de crescimento dos pacientes (32). Nenhum desses estudos publicados associou o nível de 17OHP isoladamente com a altura final.

#### **2.6.4. Considerações Finais**

A terapia substitutiva ideal com corticosteróides ainda não está estabelecida. Em crianças estima-se uma produção de cortisol basal em torno de 5,7 a 10 mg/m<sup>2</sup>/24 horas nos diversos estudos (37). Observou-se que doses fisiológicas de GC são insuficientes para normalizar o ACTH na deficiência de 21OHD. E, mesmo que se atinja a normalização do ACTH, não há normalização da produção androgênica, porque o “shunt” induzido pelo bloqueio da 21OH aumenta a proporção de intermediários esteróides na via androgênica, mesmo com atividade cortical reduzida. De acordo com Merke e Cutler, para que houvesse produção normal de andrógenos na HAC, seria necessário que a clivagem da cadeia lateral do colesterol fosse reduzida para proporções abaixo do normal evitando-se assim acúmulos excessivos de 17OHP. A obtenção desses níveis implicaria em uso de doses supra-fisiológicas de cortisol. Além disto, observa-se uma diminuição na sensibilidade ao cortisol do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal nestes pacientes. Esta diminuição a nível central, simultaneamente com a preservação da sensibilidade periférica, leva a maior incidência de efeitos colaterais induzidos pela terapia com GC. Devido a todos estes fatores, os pacientes com 21OHD poderiam durante o tratamento apresentar um nível de andrógenos normais com hipercortisolismo, ou níveis de cortisol adequados e androgênios elevados, ou, ainda, hipercortisolismo leve e hiperandrogenismo leve (38). Este seria o cerne das discussões sobre o tratamento convencional, em que todas as três situações podem influir negativamente sobre o crescimento. A grande dificuldade no tratamento, em relação ao crescimento, reside na manutenção do equilíbrio entre o hipercortisolismo e o hiperandrogenismo. Uma dúvida ainda existente é se ambos exercem o mesmo grau de influência negativa neste sentido.

Outros fatores também devem ser levados em consideração. Existe uma dificuldade na interpretação dos resultados laboratoriais dos androgênios devido à perda de especificidade dos imunoenaios disponíveis comercialmente por reação

cruzada, principalmente para a androstenediona e 17OHP, identificada na avaliação feita pelo College of American Pathologist Proficiency Testing Program de 2002 (39). A avaliação deve considerar ainda o aumento fisiológico dos compostos adrenais durante a adrena. (17).

Outro fato é que as doses de hidrocortisona usualmente utilizadas para o tratamento da HAC, embora mais baixas do que aquelas previamente preconizadas, ainda podem influenciar negativamente sobre a altura das crianças, pois ainda estão acima do nível fisiológico. Isto foi mostrado no estudo em que se utilizou hidrocortisona na dose de  $17.64 \pm 3.60$  mg/m<sup>2</sup>/dia e as crianças apresentaram crescimento insatisfatório independente do controle hormonal ter sido adequado ou não (36).

Nosso estudo também mostrou que o uso de doses de hidrocortisona mais próximas do fisiológico (13.73mg/ m<sup>2</sup>/dia) propiciou um crescimento mais adequado dos pacientes, de maneira independente do controle laboratorial. O grupo atingiu a altura alvo e os pacientes com tratamento precoce superaram o canal familiar. A altura final foi melhor no grupo de tratamento precoce em relação ao todo e pior nos pacientes que já apresentavam avanço de idade óssea no início do tratamento, enfatizando a necessidade do diagnóstico precoce.

Nossos achados sugerem que o diagnóstico tardio e, portanto um avanço de IO no momento inicial da terapêutica, induz à perda da altura final. A terapêutica deve ser realizada com doses de corticóide mais próximas do fisiológico independentemente da obtenção de controle androgênico ótimo, para propiciar crescimento mais satisfatório. São necessários mais estudos para avaliar a influência desse pior controle androgênico em longo prazo sobre outras funções.

## 2.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speiser, PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 31-59.
2. New MI. An update on congenital adrenal hyperplasia. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1038: 14-43.
3. Soliman AT, AlLamki M, AlSalmi I, Asfour M. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. *Metabolism* 1997; 46: 513-517.
4. Brunelli VL, Russo G, Bertelli S, Gargantini R, Balducci R, Chiesa L, Livieri L, De Sanctis C, Einaudi S, Virdis R, Saggese G, Chiumello G. Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 277-283.
5. Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, Bal M, Cassio A, Kontaxaki K, Cacciari E. CYP21 genotype, adult height, and puberal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5680-5688.
6. Muirhead S, Sellers EA, Guyda H. Indicators of adult height outcomes in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2002; 141:247-252.
7. Hauffa BP, Winter A, Stolecke H. Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency. *Klin Padiatr* 1997; 209: 71-77.
8. Yu AC, Grant DB. Adult height in women with early-treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier childhood. *Acta Paediatr* 1995; 84: 261-263.
9. Van der Camp HJ, Otten BJ, Buiteweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, Delemarre-de Waal HA, Vusma T, Wit JM. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child* 2002; 87:139-144.
10. Eugster EA, Di Meglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001; 138: 193-206.
11. Lemos-Marini SH, Guerra-Junior G, Morcillo AM, Baptista MT, Silva LO, Maciel-Guerra AT. Hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da



- 21-hidroxilase: altura final de 27 pacientes com forma clássica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 120-125.
12. Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child* 1997; 77: 193-206.
  13. Hargitai G, Sóluom J, Battelino T, Pribilincová JK, Frisch H, MEWPE-CAH study group. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21- hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2001; 55: 161-171.
  14. Greulich WW, Pyle SI. *Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Palo Alto, Stanford University press, 1953.
  15. Marschall WA, Tanner JM. Variations in pattern of puberal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
  16. Marschall WA, Tanner JM. Variations in pattern of puberal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13-23.
  17. Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 241-246.
  18. Du-Bois D, Du-Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Inter Med* 1916; 17: 863-871.
  19. Waterlow JC. Classification and definition of protein-caloric malnutrition. In: Beaton GH, Bengoa JM, editors. *Nutrition in preventive medicine*. Geneva: WHO, 1976; 530-550.
  20. Hamil PVV, Drizt TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-629.
  21. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endoc Rev* 2000; 21: 245-291.
  22. Frisch H, Waldhauser F, Lebl J, Solyom J, Hargitai G, Kovacs J, Pribilincova Z, Krzisnik C, Battelino T. Congenital adrenal hyperplasia: lessons from a multinational study. *Horm Res* 2002; 57 Suppl 2: 95-101.
  23. Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 669-676.

24. New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P. Growth and final height in classical and non-classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30 Suppl; 79-88.
25. Premawardhana LD, Hughest IA, Read GF, Scanlon MF. Long term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 513-517.
26. Pinto G, Tardy V, Trivin C, Thalassinos C, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fékété C, Morel Y, Brauner R. Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2624-2633.
27. Hargitai G, Sóluom J, Battelino T, Pribilincová JK, Frisch H, MEWPE-CAH study group. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21- hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2001; 55: 161-171.
28. Rasat R, Espiner EA, Abbott GD. Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens. *N Z Med J* 1995; 108: 311-314.
29. Lee PA. The effects of manipulation of puberty on growth. *Horm Res* 2003; 60 Suppl 1, 60-67.
30. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long-term outcome in adult males with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3070-3078.
31. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res* 1997; 41: 30-33.
32. Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, body mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3926-3929.
33. Thilen A, Woods KA, Perry LA, Savage MO, Wedell A, Ritzen EM. Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 1995; 84:894-898.
34. Claahsen-van der Griten, Noordam K, Borm GF, Otten BJ. Absence of increased height velocity in the first year of life in untreated children with simple viriling congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1205-1209.

35. Silva NS, Cunha CF, Antônio SD, Andrade GFMP. Ritmo de crescimento de crianças com hiperplasia adrenal congênita da supra-renal em tratamento com baixas doses de hidrocortisona. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49,120-125.
36. Aycan Z. Experience with long-term glucocorticoid treatment in congenital adrenal hyperplasia: growth pattern compared with genetic height potential. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 245-251.
37. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 193-206.
38. Merke DP, Cutler GB. New ideas for medical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 121-135.
39. Holst JP. Steroid hormones relevance and measurement in clinical laboratory. *Clin Lab Méd* 2004; 24: 105-118.