

**DÉBORAH CRISTINA RIBAS**

**HIPERPLASIA CONGÊNITA DE SUPRA-RENAL POR  
DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE: ALTURA FINAL DE 17  
PACIENTES COM A FORMA CLÁSSICA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como requisito  
para a conclusão do Curso de Graduação  
em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

**DÉBORAH CRISTINA RIBAS**

**HIPERPLASIA CONGÊNITA DE SUPRA-RENAL POR  
DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE: ALTURA FINAL DE 17  
PACIENTES COM A FORMA CLÁSSICA**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, como requisito  
para a conclusão do Curso de Graduação  
em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Marilza Leal Nascimento**

**Florianópolis**

**Universidade Federal de Santa Catarina**

**2006**

Ribas, Déborah Cristina.

*Hiperplasia Congênita de Supra-Renal por deficiência da 21-hidroxilase: altura final de 17 pacientes com a forma clássica* / Déborah Cristina Ribas. Florianópolis, 2006.

47 p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Graduação em Medicina.

1. Hiperplasia congênita de supra-renal. 2. Deficiência de 21-hidroxilase. 3. Crescimento. 4. Altura.

I. Hiperplasia Congênita de Supra-Renal por deficiência de 21-hidroxilase: altura de 17 pacientes com a forma clássica.

*“Há diversidades de dons, mas um só é o Espírito. A um é dado pelo Espírito uma palavra de sabedoria; a outro, uma palavra de ciência, por esse mesmo Espírito; a outro, a graça de curar as doenças; a outro o dom dos milagres. Mas um mesmo Espírito distribui todos estes dons, repartindo a cada um como lhe apraz.”*

*I Coríntios, 12;4-11.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, pela saúde e pela família maravilhosa que tenho.

Aos meus pais, Jacir e Bárbara, por todas as oportunidades que me proporcionaram... meus grandes e primeiros mestres cujos ensinamentos guardarei sempre em meu coração, que muitas vezes abdicaram de seus sonhos para eu realizar os meus. Agradeço o incentivo diário, a compreensão infinita, e o voto de confiança. Sem eles nada teria se concretizado.

Aos meus irmãos, Bethânia e Paulo Henrique, grandes exemplos de amor, companheirismo e amizade dos quais tenho muito orgulho.

De forma especial gostaria de lembrar dos grandes amigos que fiz nesses seis anos de caminhada... amigos de turma, de todos os dias, minha família, meu consolo, minhas alegrias, meus presentes que cultivarei eternamente. Lembrança especial à Carolina Pelzer Sussenbach, Juliana Sandin e Ronny de Souza Machado, pessoas maravilhosas com as quais sei que posso contar para sempre.

Agradeço a Eduardo Barbosa pelo amor, carinho e compreensão sem limites. Pelas noites perdidas me incentivando, pela sua dedicação e vontade de me ver feliz!

À Dra. Marilza, grande professora, médica admirável e orientadora deste trabalho, que sempre se fez presente quando necessário. Agradeço seus ensinamentos, sugestões, críticas e elogios.

Meus agradecimentos a todos que de alguma forma contribuíram para realização deste estudo. Aos pacientes, sem os quais nada poderia ser feito; aos funcionários do SAME-HIJG que sempre com um sorriso no rosto estiveram dispostos a ajudar; ao amigo Carlos, que dispôs seus minutos preciosos sempre que o solicitei.

A todos vocês, muito obrigada!

## RESUMO

**Introdução:** A forma clássica da hiperplasia congênita de supra-renal por deficiência da 21-hidroxilase é uma doença genética que altera a síntese de hormônios adrenais levando a um déficit de cortisol e produção excessiva de androgênios. O tratamento consiste na reposição de glicocorticóide e mineralocorticóide (este quando necessário). O uso continuado dos mesmos combinado com o hiperandrogenismo pode comprometer o crescimento, estando o paciente sob o risco de baixa estatura.

**Objetivos:** Identificar a altura final (AF) de pacientes com hiperplasia congênita de supra-renal atendidos no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

**Metodologia:** Foram avaliados os registros de pacientes que já haviam atingido a altura final. As variáveis analisadas foram: sexo, variante clínica da doença, idade e manifestação clínica no momento do diagnóstico e início do tratamento, glicocorticóide e mineralocorticóide utilizados, tempo de tratamento até AF, altura-alvo e AF (estas foram transformadas em escore z).

**Resultados:** Foram incluídos 17 pacientes. Eram do sexo feminino 82,3% e 58,8% da forma perdedora de sal. Em 10 casos o diagnóstico foi feito no período neonatal devido à presença de genitália ambígua, em metade deles acompanhada de crise adrenal. Iniciaram o tratamento antes dos 18 meses de idade 70,6%, sendo tratados por mais de 10 anos até atingir a AF. O zAF foi -1,58 (n=17) e zAA -0,97 (n=15). A AF não foi diferente quando comparada ao sexo, variante clínica, início e duração do tratamento.

**Conclusões:** A média de AF foi 156,5 cm no sexo masculino e 154,6 cm no sexo feminino. A AF ficou abaixo da AA em 80% dos casos, porém com uma diferença em relação a esta (zAF-zAA) de -0,68 desvios padrão da média.

**Palavras-Chave:** Hiperplasia congênita de supra-renal; Deficiência de 21-hidroxilase; Crescimento; Altura.

## ABSTRACT

**Background:** The classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (CAH) is a genetic disease that compromises the adrenal hormones synthesis, causing a deficit in cortisol levels and increased androgenic hormones production. Treatment has been aimed by replacing glucocorticoid and mineralocorticoid (if necessary). Continued use of both combined with androgen excess can result in growth restriction, sometimes leading to short stature.

**Objective:** To identify final height (FH) in congenital adrenal hyperplasia patients treated at Pediatric Endocrinology service of Hospital Infantil Joana de Gusmão.

**Methodology:** The study evaluated the registration of patients that had reached the final height. Data included sex, clinical form, age and clinical manifestations at diagnosis and treatment onset, used glucocorticoid and mineralocorticoid, length of treatment until FH, target height and FH (these are transformed in z-score).

**Results:** 17 patients were involved. 82,3% were female sex and 58,8% had the salt-wasting form. In 10 cases the diagnosis was made in the neonatal period due to presence of ambiguous genitalia, half of them followed by adrenal crisis. 70,6% started the treatment before 18 months of age, being treated for more than 10 years, until they have reached the FH. The zFH was -1,58 (n=17) and zTH -0,97 (n=15). There was no difference in FH when we compared sex, clinical form, onset and duration of treatment.

**Conclusions:** FH average was 156,5 cm in males and 154,6 cm in females. FH was below TH in 80%, however with a difference (zFH-zTH) of -0,68 standard deviation of average.

**Key words:** Congenital adrenal hyperplasia; 21-Hydroxylase deficiency; Growth; Height.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Esteroidogênese adrenal.....	1
<b>Figura 2</b> - Manifestações clínicas no momento do diagnóstico dos pacientes com HCSR-21C que atingiram a AF, atendidos no SEP-HIJG, em relação à faixa etária.....	
<b>Figura 3</b> - Comparação da altura final dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG e sua altura-alvo.....	14
<b>Figura 4</b> - Distribuição do zAF (NCHS/CDC 2000) e do zAA (NCHS/CDC 2000) nos pacientes (n = 15) com HCSR-21C que atingiram altura final atendidos no SEP-HIJG.....	16



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Frequência dos casos de HCSR-21C que atingiram a altura final atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo.....	10
<b>Tabela 2</b> - Frequência dos casos de HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG, em relação à variante clínica da doença.....	10
<b>Tabela 3</b> - Frequência dos casos de HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG, segundo a faixa etária no momento do diagnóstico.....	10
<b>Tabela 4</b> - Frequência dos casos de HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG, segundo a idade de início do tratamento classificada em antes ou após os 18 meses.....	11
<b>Tabela 5</b> - Frequência dos casos de HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo e à idade de início do tratamento classificada em antes ou após os 18 meses.....	11
<b>Tabela 6</b> - Idade no início do tratamento dos pacientes com HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo.....	12
<b>Tabela 7</b> – Idade no início do tratamento, dos pacientes com HCSR-21C que atingiram a AF, atendidos no SEP-HIJG, em relação à variante clínica da doença.....	12
<b>Tabela 8</b> - Frequência dos casos de HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, em relação ao tempo de tratamento até altura final classificados em menor do que 5 anos, entre 5-10 anos e maior que 10 anos.....	12
<b>Tabela 9</b> - Tempo de tratamento até a altura final, dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo e variante clínica da doença.....	12
<b>Tabela 10</b> – Idade na ocasião da altura final dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo e variante clínica da doença.....	13
<b>Tabela 11</b> - Altura final dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	13
<b>Tabela 12</b> - Altura-alvo dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	13

<b>Tabela 13</b> - Escore-z de altura final (NCHS/CDC 2000) dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	13
<b>Tabela 14</b> - Escore-z de altura-alvo (NCHS/CDC 2000) dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.....	14
<b>Tabela 15</b> - Altura final dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo e variante clínica da doença.....	15
<b>Tabela 16</b> - Altura final dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo e idade de início do tratamento, classificada como antes ou após os 18 meses.....	15
<b>Tabela 17</b> - Escore z da altura final (zAF), da altura-alvo (zAA) e da diferença entre zAF e zAA dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo, variante clínica da doença, idade de início do tratamento e duração to tratamento até atingir a altura final (AF).....	16
<b>Tabela 18</b> - Sexo, variante clínica, idade em anos no início do tratamento, tempo de tratamento até a altura final, escore z da altura final e da altura-alvo, tipos de glicocorticóide e mineralocorticóide utilizados nos pacientes com HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG.....	18

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17-OHP	- 17-hidroxiprogesterona
µg	- Microgramas
AA	- Altura-alvo
ACTH	- Hormônio adrenocorticotrófico
AF	- Altura final
CRH	- Hormônio liberador de corticotropina
CYP21	- 21-hidroxilase
DP	- Desvio padrão
g	- Gramas
HCSR	- Hiperplasia congênita de supra-renal
HCSR-21	- Hiperplasia congênita de supra-renal por deficiência de 21-hidroxilase
HCSR-21C	- Forma clássica de hiperplasia congênita de supra-renal por deficiência de 21-hidroxilase
HIJG	- Hospital Infantil Joana de Gusmão
LHRH	- Fator liberador de hormônio luteinizante
m <sup>2</sup>	- Metro quadrado
mg	- Miligrama
NCHS/CDC	- National center for health statistics/ Center for Disease Control and Prevention
NPS	- Não perdedor de sal
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PS	- Perdedor de sal
SAME	- Serviço de arquivo médico e estatístico
SC	- Superfície corporal
SES-SC	- Secretaria do Estado de Saúde - Santa Catarina
VS	- Virilizante simples

## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA .....</b>	<b>III</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>IV</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>V</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>VI</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....</b>	<b>X</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
2.1 Objetivo geral .....	5
2.2 Objetivos específicos.....	5
<b>3 MÉTODOS.....</b>	<b>6</b>
3.1 Tipo de estudo.....	6
3.2 População de estudo.....	6
3.2.1 Critérios de inclusão.....	6
3.2.2 Critérios de exclusão.....	6
3.3 Procedimentos.....	7
3.4 Delineamento.....	8
3.5 Análise dos dados .....	8
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>9</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>25</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>26</b>
<b>NORMAS ADOTADAS .....</b>	<b>30</b>
<b>ANEXO - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA .....</b>	<b>31</b>
<b>APÊNDICE – FICHA DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>34</b>
<b>FICHA DE AVALIAÇÃO .....</b>	<b>35</b>

# 1 INTRODUÇÃO

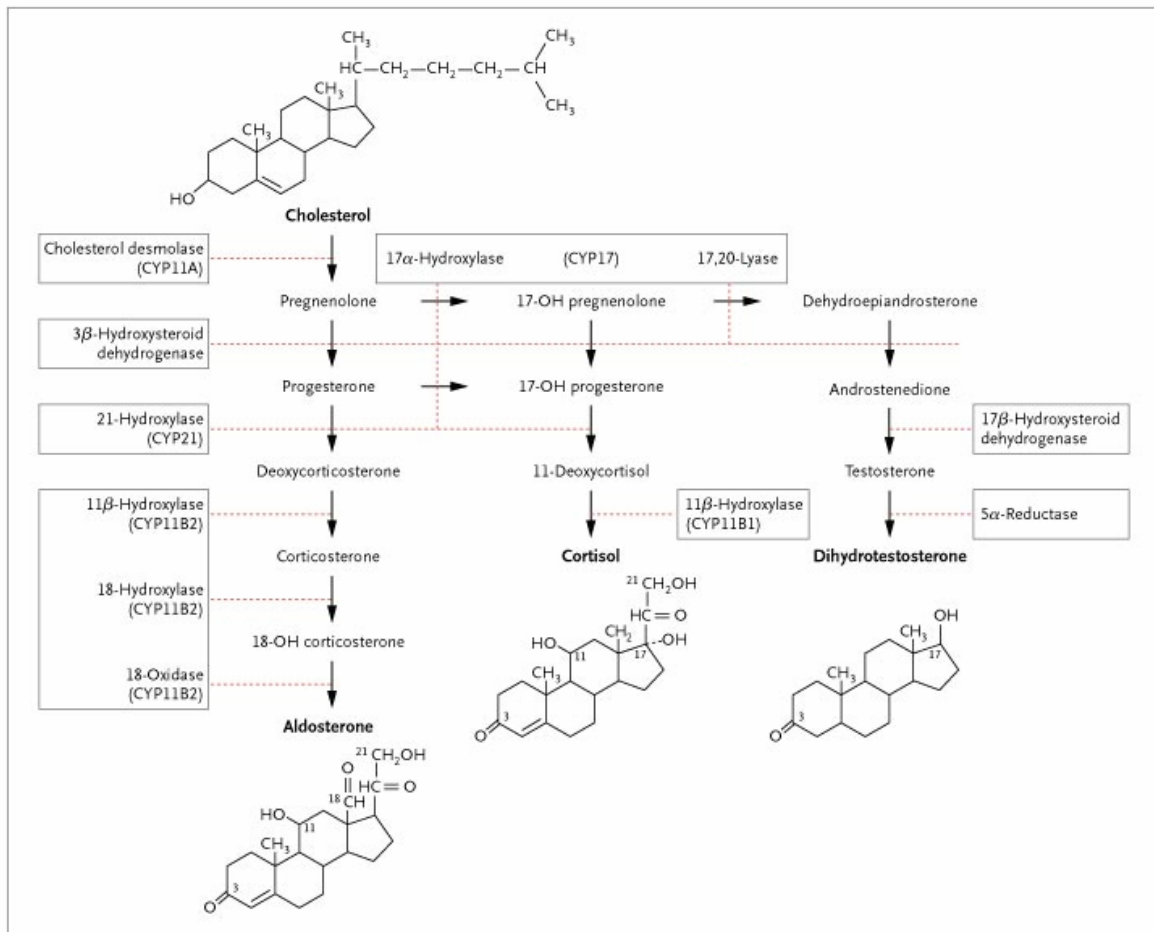
A hiperplasia congênita de supra-renal (HCSR) engloba um grupo de doenças autossômicas recessivas que afetam a biossíntese do cortisol. Ocorre devido à atividade reduzida ou ausente de uma das cinco enzimas envolvidas na esteroidogênese adrenal: colesterol desmolase, 3- $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase, 17- $\alpha$ -hidroxilase, 21-hidroxilase ou 11- $\beta$ -hidroxilase. Isso resulta em concentrações plasmáticas diminuídas de cortisol, o que determina uma elevação crônica dos níveis do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Este provoca uma estimulação excessiva do córtex da supra-renal levando à hiperplasia da glândula<sup>1</sup>.

As supra-renais sintetizam a partir do colesterol, três tipos de hormônios esteróides: glicocorticóide, mineralocorticóide e hormônios sexuais. Eles são secretados respectivamente nas zonas fasciculada, glomerulosa e reticulada<sup>1</sup>. A figura 1 mostra os complexos enzimáticos que participam das reações de síntese hormonal<sup>2</sup>.

Esta cadeia de transformações enzimáticas é regulada por um mecanismo de retroalimentação negativa, onde o cortisol circulante inibe a liberação hipofisária de ACTH e hipotalâmica de hormônio liberador de corticotrofina (CRH).

A HCSR em mais de 90% dos casos ocorre devido a mutações no gene da 21-hidroxilase locado no braço curto do cromossomo 6.<sup>3</sup>

A 21-hidroxilase (CYP21) é uma enzima do complexo citocromo P-450. Ela é responsável por catalizar a conversão de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-deoxicortisol, um precursor do cortisol; além de converter a progesterona em deoxicorticosterona, um precursor da aldosterona.<sup>2</sup> Quando a atividade desta enzima está comprometida ou ausente o cortisol não é eficientemente produzido. Como resultado, o córtex da supra-renal é excessivamente estimulado pelo ACTH levando à superprodução dos precursores do cortisol como a 17-OHP. Seu aumento desvia a esteroidogênese em direção aos androgênios, principalmente androstenediona. Esta é convertida na periferia em testosterona, que tem seus níveis bastante elevados, sendo responsável pela virilização dos portadores<sup>4</sup>. A deficiência concomitante de aldosterona resulta em perda salina, hipovolemia e choque.<sup>2</sup>



FONTE: N Engl J Med 2003;349:777.

**Figura 1** – Esteroidogênese adrenal e os complexos enzimáticos envolvidos. São mostradas as estruturas planas do colesterol, aldosterona, cortisol e testosterona. A atividade deficiente da 21-hidroxilase impede a síntese de cortisol e aldosterona, acumulando precursores como a 17-hidroxiprogesterona, o que desvia a cascata enzimática para a produção androgênica. Androstenediona é secretada pelo córtex adrenal e convertida em testosterona na periferia. Esta pode ser aromatizada dando origem ao estradiol, ou convertida pela 5- $\alpha$ -redutase dehidrotestosterona.

A atividade plasmática da renina pode estar elevada na HCSR por deficiência da 21-hidroxilase (HCSR-21) também devido o aumento sérico da 17-OHP, já que esta acentua a perda de sal provocada pela ausência ou déficit da função da aldosterona.

Diversos fenótipos podem ser observados na HCSR-21. O virilizante simples (VS) ou não perdedor de sal (NPS) cursa com deficiência apenas de cortisol, com comprometimento enzimático menos intenso. A forma perdedora de sal (PS) apresenta também defeito na biossíntese de mineralocorticóide e é considerada a mais grave sendo a deficiência enzimática quase completa. Nesta variante a secreção insuficiente de cortisol e aldosterona pode resultar em insuficiência supra-renal aguda<sup>4</sup>. Ambas as formas clínicas são denominadas deficiência clássica de 21-hidroxilase (HCSR-21C), sendo a VS responsável por 33% e a PS por 67% dos

casos<sup>5</sup>. Existe ainda uma forma intermediária, não clássica, cuja deficiência enzimática é leve, podendo ser assintomática ou associada a sinais e sintomas de hiperandrogenismo tardio.

Acredita-se que a incidência da HCSR-21C seja de um caso a cada 14.000 nascimentos, apesar da existência de algumas regiões com uma taxa mais elevada da doença<sup>4</sup>.

Recém nascidos do sexo feminino geralmente apresentam genitália ambígua ao nascimento devido à exposição intra-útero aos elevados níveis de androgênios<sup>5</sup>. Entre as características encontradas observa-se aumento do clitóris e grandes lábios parcialmente fundidos. Ovários, útero e trompas de falópio são normais. O menino portador de HCSR-21C pode não ter os sinais da doença ao nascimento ou apresentar uma hiperpigmentação sutil da região genital com um aumento peniano que muitas vezes passam despercebidos. A idade do diagnóstico nos meninos, antes da realização da triagem neonatal, estava na dependência da gravidade da deficiência de aldosterona. Aqueles com a forma PS geralmente na segunda semana de vida desenvolvem vômitos, perda de peso, letargia, desidratação, hiponatremia e hipercalemia, entrando em choque e evoluindo para óbito, caso o tratamento não seja instituído<sup>3</sup>. É a chamada crise adrenal. Também as meninas com a forma PS se não imediatamente tratadas ao diagnóstico irão desenvolver a crise no período neonatal, no entanto, a genitália ambígua geralmente direciona para diagnóstico e tratamento precoce. Meninos com a variante VS apresentam uma virilização precoce que ocorre por volta dos 2-4 anos de idade<sup>5</sup>, com aumento do pênis sem correspondente aumento dos testículos, além de adrenarca de graus variados. O excesso androgênico provoca, além da virilização, um crescimento pós-natal acelerado em ambos os sexos, avanço da idade óssea e fusão precoce das epífises, podendo resultar em altura final (AF) inferior a esperada de acordo com a altura dos pais (altura-alvo)<sup>6,7</sup>.

Após a suspeita, o diagnóstico de HCSR-21C é realizado através da dosagem da 17-OHP que apresentará níveis elevadíssimos. Tipicamente, os VS têm uma concentração de 17-OHP menor que os PS. Pode ser requerido, em casos duvidosos, a avaliação dos níveis hormonais 60 minutos após estimulação com 250µg de ACTH sintético (teste da cortrosina).

O tratamento após o nascimento baseia-se no princípio de reposição das necessidades normais de glicocorticóides por toda a vida<sup>8</sup>. Ele atuará reduzindo a produção excessiva de ACTH e o hiperandrogenismo. Nos pacientes PS associa-se um mineralocorticóide retentor de sal. Os objetivos primários do tratamento incluem a promoção do crescimento normal com desenvolvimento adequado da puberdade, permitindo aos pacientes atingir a altura final compatível com seu potencial genético<sup>9</sup>. Deve-se atentar, no entanto, para os efeitos do hipercortisolismo, como retardo do crescimento e atraso da idade óssea<sup>10</sup>. Na infância utiliza-

se hidrocortisona 10 – 25 mg/m<sup>2</sup>SC/dia. Após o término do crescimento usa-se dexametasona (0,25-0,5 mg/dia) ou prednisona (5-7,5 mg/dia). Na forma perdedora de sal acrescenta-se a 9- $\alpha$ -fluorohidrocortisona (0,1-0,3 mg/dia) além de sal (2-3 g/dia) na dieta, durante a infância. Ainda existe, no entanto, grande controvérsia no que diz respeito ao melhor esquema terapêutico, assim como a apresentação do glicocorticóide e sua dose diária<sup>11</sup>.

Desde a década de 50, a supressão da hipófise com glicocorticóide exógeno mostrou ser uma maneira efetiva de reduzir a hipersecreção de ACTH em pacientes com HCSR<sup>12</sup>. No entanto, experiências cumulativas com a doença nos anos subseqüentes resultaram em uma percepção geral da dificuldade de manter uma supressão adrenal adequada sem provocar hipercortisolismo, cujas maiores conseqüências são altura adulta insatisfatória e obesidade progressiva<sup>1</sup>. Desta forma, a AF tornou-se um importante parâmetro a ser atingido<sup>12</sup>.

Tem-se buscado determinar os fatores que influenciam o crescimento e a AF de pacientes com HCSR-21C. Pacientes com diagnóstico tardio ou controle inadequado podem desenvolver puberdade precoce central comprometendo ainda mais a AF<sup>3</sup>. Alguns autores mostram que nestes pacientes o bloqueio da puberdade, com uso de análogo de depósito do LHRH (fator liberador de hormônio luteinizante), melhora o prognóstico de AF<sup>13, 14</sup>.

Há evidências de que a identificação precoce da doença através da triagem neonatal confere um melhor prognóstico de altura final<sup>3</sup>, além do uso de doses mais fisiológicas de glicocorticóide durante os primeiros anos de vida e a terapia combinada com mineralocorticóide para todos os pacientes independente da variante clínica (genótipo)<sup>9</sup>.

Alguns autores têm sugerido terapias alternativas para o tratamento da HCSR-21C visando promover adequada supressão adrenal sem provocar hipercortisolismo, o que muitas vezes ocorre no tratamento convencional e que contribui para o déficit de estatura. São elas: a combinação de anti-andrógenos e inibidores da aromatase associados a baixas doses de glicocorticóide e mineralocorticóide<sup>10</sup>; ou ainda adrenalectomia bilateral em pacientes selecionados<sup>15</sup>.

No Brasil existem poucos estudos avaliando AF em pacientes com HCSR-21C<sup>3</sup>.

Este estudo foi proposto com o objetivo de identificar a AF de pacientes portadores de HCSR-21C atendidos no serviço de endocrinologia pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão (SEP-HIJG) e comparar com os dados da literatura.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Identificar a altura final de pacientes com a forma clássica de Hiperplasia Congênita de Supra Renal por deficiência de 21-hidroxilase atendidos no serviço de endocrinologia pediátrica do HIJG.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever alguns aspectos epidemiológicos e clínicos destes pacientes.
- Identificar a variante clínica da doença.
- Identificar a idade das crianças no momento do diagnóstico e início do tratamento.
- Identificar o tempo de tratamento até a altura final.
- Identificar a idade cronológica dos pacientes quando atingida a altura final.
- Verificar a medicação utilizada para o tratamento;
- Comparar a altura final obtida pelo paciente com sua altura-alvo e com os dados do NCHS/CDC 2000 (escore z).

## **3 MÉTODO**

### **3.1 Tipo de estudo**

Pesquisa descritiva, retrospectiva.

### **3.2 População de estudo**

A população de estudo constituiu-se de pacientes com o diagnóstico de HCSR-21C que já alcançaram a AF, atendidos no SEP-HIJG localizado em Florianópolis, Santa Catarina, no período de janeiro de 1985 a julho de 2006.

#### **3.2.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo pacientes com o diagnóstico de HCSR-21C que já alcançaram a AF. Esta é caracterizada por idade óssea maior ou igual a 16 anos ou velocidade de crescimento menor ou igual a 0,5 cm/ano, estimada por meio de duas medidas consecutivas tomadas com intervalo entre 6 e 12 meses<sup>3,16</sup>.

#### **3.2.2 Critérios de exclusão**

Pacientes com a forma não clássica da doença ou com a forma clássica que ainda não atingiram a AF.

Foram analisados os prontuários de 89 pacientes registrados nos arquivos do SEP-HIJG com diagnóstico de HCSR-21C, obtidos no serviço de arquivo médico e estatístico (SAME) do HIJG. Destes, 17 haviam atingido a altura final e preenchiam os critérios de inclusão.

### 3.3 Procedimentos

Os nomes dos pacientes e seus respectivos números de registro foram obtidos no livro de registros de pacientes com diagnóstico de HCSR atendidos no SEP-HIJG. Os dados foram coletados dos prontuários no SAME deste hospital.

Foram verificadas as seguintes variáveis:

- Sexo.
- Idade.
- Manifestações clínicas ao diagnóstico: genitália ambígua, virilização (pubarca, hipertrofia de clitóris e/ou macrogenitossomia) e crise adrenal.
- Variante clínica da doença (baseada presença ou não de sinais clínicos e laboratoriais evidentes de perda de sal).
- Idade no momento do diagnóstico.
- Idade no início do tratamento (classificada em menor ou igual a 18 meses ou maior que 18 meses<sup>3</sup>).
- Duração do tratamento até AF (dividida em menor ou igual a 5 anos, entre 5 e 10 e maior ou igual a 10 anos<sup>3</sup>).
- Idade na ocasião da AF.
- Tratamento utilizado (glicocorticóide utilizado e sua dose, mineralocorticóide utilizado e análogo de depósito do LHRH).
- Tempo médio de seguimento.
- Altura-alvo (baseada na altura dos pais<sup>17</sup>).
- Altura final.

As alturas foram medidas em cm, e todas as aferições foram transformadas em escore z (desvio padrão da média) de acordo com os dados do NCHS 2000 utilizando-se o programa SISCRE<sup>18</sup>.

A altura-alvo foi calculada através da seguinte fórmula<sup>17</sup>:

$$\text{-para meninas: } AA = \frac{(\text{altura do pai} - 13) + \text{altura da mãe}}{2}$$

$$\text{-para os meninos: } AA = \frac{(\text{altura da mãe} + 13) + \text{altura do pai}}{2}$$

Para distribuição dos pacientes quanto à faixa etária ao diagnóstico, utilizou-se a classificação descrita por Marcondes et al<sup>19</sup> conforme o Quadro 1.

**Quadro 1** – Classificação por faixa etária segundo Marcondes et al<sup>19</sup>.

Período neonatal	0 a 28 dias
Lactente	29 dias – 2 anos
Pré-escolar	2 – 6 anos
Escolar	6 – 10 anos
Pré-puberal	10 – 14 anos
Puberal	14 – 16 anos
Pós-puberal	16 – 20 anos

Todos os dados foram colhidos pelo pesquisador e registrados em ficha de coleta de dados previamente estabelecida (Apêndice).

### 3.4 Delineamento

O estudo foi delineado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde)<sup>20, 21</sup> e o projeto de estudo foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, do HIJG, sendo registrado sob o número 013/2006, em cinco de maio de 2006 (Anexo) .

### 3.5 Análise de dados

As observações foram armazenados em um banco de dados, utilizando-se o programa EpiData versão 3.1, e sofreram análise através do EpiInfo versão 3.2 por meio de cálculos de médias, proporções e score z de altura, gerando os gráficos e tabelas.

## 4 RESULTADOS

Foram avaliados 17 pacientes que atingiram a altura final.

**Tabela 1** - Frequência dos casos de HCSR-21C que atingiram a altura final atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo.

Sexo	HCSR-21C	
	n	%
Masculino	3	17,7
Feminino	14	82,3
Total	17	100

**Tabela 2** - Frequência dos casos de HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG, em relação à variante clínica da doença.

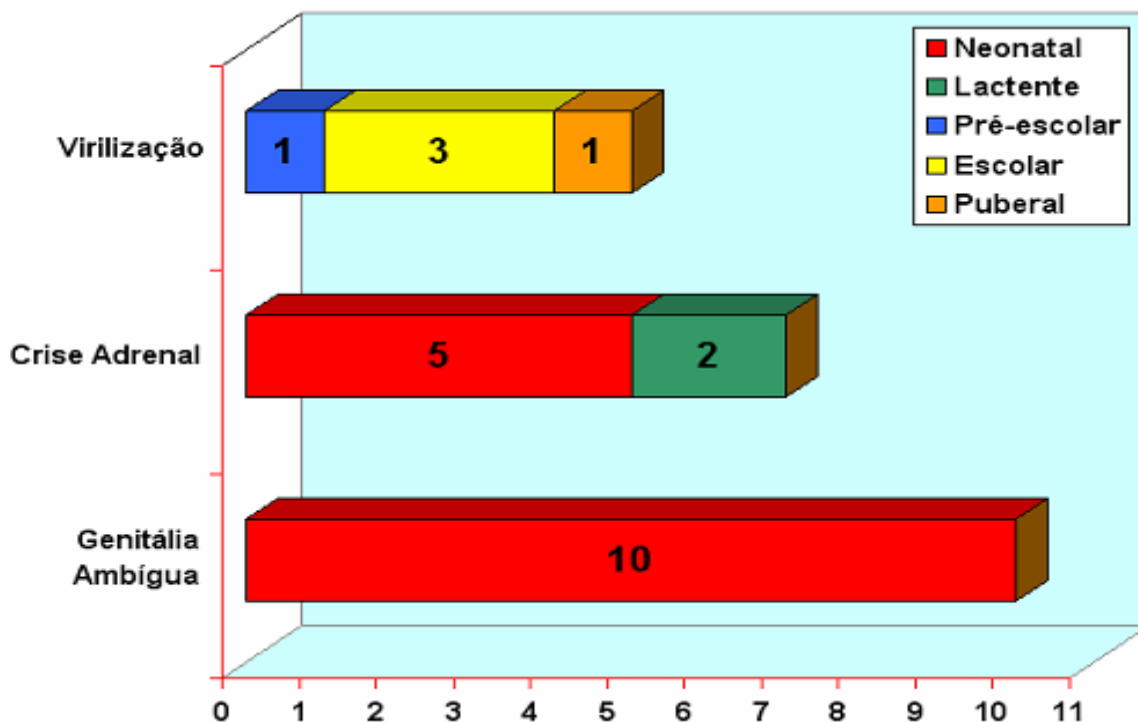
Variante clínica	HCSR-21C	
	n	%
Perdedor de sal	10	58,8
Virilizante simples	7	41,2
Total	17	100

**Tabela 3** - Frequência dos casos de HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG, segundo a faixa etária no momento do diagnóstico.

Faixa etária ao diagnóstico	HCSR-21C	
	n	%
Período neonatal	10	58,8
Lactente*	2	11,8
Pré-escolar	1	5,9
Escolar	3	17,6
Puberal†	1	5,9
Total	17	100

\*Pacientes do sexo masculino e com a forma PS.

† Paciente do sexo masculino e com a forma VS.



**Figura 3** – Manifestações clínicas no momento do diagnóstico dos pacientes com HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG, em relação à faixa etária.

**Tabela 4** - Frequência dos casos de HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG, segundo a idade de início do tratamento classificada em antes ou após os 18 meses.

Idade de início de tratamento	HCSR-21C	
	n	%
≤ 18 meses	12	70,6
> 18 meses	5	29,4
Total	17	100

**Tabela 5** - Frequência dos casos de HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo e à idade de início do tratamento classificada em antes ou após os 18 meses.

SEXO	Idade de início do tratamento			
	n	≤ 18 meses	n	> 18 meses
Masculino	2	11,8%	1	5,9%
Feminino	10	58,8%	4	23,5%

**Tabela 6** - Idade no início do tratamento dos pacientes com HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo.

Sexo	Idade no início do tratamento (anos)					
	n	Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima
Masculino	3	4,17	6,78	0,2	0,3	12
Feminino	14	2,01	3,09	0	0,15	8,0
Total	17	2,39	3,78	0	0,2	12

DP=desvio padrão.

**Tabela 7** – Idade no início do tratamento, dos pacientes com HCSR-21C que atingiram a AF, atendidos no SEP-HIJG, em relação à variante clínica da doença.

Variante clínica	Idade no início do tratamento (anos)					
	n	Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima
Perdedor de sal	10	0,36	0,51	0	0,15	1,5
Virilizante simples	7	5,30	4,57	0	6,9	12
Total	17	2,39	3,78	0	0,2	12

DP=desvio padrão.

**Tabela 8** - Frequência dos casos de HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, em relação ao tempo de tratamento até altura final classificados em menor do que 5 anos, entre 5-10 anos e maior que 10 anos.

Tempo de tratamento até AF	HCSR-21C	
	n	%
≤ 5 anos	1*	5,9
5-10 anos	4	23,5
≥ 10 anos	12	70,6
Total	17	100

\* Paciente do sexo masculino com a forma VS que no momento do diagnóstico já havia atingido estatura final.

**Tabela 9** - Tempo de tratamento até a altura final, dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo e variante clínica da doença.

Sexo	Variante clínica	Tempo de tratamento até AF (anos)					
		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Masculino	PS	2	12,0	2,69	10,1	12,0	13,9
	VS	1*	0	0	0	0	0
Feminino	PS	8	12,94	2,47	9,9	12,45	18,2
	VS	6	10,63	2,47	7,9	10,7	14,4

PS=perdedor de sal; VS=virilizante simples; DP=desvio padrão.

\* Pacientes do sexo masculino com a forma VS que no momento do diagnóstico já havia atingido estatura final.

**Tabela 10** – Idade na ocasião da altura final dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo e variante clínica da doença.

Sexo	Variante clínica	n	Idade na ocasião da AF (anos)				
			Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Masculino	PS	2	12,25	2,76	10,3	12,25	14,2
	VS	1	12	0,0	12	12	12
Feminino	PS	8	13,33	2,55	10	13,1	18,3
	VS	6	14,82	2,0	11,9	14,8	17,9
Total		17	13,65	2,36	10	13,8	18,3

**Tabela 11** - Altura final dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Altura final (cm)				
		Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima
Masculino	3	156,5	10,97	147	154	168,5
Feminino	14	154,61	7,07	136	156,75	163

DP=desvio padrão.

**Tabela 12** - Altura-alvo dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	Altura-alvo (cm)				
		Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima
Masculino	3	166,83	7,1	160,5	165,5	174,5
Feminino	12	157,63	6,81	145	160,5	167,5

DP=desvio padrão.

**Tabela 13** - Escore-z de altura final (NCHS 2000) dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	zAF				
		Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Masculino	3	-2,81	1,51	-4,12	-3,16	-1,16
Feminino	14	-1,31	1,09	-4,17	-0,99	-0,02
Total	17	-1,58	1,26	-4,17	-1,16	-0,02

zAF=escore z da altura final (NCHS/CDC 2000); DP=desvio padrão.

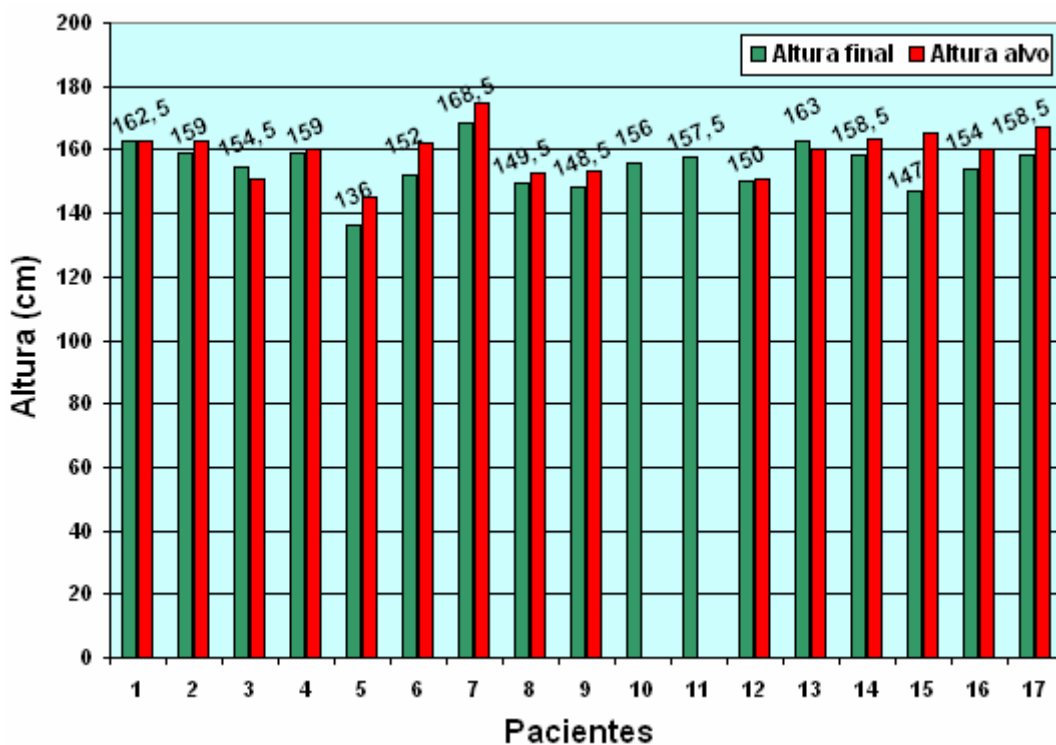


**Tabela 14-** Escore-z de altura-alvo (NCHS 2000) dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo.

Sexo	n	zAA				
		Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Masculino	3	-1,39	0,99	-2,27	-1,57	-0,32
Feminino	12	-0,87	1,05	-2,82	-0,43	0,65
Total	15	-0,97	1,02	-2,82	-0,43	0,65

zAA=escore z da altura-alvo (NCHS/CDC 2000); DP=desvio padrão.

A figura 3 mostra a comparação da altura final dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG e sua altura-alvo. Em dois pacientes (10 e 11) não foi possível o cálculo da altura-alvo.



**Figura 3** – Comparação da altura final dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG e sua altura-alvo.

**Tabela 15** - Altura final dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo e variante clínica da doença.

Sexo	Variante clínica	Altura final (cm)					
		n	Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima
Masculino	PS	2	157,75	15,2	147	157,75	168,5
	VS	1*	154	0,0	154	154	154
Feminino	PS	8	151,88	8,18	136	151	162,5
	VS	6	158,25	2,91	154,5	158,5	163

PS=perdedor de sal; VS=virilizante simples; DP=desvio padrão.

\* Pacientes do sexo masculino com a forma VS que no momento do diagnóstico já havia atingido estatura final.

**Tabela 16** - Altura final dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, segundo o sexo e idade de início do tratamento, classificada como antes ou após os 18 meses.

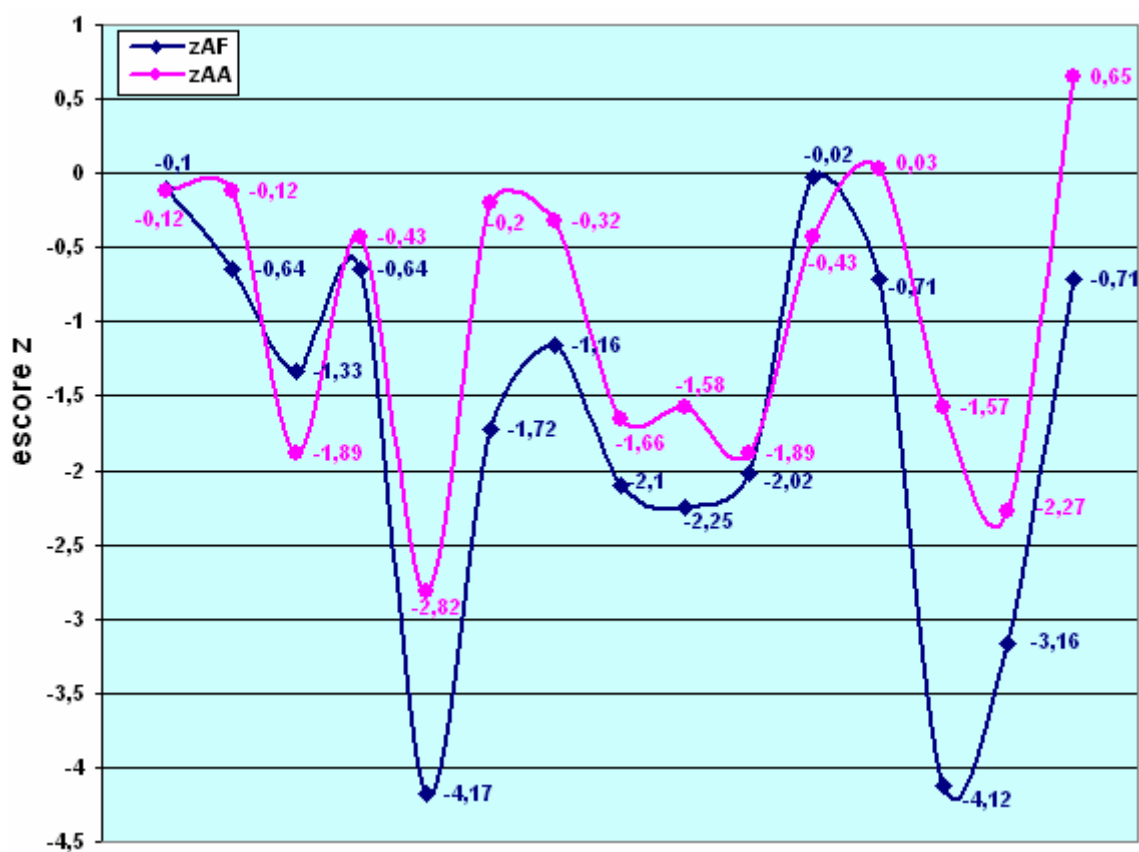
Sexo	Idade de início do tratamento	Altura final					
		n	Média	DP	Mínima	Mediana	Máxima
Masculino	≤18 meses	2	157,75	15,2	147	157,75	168,5
	>18 meses	1	154	0,0	154	154	154
Feminino	≤ 18 meses	10	152,55	7,36	136	153,25	162,5
	>18 meses	4	159,75	2,18	158,5	158,75	163

DP= desvio padrão.

**Tabela 17** - Escore z da altura final (zAF), da altura-alvo (zAA) e da diferença entre zAF e zAA dos pacientes com HCSR-21C atendidos no SEP-HIJG, em relação ao sexo, variante clínica da doença, idade de início do tratamento e duração to tratamento até atingir a altura final (AF).

HCSR-21C	zAF		zAA		zAF - zAA
	n	média ± DP	n	média ± DP	média ± DP
<b>Total</b>	17	-1,58 ± 1,26			
	15	-1,66 ± 1,33	15	-0,98 ± 1,02	-0,68 ± 0,8
<b>Sexo</b>					
Masculino	3	-2,81 ± 1,51	3	-1,38 ± 0,99	-1,43 ± 0,97
Feminino	14	-1,31 ± 1,09	12	-0,87 ± 1,05	-0,5 ± 0,68
<b>Variante clínica</b>					
PS	10	-1,92 ± 1,36	9	-1,14 ± 0,98	-0,89 ± 0,8
VS	7	-1,1 ± 1,0	6	-0,72 ± 1,13	-0,37 ± 0,76
<b>Idade de início do tratamento</b>					
≤ 18 meses	12	-1,8 ± 1,26	10	-1,22 ± 0,95	-0,74 ± 0,89
> 18 meses	5	-0,76 ± 1,02	5	-0,49 ± 1,09	-0,56 ± 0,68
<b>Duração do tratamento até AF</b>					
< 5 anos	1	-3,16 ± 0,0	1	-2,27 ± 0,0	-0,89 ± 0,0
5–10 anos	4	-0,56 ± 0,37	3	-0,28 ± 0,27	-0,18 ± 0,58
> 10 anos	12	-1,79 ± 1,28	11	-1,05 ± 1,07	-0,8 ± 0,86

A figura 4 mostra a distribuição do escore z da altura final (NCHS 2000) e escore z da altura-alvo (NCHS 2000) nos pacientes (n=15) com HCSR-21C. Os pacientes identificados pelos números 10 e 11 foram excluídos por não ser possível o cálculo da altura-alvo.



**Figura 4** – Distribuição do zAF (NCHS/CDC 2000) e do zAA (NCHS/CDC 2000) nos pacientes (n=15) com HCSR-21C que atingiram altura final atendidos no SEP-HIJG.

**Tabela 18** - Sexo, variante clínica, idade em anos no início do tratamento, tempo de tratamento até a altura final, escore z da altura final e da altura-alvo, tipos de glicocorticóide e mineralocorticóide utilizados nos pacientes com HCSR-21C que atingiram a altura final, atendidos no SEP-HIJG.

Pcte	Sexo	VC	IT	TT	zAF	zAA	zAF - zAA	Glico	Mineralo
1	F	PS	1,5 anos	13,3	-0,1	-0,12	0,02	P/H	F
2	F	PS	25 dias	18,2	-0,64	-0,12	-0,52	P/H	F
3	F	VS	19 dias	14,4	-1,33	-1,89	0,56	P/H	--
4	F	VS	8 anos	9,9	-0,64	-0,43	-0,21	H	--
5	F	PS	20 dias	11,7	-4,17	-2,82	-1,35	H	F
6	F	PS	9 dias	11,4	-1,72	-0,2	-1,52	P/H	F
7	F	PS	4 meses	13,9	-1,16	-0,32	-0,84	H	F
8	M	PS	7 dias	14,1	-2,1	-1,66	-0,44	H	F
9	F	PS	1,1 anos	12,6	-2,25	-1,58	-0,67	H	F
10	F	VS	14 dias	11,9	-1,1	--	--	P/H	--
11	F	PS	25 dias	9,9	-0,87	--	--	H	F
12	F	PS	2 meses	12,3	-2,02	-1,89	-0,13	H	F
13	F	VS	6,9 anos	8,2	-0,02	-0,43	0,41	H	--
14	F	VS	7,8 anos	7,9	-0,71	0,03	-0,74	H	--
15	M	PS	2 meses	10,1	-4,12	-1,57	-2,55	H	F
16	M	VS	12 anos	0	-2,49	-2,27	-0,89	H	--
17	F	VS	2,3 anos	11,5	-0,71	0,65	-1,36	H	--

Pcte= paciente; VC= variante clínica; IT= idade no início do tratamento; TT= tempo de tratamento até a altura final em anos; zAF= escore z da altura final (NCHS 2000); zAA= escore z da altura-alvo (NCHS 2000); Glico= glicocorticóide utilizado (H=hidrocortisona; P=prednisona); Mineralo=mineralocorticóide (F=fludrocortisona); (--)= não usado/não disponível.

A dose de hidrocortisona utilizada variou entre 15 e 25 mg/m<sup>2</sup>SC/dia via oral dividida em duas ou três tomadas e a de prednisona foi de 5 mg/m<sup>2</sup>SC/dia via oral, dividida em duas tomadas.

O paciente número 16 havia atingido a AF na ocasião do diagnóstico (zAF= -2,49).

A paciente número 5 utilizou análogo de depósito do LHRH (acetato de leuprolida 3,75 mg intra muscular de 28/28 dias), pois desenvolveu puberdade precoce central.

## 4 DISCUSSÃO

A hiperplasia congênita de supra-renais por deficiência de 21-hidroxilase (HCSR-21C) é uma endocrinopatia que causa comprometimento do crescimento em crianças acometidas afetando a altura final, sendo este fato relatado pela maioria dos autores que estudaram estes pacientes<sup>1, 3, 4</sup>. A incidência desta doença está em torno de 1:14000 nascimentos<sup>1</sup>.

No Brasil, de acordo com a literatura pesquisada, existem poucos dados estatísticos referentes à AF dos pacientes acometidos por HCSR-21C.<sup>3</sup>

Entre os fatores envolvidos no comprometimento do crescimento e da AF podemos citar a excessiva secreção adrenocortical dos esteróides sexuais, promovendo o avanço na idade óssea com redução do tempo de crescimento; a maturação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal induzindo a puberdade precoce central<sup>1</sup> e a inibição dos efeitos do hormônio de crescimento na periferia pelo corticóide utilizado no tratamento<sup>4, 22</sup>. Por isso a importância da avaliação e monitorização cuidadosa do crescimento destes pacientes.

A HCSR-21C é uma doença de herança autossômica recessiva, sendo meninos e meninas acometidos na mesma proporção. Nos recém-nascidos do sexo feminino, no entanto, o aspecto da genitália contribui para o diagnóstico e tratamento precoces, o que não ocorre no sexo masculino. Nestes, o diagnóstico é feito muitas vezes na vigência de um quadro de crise adrenal, no qual a morbi-mortalidade é muito elevada<sup>1</sup>.

Dichtchekian e cols.<sup>23</sup> em sua publicação a respeito da evolução clínica de 14 pacientes com HCSR-21C encontrou 85,7% de casos do sexo feminino e 14,3% do sexo masculino. Ele atribuiu esses resultados à dificuldade de diagnóstico no sexo masculino<sup>24, 25</sup>.

No presente estudo, também houve predominância de crianças com HCSR-21C que atingiram a AF do sexo feminino, 82,3% (Tabela 1). Este resultado está de acordo com a literatura e pode ser explicado devido ao grande número de meninos sub-diagnosticados que evoluíam para óbito antes da implantação da triagem neonatal para esta doença<sup>23-25</sup>.

Em Santa Catarina, o programa de rastreamento neonatal para HCSR-21 foi instituído em outubro de 2000, através de um ajustamento de conduta firmado entre o Ministério da Justiça e a Secretaria do Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC) sob a portaria 02/2000. Foi o primeiro Estado a realizar de forma institucional esse tipo de triagem no Brasil. Além do diagnóstico precoce, através da triagem consegue-se fazer o tratamento de meninos

assintomáticos<sup>26</sup>, a prevenção de crises adrenais, prevenção de erro no estabelecimento do sexo de meninas afetadas e dos efeitos progressivos do excesso de androgênios adrenais, tais como baixa estatura e distúrbios psicosssexuais<sup>27-31</sup>. Após a instituição da triagem neonatal não observamos mais a diferença entre os sexos<sup>32</sup>.

No que diz respeito à variante clínica da doença, a forma perdedora de sal (PS) ocorre em 67% dos pacientes e a virilizante simples (VS) em 33%<sup>5, 17, 27</sup>. No presente estudo, dos pacientes com HCSR-21C que atingiram a AF 58,8% apresentaram a forma PS (Tabela 2). Esta diferença em relação à literatura pode ser explicada pelo provável óbito de meninos PS não diagnosticados. Após a instituição da triagem neonatal este fato não mais foi observado<sup>32</sup>.

Pacientes do sexo feminino com HCSR-21C têm o diagnóstico firmado no período neonatal devido a presença de genitália ambígua ao nascimento. Isso decorre da exposição a elevados níveis de androgênios intra-útero. Já os meninos apresentam nenhum ou discretos sinais da doença ao nascimento. Neles a idade ao diagnóstico varia de acordo com a deficiência de aldosterona. Aqueles com a variante PS geralmente vivenciam a crise adrenal entre 7 e 14 dias, podendo esta ocorrer mais tardiamente. Apresentam-se com vômitos, perda de peso, letargia, desidratação, hiponatremia e hipocalemia, podendo entrar em choque e evoluir para óbito. Os VS apresentam virilização que ocorre no período pré-escolar, entre 2 e 4 anos de idade, tendo então o diagnóstico tardio<sup>1, 2, 5, 17</sup>.

No presente estudo, concordando com a literatura, 58,83% dos pacientes, todos do sexo feminino, tiveram o diagnóstico firmado no período neonatal. Apresentavam genitália ambígua ao nascimento, sendo esta acompanhada de crise adrenal com desidratação em cinco casos (Figura 3). Outras 2 crianças (11,76%), ambas do sexo masculino e PS, desenvolveram crise adrenal, porém um pouco mais tarde, na fase de lactente. Um único paciente do sexo masculino, com a forma VS, chegou até o SEP-HIJG no período puberal. Ele apresentava virilização completa e havia atingido a AF (Tabela 3).

Lemos-Marini e cols.<sup>3</sup> publicaram um estudo no qual foi avaliada AF de pacientes com HCSR-21C, atendidos e acompanhados no serviço de endocrinologia pediátrica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Eles observaram que 59,3% de seus pacientes iniciaram o tratamento antes dos 18 meses de idade.

No presente trabalho, 70,6% dos pacientes iniciaram tratamento antes dos 18 meses (Tabela 4) sendo 58,8% do sexo feminino (Tabela 5). A média de idade no início do tratamento foi maior nos meninos (Tabela 6), evidenciando o atraso no tratamento devido ao diagnóstico também tardio nas crianças deste gênero. Quando comparada com a variante clínica da doença, os pacientes PS iniciaram o tratamento consideravelmente mais cedo,

sendo a média de idade de  $0,36 \pm 0,51$  anos (Tabela 7). Este resultado está de acordo com a literatura<sup>3 12</sup>.

Lemos-Marine e cols.<sup>3</sup> encontraram 59,3% dos pacientes tratados por mais de 10 anos até atingir a AF, 18,5% entre 5 e 10 anos e 22,2% por menos de 5 anos. O tempo médio de seguimento até AF foi maior nos pacientes PS ( $15,6 \pm 3,4$  anos) e a média de idade na ocasião da AF foi de  $16,6 \pm 2,9$  anos. Estes dados estão de acordo com a presente casuística, onde observamos que 70,6% dos pacientes foram tratados por mais de 10 anos até atingir AF (Tabela 8). Os pacientes do sexo feminino com a variante clínica PS tiveram um tempo médio de tratamento maior em relação aos outros grupos, de  $13,19 \pm 2,4$  anos (Tabela 9). A média de idade na ocasião da AF foi de 13,65 variando entre 10 e 18,3 anos (Tabela 10).

A organização mundial de saúde (OMS) recomenda que para a análise de crescimento de uma população, esta seja comparada aos dados de uma amostra de referência, como a obtida do National Center of Health Statistics/Center for Disease Control and Prevention (NCHS/CDC) de 2000. Esta comparação pode ser feita utilizando-se várias escalas, sendo as mais comuns as de percentil e escore z.

O escore z é definido como o número de desvios padrão (DP) que o dado obtido está afastado de sua média de referência<sup>33</sup>. A OMS define como adequado a criança situada entre -2 e +2 DP da média para aquela idade. Optamos por transformar as alturas final e alvo em escores z, porque este reflete individualmente a qualidade do crescimento de cada paciente<sup>4</sup>.

Eugster e cols.<sup>12</sup> encontraram em sua meta-análise uma média de escores z de AF (zAF) de -1,37 para as 18 instituições incluídas em seu estudo. Em sua casuística individual, considerando os 23 pacientes seguidos em sua instituição que haviam alcançado a altura adulta, o zAF foi -1,03. No trabalho publicado por Lemos-Marine e cols.<sup>3</sup>, dentre os 27 pacientes que alcançaram AF, o zAF obtido foi -1,57, indicando um maior comprometimento da AF em sua amostra. Balsamo e cols.<sup>9</sup> apresenta resultados semelhantes aos descritos acima, com zAF -1,15. No presente trabalho, obtivemos um zAF médio de -1,58 (Tabela 13), resultado semelhante aos descritos na literatura.

A altura-alvo dos pacientes determinada a partir da altura dos pais também foi transformada em escore z (zAA) para fins de comparação com o zAF obtido. Lemos-Marine e cols.<sup>3</sup> encontraram um valor de zAA de -0,78 nos 25 pacientes em que foi possível o cálculo da AA. Eugster e cols.<sup>12</sup> em sua casuística individual obteve zAA de -0,09 e zAA de -0,16 para a meta-análise. Balsamo e cols.<sup>9</sup> encontraram zAA de 0,03. Neste trabalho, encontramos zAA de -0,97 (Tabela 14), demonstrando este dado que a AA desta população é menor.



Segundo a experiência de Eugster e cols.<sup>12</sup>, assim como relatado na literatura, altura final um desvio padrão abaixo da altura-alvo pode de fato ser alcançada por pacientes com HCSR-21C. Eles observaram uma diferença (zAF-zAA) de -0,94. Lemos-Marine e cols.<sup>3</sup>, considerando os 25 pacientes em que foi possível determinar a altura dos pais (n=25 e zAF -1,50) obtiveram um zAF-zAA -0,72. Balsamo e cols.<sup>9</sup>, por sua vez, obtiveram uma diferença de -0,75. Em uma comparação com o presente estudo, analisando os pacientes em que a altura-alvo estava disponível (n=15 e zAF -1,66), observamos que a diferença entre AF e AA dos nossos pacientes é ligeiramente menor àquelas dos referidos trabalhos, zAF-zAA -0,68 (Tabela 17).

A AF e zAF ficaram abaixo do esperado em 80% dos pacientes em que foi possível calcular a AA (Figuras 3 e 4). Outras 2 pacientes (identificadas como 4 e 13 na Tabela 18) ficaram muito próximas de sua AA, obtendo um zAF-ZAA próximo de zero. A AF ficou abaixo da AA média em ambos os sexos (Tabelas 11 e 12). Estes resultados são semelhantes aos encontrados por Lemos-Marine e cols.<sup>3</sup>.

Em relação ao sexo não há diferença significativa na AF. Alguns autores relataram pior prognóstico de AF nos pacientes VS e que iniciaram o tratamento tardiamente<sup>3, 12</sup>. No presente trabalho isto ocorreu apenas no sexo masculino, porém com uma amostra não significativa (n=1). As pacientes do sexo feminino com a forma VS alcançaram uma melhor média de AF (158,25 ± 2,91 cm) em relação às PS (151,88 ± 8,18 cm), discordando com a literatura (Tabela 15). Lemos-Marine e cols.<sup>3</sup> observou AF nas pacientes femininas PS de 155,1 ± 6,6 cm e nas VS 152,1 ± 5,7 cm.

A duração do tratamento até a altura final parece influenciar a mesma<sup>3, 4</sup>. No trabalho publicado por Lemos-Marine e cols.<sup>3</sup> a AF foi significativamente maior no grupo de pacientes que cessaram o crescimento com mais de 10 anos do início do tratamento (zAF -1,21). Eles atribuíram este resultado ao diagnóstico e tratamento precoces. No presente estudo, pacientes tratados por mais de 10 anos até atingirem a AF obtiveram um zAF de -1,79. Os melhores resultados foram encontrados nos pacientes que alcançaram AF com duração do tratamento entre 5 e 10 anos, zAF -0,56 (Tabela 17).

Na literatura, no que diz respeito à influência da idade de início e duração do tratamento com relação à AF, ainda há bastante discordância. Lemos-Marini e cols.<sup>3</sup>, Eugster e cols.<sup>12</sup> e Balsamo e cols.<sup>9</sup> entre outros encontraram melhor AF em pacientes com diagnóstico e início de tratamento mais precoces. No entanto, os autores Di Martino-Nardi e cols.<sup>34</sup> e Urban e cols.<sup>35</sup> não encontraram diferença significativa.

Com relação à idade de início de tratamento, encontramos pior AF nos pacientes

tratados precocemente (Tabela 17). Este resultado pode ser justificado devido ao maior prejuízo do crescimento quando altas doses de glicocorticóide (20-25 mg/m<sup>2</sup>SC/dia) são usadas, particularmente durante os primeiros anos de vida<sup>36,37</sup>. Estas doses altas classicamente preconizadas<sup>2</sup>, também foram utilizadas no SEP-HIJG.

Especialmente nos primeiros 2 anos de vida e durante o estirão puberal, quando a velocidade de crescimento é maior, as crianças estão mais sujeitas ao prejuízo de AF, com perda definitiva do seu potencial de crescimento<sup>14, 38-40</sup>. É justamente nesses períodos que elas recebem com frequência doses mais altas dos glicocorticóides<sup>41</sup>.

A hipercortisolemia é um fator adverso ao crescimento<sup>4, 42</sup>. Isto é confirmado por Jaaskelainen e cols.<sup>43</sup>, Sperling e cols.<sup>22</sup>, Rappaport e cols.<sup>44</sup> e Gussinyé e cols.<sup>45</sup>. Rappaport e cols.<sup>46</sup> relataram em seu trabalho que as crianças mantiveram crescimento deficiente durante a infância e atraso na idade óssea mesmo após a redução da dose da medicação. Gasparine e cols.<sup>47</sup> acreditam que as crianças que eles estudaram tiveram crescimento preservado até os 7 anos de idade por terem sido tratadas com doses menores de acetato de cortisona durante o primeiro ano de vida (variando de 13,5 a 17,8 mg/m<sup>2</sup>SC/dia).

A melhor forma de reposição do glicocorticóide na infância e sua dose ainda são controversas. Entre as drogas disponíveis, a cortisona e hidrocortisona são consideradas as de escolha no tratamento da HCSR-21C em crianças, pois o cortisol é o principal glicocorticóide secretado fisiologicamente pelo córtex supra-renal. Ele contribui para retenção de sal, enquanto os glicocorticóides mais potentes (dexametasona), têm pouco ou nenhum efeito mineralocorticóide e têm maior capacidade supressora do crescimento.<sup>4, 12, 48</sup>. Embora a maioria dos endocrinologistas esteja de acordo com essas afirmações, estão sendo realizados estudos com outros esquemas terapêuticos com o objetivo de melhorar a aderência e o controle hormonal e preservar o potencial de crescimento destas crianças.

Caldato e cols.<sup>49</sup> estão avaliando a administração de uma dose única matinal de fosfato de prednisolona e obtiveram bons resultados em um ano de acompanhamento. Foi proposto também a associação de hidrocortisona em baixas doses (8 mg/m<sup>2</sup>SC/dia), fludrocortisona com flutamida (inibidor da 5 $\alpha$ -redutase tipo 2) e testolactona (inibidor da aromatase)<sup>10</sup>. Os resultados foram promissores, porém é necessário aguardar a estatura final dos pacientes para confirmar a eficácia destes tratamentos. Há também bastante discussão a respeito da reposição de mineralocorticóide para todos os pacientes com a forma clássica da doença<sup>9, 14, 34</sup>, sendo a análise genotípica uma importante arma para o futuro na escolha da melhor terapia<sup>9</sup>.

Pacientes com diagnóstico tardio ou controle inadequado podem desenvolver puberdade precoce central comprometendo ainda mais a AF<sup>3</sup>. O prognóstico de crescimento

pode ser melhorado através do seu reconhecimento a tempo e do uso de análogos do LHRH, eficazes no controle da puberdade precoce central associada à HCSR<sup>4, 13, 14</sup>.

Uma paciente (número 5) utilizou análogo de depósito do LHRH (acetato de leuprolida 3,75 mg intra-muscular de 28/28 dias), com o objetivo de melhorar sua altura final, pois desenvolveu puberdade precoce central. Porém não obteve um resultado satisfatório e sua altura final ficou abaixo da AA.

No presente estudo, todos os pacientes foram tratados com hidrocortisona, tendo alguns utilizado também a prednisona por algum período devido à dificuldade ao acesso a droga de escolha (hidrocortisona) que é importada (Tabela 18). As doses de hidrocortisona variaram entre 15 e 25 mg/m<sup>2</sup>SC/dia divididas em 2 ou 3 tomadas, sendo ajustadas várias vezes para o mesmo paciente. O ajuste das doses era realizado de acordo com as concentrações séricas de androstenediona e 17-OHP quando disponíveis, considerando sempre a aderência ao tratamento, a avaliação clínica, o crescimento e a evolução da idade óssea.

Embora seja preconizada a utilização de doses fisiológicas de corticóide, não se sabe exatamente qual é a dose fisiológica quando a medicação é administrada via oral. Além disso, a necessidade fisiológica não é igual para todos os pacientes, devendo ser a terapêutica individualizada.<sup>4</sup> Uma recente publicação nacional incentiva o uso de doses menores de hidrocortisona ( $10,84 \pm 2,0$  mg/m<sup>2</sup>SC/dia), com a qual foi observado um ganho de altura correspondente com a maturação óssea<sup>38</sup>.

A análise da AF dos pacientes na presente casuística sugere que as doses de corticóide utilizadas parecem influenciar esses resultados e que a utilização de doses menores melhorariam o padrão de crescimento e conseqüentemente a AF.

A aderência ao tratamento é um aspecto fundamental para o sucesso do mesmo. Porém, devido o caráter retrospectivo deste trabalho, tornou-se difícil a análise do controle e aderência ao tratamento, que certamente têm grande influência na AF. Somam-se as dificuldades enfrentadas pelos médicos há alguns anos, que não dispunham das dosagens séricas de androstenediona e 17-OHP para fazer o acompanhamento destes pacientes. Eles baseavam-se muitas vezes apenas no padrão de crescimento e idade óssea das crianças. Essas dosagens hormonais são consideradas hoje fundamentais, uma vez que pacientes com ótima aderência ao tratamento conseguem manter durante a infância níveis dentro da normalidade<sup>3</sup>.

Sugerimos que seja realizado um estudo prospectivo, utilizando doses menores de glicocorticóides, que analise os fatores que interferem no crescimento e na altura final de pacientes com HCSR-21C de forma mais precisa; incluindo além do padrão de crescimento e

idade óssea das crianças, também parâmetros hormonais e subjetivos que indiquem a adequada aderência ao tratamento proposto, possibilitando assim que estas crianças possam atingir uma altura final mais adequada.

## 6 CONCLUSÕES

- 1 A média de AF foi de 156,5 cm no sexo masculino e 154,6 cm no sexo feminino.
- 2 Há predomínio da HCSR-21C em pacientes do sexo feminino, diagnosticados no período neonatal devido a presença de genitália ambígua.
- 3 A forma perdedora de sal foi encontrada em 58,8 % dos casos.
- 4 Iniciaram o tratamento antes dos 18 meses de idade 70,6% dos pacientes e 70,6% alcançaram a AF com mais de 10 anos de tratamento.
- 5 Todos os pacientes utilizaram hidrocortisona (15-25mg/m<sup>2</sup>SC/dia) durante o tratamento, tendo alguns deles feito uso de prednisona (5mg/m<sup>2</sup>SC/dia) em algum período.
- 6 A média de idade na ocasião da AF foi de 12,12 anos nos pacientes do sexo masculino e 14,07 anos no sexo feminino.
- 7 A altura final ficou abaixo da altura-alvo em 80% dos casos, porém com uma diferença em relação a esta ( $z_{AF}-z_{AA}$ ) de -0,68 desvios padrão da média.

## REFERÊNCIAS

- 1- Filho HCM. Hiperplasia Congênita das Supra-Renais. In: Setian N, editors. *Endocrinologia Pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente*. 2 ed. São Paulo: Sarvier; 2002:379-90.
- 2- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003 Aug 21;349(8):776-88.
- 3- Lemos-Marini SH, Guerra-Junior G, Morcillo AM, Baptista MT, Silva LO, Maciel-Guerra AT. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: final height in 27 patients with the classical form. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Dec;49(6):902-7.
- 4- Menezes Filho Hamilton C. de DV, Kuperman Hilton, Della Manna Thais, Damiani Durval, Setian Nuvarte. Fatores que interferem no crescimento e na altura final de pacientes com hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001 Dez;45(6):520-32.
- 5- Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005 Jun 18-24;365(9477):2125-36.
- 6- Schwartz RP. Back to basics: early diagnosis and compliance improve final height outcome in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr*. 2001 Jan;138(1):3-5.
- 7- New MI, Gertner JM, Speiser PW, Del Balzo P. Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest*. 1989;12(8 Suppl 3):91-5.
- 8- Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update*. 2004 Nov-Dec;10(6):469-85.
- 9- Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, et al. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;88(12):5680-8.
- 10- Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB, Jr. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1114-20.
- 11- 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 Sep;87(9):4048-53.
- 12- 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 Jan;138(1):26-32.

- 13- 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 May;46(5):513-7.
- 14- 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 Nov;57(5):669-76.
- 15- Van Wyk JJ, Ritzen EM. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):2993-8.
- 16- Tanner JM WR, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method). London: Academic Press. 1975.
- 17- Hoineff C. Baixa Estatura. In: Erika Paniago Guedes ROM, Alexander Koglin Benchimol, ed. *Endocrinologia*. Rio de Janeiro 2006:271-72.
- 18- Morcillo AM L-MS. SISCREs - Sistema de análise do crescimento. windows ed 2002.
- 19- Marcondes E. Crescimento e desenvolvimento. In: ed. a, ed. *Pediatria Básica*. São Paulo: Sarvier 1991:p. 35-63.
- 20- Ministério da Saúde. conselho Nacional de Saúde. Resolução n.196 de 10 out. 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União 1996 out 16; n. 201, seção 1: 21082-5.
- 21- Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (BR). Diretrizes e normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos [publicação on-line capturada em 14 set. 2006: 8 telas]. Disponível em: <http://www.cepsh.ufsc.br>.
- 22- Sperling MA, Kenny FM, Schutt-Aine JC, Drash AL. Linear growth and growth hormonal responsiveness in treated congenital adrenal hyperplasia. *Am J Dis Child*. 1971 Nov;122(5):408-13.
- 23- Vaê Dichtchekenian NS, Durval Damiani. Evolução clínica de 14 casos de hiperplasia congênita de supra-renal por deficiência da 21-hidroxilase. *Pediatria S Paulo*. 1986;8:45-9.
- 24- Bayley CCK, G.M. Growth and skeletal maturation in consenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child*. 1974;49:4.
- 25- Brook CGDea. Experience with long term therapy In congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr*. 1974;85:12.
- 26- Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr*. 1997 Jan;130(1):128-33.

- 27- Pang S CA. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening*. 1993;2:105-39.
- 28- Nordenstrom A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics*. 2001 Oct;108(4):E68.
- 29- Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 1988 Jun;81(6):866-74.
- 30- Sack J, Front H, Kaiserman I, Schreiber M. 21-Hydroxylase deficiency: screening and incidence in Israel. *Horm Res*. 1997;48(3):115-9.
- 31- Balsamo A, Cacciari E, Piazzzi S, Cassio A, Bozza D, Pirazzoli P, et al. Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, 1980-1995. *Pediatrics*. 1996 Sep;98(3 Pt 1):362-7.
- 32- Nascimento ML, Silva PCA, Cechinel E, Linhares RMM. Hiperplasia Congênita de Supra-Renal (HCSR) em um programa de triagem neonatal em Santa Catarina. *Arq Pediatría*. 2006 Out.;19(Supl 1):S72.
- 33- Cristiane Kochi CAL. Critérios de avaliação do crescimento normal. In: Osmar Monte CAL, Luis Eduardo Calliari, Cristiane Kochi, ed. *Endocrinologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu 2006:31-6.
- 34- DiMartino-Nardi J, Stoner E, O'Connell A, New MI. The effect of treatment of final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1986;279:305-14.
- 35- Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1978 Dec 21;299(25):1392-6.
- 36- Rasat R, Espiner EA, Abbott GD. Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens. *N Z Med J*. 1995 Aug 11;108(1005):311-4.
- 37- Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child*. 1997 Sep;77(3):214-8.
- 38- Silva IN, Cunha CF, Antonio SD, Andrade GF. [Growth rate of children with congenital adrenal hyperplasia during treatment with low doses of hydrocortisone]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Feb;49(1):120-5.
- 39- Stikkelbroeck NM, Van't Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, Otten BJ, Van't Hof MA. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug;88(8):3525-30.



- 40- Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Dec;82(12):3926-9.
- 41- Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child.* 2002 Aug;87(2):139-44.
- 42- Frisch H, Parth K, Schober E, Swoboda W. Circadian patterns of plasma cortisol, 17-hydroxyprogesterone, and testosterone in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Dis Child.* 1981 Mar;56(3):208-13.
- 43- Jaaskelainen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res.* 1997 Jan;41(1):30-3.
- 44- Rappaport R, Cornu G, Royer P. Statural growth in congenital adrenal hyperplasia treated with hydrocortisone. *J Pediatr.* 1968 Nov;73(5):760-6.
- 45- Gussinye M, Potau N, Vicens-Calvet E, Albisu MA, Yeste D, Ibanez L, et al. [Adult height, pattern of growth and pubertal development in patients with congenital adrenal hyperplasia, salt losing form]. *Med Clin (Barc).* 1997 Jan 25;108(3):87-90.
- 46- Rappaport R, Bouthreuil E, Marti-Henneberg C, Basmaciogullari A. Linear growth rate, bone maturation and growth hormone secretion in prepubertal children with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr Scand.* 1973 Sep;62(5):513-9.
- 47- Gasparini N, Di Maio S, Salerno M, Argenziano A, Franzese A, Tenore A. Growth pattern during the first 36 months of life in congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Horm Res.* 1997;47(1):17-22.
- 48- Bachega TA. [Predicting factors of the final height in 21-hydroxylase deficiency]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005 Dec;49(6):867-9.
- 49- Caldato MC, Fernandes VT, Kater CE. One-year clinical evaluation of single morning dose prednisolone therapy for 21-hydroxylase deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004 Oct;48(5):705-12.

## **NORMAS ADOTADAS**

Foi utilizada a Normatização para os Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina, segundo a Resolução aprovada em Reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina em 17 de novembro de 2005.

**ANEXO**



ESTADO DE SANTA CATARINA  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA\*

**PARECER CONSUBSTÂNCIADO Nº 008/2006**

<b>NOME DO PROJETO: Altura final de pacientes portadores da forma clássica de hiperplasia congênita de supra renal por deficiência de 21-hidroxilase</b>	
<b>PESQUISADORA: Débora Cristina Ribas</b>	
<b>ORIENTADORA: Marilza Leal Nascimento</b>	
<b>INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: HIJG</b>	
<b>DATA DO PARECER: 05/05/2006</b>	<b>REGISTRO NO CEP: 013/2006</b>
<b>GRUPO E ÁREA TEMÁTICA: Grupo III</b>	

<b>DOCUMENTOS ENTREGUES</b>	<b>SITUAÇÃO</b>
1.FOLHA DE ROSTO	OK
2.PROJETO DE PESQUISA	OK
3.CURRÍCULO DO PESQUISADOR	OK
4.CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO CEP	OK
5.TERMO DE COMPROMISSO ÉTICO	OK
6.CONCORDÂNCIA DO ORIENTADOR	OK
7.CONCORDÂNCIA DO SERVIÇO	OK
8.OFÍCIO ASSINADO PELA DIREÇÃO DO HIJG	OK
9.FÓRMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICO FINANCEIRA	Isento
10.DECLARAÇÃO PARA FINS DE PUBLICAÇÃO	OK

**OBJETIVOS DO PROJETO**

**GERAL:** Determinar a altura final de pacientes com a forma clássica de hiperplasia congênita de supra renal (HCSR) por deficiência de 21-OH atendidos no ambulatório de endocrinologia pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

**ESPECÍFICOS:**

- Avaliar os fatores que influenciam no prognóstico de altura dos pacientes com HCSR.
- Avaliar a eficácia do tratamento proposto pelo serviço.

**SUMÁRIO DO PROJETO**

A HCSR pode comprometer a estatura final do paciente se não tratada adequadamente. Entretanto, o próprio tratamento, com a reposição de glicocorticóides em doses inadequadas, também poderá comprometer a estatura final. Os autores do projeto pretendem avaliar a estatura final dos pacientes com HCSR, para verificar a eficácia do tratamento instituído e os fatores prognósticos para a mesma. A pesquisa é descritiva e retrospectiva, envolvendo a revisão dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de HCSR clássica atendidos no ambulatório de endocrinologia pediátrica do HIJG, no período de 1982 a 2006. Serão excluídos do estudo os pacientes que ainda não tiverem atingido sua estatura final.

### JUSTIFICATIVA DO PROJETO

Por ser a altura final um parâmetro importante a ser alcançado em pacientes portadores de HCSR-21OHC, a sua determinação mostrará a eficácia do tratamento instituído. A partir dos resultados da pesquisa será possível avaliar fatores que podem influenciar no resultado esperado com o tratamento e desta forma otimizar o tratamento de crianças com este diagnóstico.

### METODOLOGIA

1.DELINEAMENTO	Retrospectivo, descritivo
2.CÁLCULO E TAMANHO DA AMOSTRA	De conveniência
3.PARTICIPANTES DE GRUPOS ESPECIAIS	Menores de 18 anos
4. RECRUTAMENTO	Crianças atendidas no HIJG
5.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO	Adequados
6.ANÁLISE CRÍTICA DOS RISCOS - BENEFÍCIOS	Não há riscos físicos
7.USO DE PLACEBO	Não se aplica
8.MONITORAMENTO DA SEGURANÇA E DADOS	Adequado
11.AVALIAÇÃO DOS DADOS	Adequado
12.PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE	Adequado
13.ADEQUAÇÃO AS NORMAS E DIRETRIZES	Sim
14.CRONOGRAMA	Adequado
15.ORÇAMENTO	Adequado

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO


**COMENTÁRIO:**

Estudo retrospectivo, com coleta dos dados em prontuários. A autora justifica a não aplicação do TCLE em decorrência da dificuldade da localização da maioria dos pacientes.

### PARECER FINAL

### APROVADO

- Lembramos ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.
- Informamos que o presente parecer foi analisado e aprovado em reunião deste comitê, na data de 05/05/2006.

  
**JUCÉLIA MARIA GUEDERT**  
 Coordenadora do CEP-HIJG

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisas - HIJG.

\* Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Joana de Gusmão: registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005.

## APÊNDICE

### Ficha de coleta de dados

- Número: \_\_\_\_\_
- Registro: \_\_\_\_\_
- Data de nascimento: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_\_
- Sexo: ( ) Masculino  
( ) Feminino
- Procedência: \_\_\_\_\_
- Idade ao diagnóstico: \_\_\_\_\_
- Manifestação clínica ao diagnóstico: \_\_\_\_\_
- Variante clínica: ( ) Perdedor de sal  
( ) Virilizante simples
- Idade de início do tratamento: \_\_\_\_\_ ( )  $\leq$  18 meses  
( )  $>$  18 meses
- Altura-alvo: \_\_\_\_\_ (pai: \_\_\_\_\_ / mãe: \_\_\_\_\_)
- Altura final: \_\_\_\_\_
- Idade na ocasião da altura final: \_\_\_\_\_
- Tempo de tratamento até altura final: \_\_\_\_\_ ( )  $\leq$  5 anos  
( ) 5-10 anos  
( )  $\geq$  10 anos
- Medicação utilizada e dose: \_\_\_\_\_

## FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

- 1º. Análise quanto à forma ;
- 2º. Quanto ao conteúdo;
- 3º. Apresentação oral;
- 4º. Material didático utilizado na apresentação;
- 5º. Tempo de apresentação:  
15 minutos para o aluno;  
05 minutos para cada membro da Banca;  
05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: \_\_\_\_\_

ALUNO: \_\_\_\_\_

PROFESSOR: \_\_\_\_\_

### NOTA

1. FORMA .....
2. CONTEÚDO .....
3. APRESENTAÇÃO ORAL .....
4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO .....

MÉDIA: \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_\_ )

Assinatura: \_\_\_\_\_