CAROLINA TADDEO MENDES DOS SANTOS

HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRA-RENAIS POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE: CRESCIMENTO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE CRIANÇAS COM A FORMA CLÁSSICA, VARIANTE PERDEDORA DE SAL

CAMPINAS

Unicamp

2007

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

CAROLINA TADDEO MENDES DOS SANTOS

HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRA-RENAIS POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE: CRESCIMENTO E COMPOSIÇÃO CORPORAL DE CRIANÇAS COM A FORMA CLÁSSICA, VARIANTE PERDEDORA DE SAL

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. André Moreno Morcillo

Co-orientadora: Profa. Dra. Sofia Helena Valente de Lemos-Marini

CAMPINAS

Unicamp

2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Sa59h

Santos, Carolina Taddeo Mendes dos
Hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase: crescimento e composição corporal de crianças com a forma clássica, variante perdedora de sal. / Carolina Taddeo Mendes dos Santos. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientadores : André Moreno Morcillo, Sofia Helena Valente de Lemos Marini
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Estatura. 2. Glândulas supra-renais. 3. Esteróides. 4. Corticosteróides. I. Morcillo, André Moreno. II. Marini, Sofia Helena Valente de Lemos. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em ingles: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: growth and body composition of children with salt wasting classification

Keywords: • Height
. Adrenal glands
. Steroid
. Corticosteroids

Área de Concentração: Pediatria

Titulação: Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente

Banca examinadora: **Profº.Drº. André Moreno Morcillo**
Profº.Drº. Luis Manuel Guimarey
Profª Drª Maria Ângela Reis de Góes Monteiro Antonio

Data da defesa: 28 - 11 – 2007

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof Dr André Moreno Morcillo

Co-Orientadora:

Profa. Dra. Sofia Helena Valente de Lemos Marini

Membros:

1. **André Moreno Morcillo**
2. **Luis Manuel Guimarey**
3. **Maria Angela Reis de Góes Monteiro Antonio**

Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 2007

DEDICATÓRIA

Ao meu avô Mário

(in memorian) que eu tenho certeza, estaria muito feliz por mim hoje.

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo e à Profa. Dra. Sofia Helena Valente de Lemos Marini que foram muito mais que orientadores, pela forma amiga, paciente e dedicada com que me levaram à conclusão deste trabalho, pela imensa contribuição desde minha formação acadêmica, pelo exemplo de dedicação à profissão e por terem sempre confiado no meu potencial.

Ao Prof. Dr. Gil Guerra Júnior e à Profa. Dra. Maria Tereza Matias Baptista pela colaboração importantíssima na execução deste trabalho e na minha formação como médica e endocrinologista.

Aos meus pais que sempre me orientaram, me incentivaram e me apoiaram em todas as minhas decisões. Que são um exemplo de determinação, força e retidão e me ensinaram as bases de tudo que eu sou hoje.

Ao Fê, à Lú, ao Nando e à Bia que me observam de longe, mas sempre torcendo muito por mim.

Ao Lucas que trouxe uma nova alegria para minha vida.

Ao Maurício que está sempre do meu lado, incondicionalmente, nos momentos bons e nos momentos difíceis, que dividiu comigo os acontecimentos mais importantes da minha vida e hoje divide mais um.

Aos meus padrinhos Jáiro e Eliane pelo carinho e constante incentivo em todas as etapas da minha vida acadêmica e profissional. À minha madrinha, também pelo exemplo de dedicação à Medicina.

À colega e amiga Fernanda pelo companheirismo em várias etapas desta tese.

Às crianças e aos pais que colaboraram prontamente e sem os quais este trabalho seria impossível.

À secretária Simone Cristina Ferreira pelas orientações e pelo apoio.

Pág.

RESUMO..... *xiii*

ABSTRACT..... *xvi*

INTRODUÇÃO..... 19

OBJETIVOS..... 32

CASUÍSTICA E MÉTODOS..... 34

Casuística..... 35

Questionário..... 37

Exame antropométrico..... 37

Bioimpedância..... 39

Índice de massa corporal..... 39

Área muscular braquial e Área de gordura braquial..... 39

Índices de massa gorda e de massa magra..... 40

Diagnóstico da obesidade..... 40

Idade óssea..... 40

Determinação da altura alvo..... 40

Cálculo dos escores z..... 41

Avaliação das características sócio-demográficas..... 40

Aspectos éticos..... 42

Análise dos dados..... 42

RESULTADOS..... 44

Características gerais dos pacientes e dos controles..... 45

Avaliação do tratamento..... 47

Avaliação das variações do escore z de peso e da altura no decorrer do tratamento..... 51

Comparação dos pacientes e controles no momento da Avaliação antropométrica atual..... 54

Análise multivariada..... 59

DISCUSSÃO..... 62

CONCLUSÕES..... 71

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 73

ANEXOS..... 80

17OH	17-hidroxiprogesterona
AB	Área braquial
ACTH	Corticotrofina hipofisária
AGB	Área de gordura braquial
ALTURA/IC	Escore z da altura para idade cronológica
ALTURA/IO	Escore z da altura para idade óssea
AMB	Área muscular braquial
ANOVA	Análise de variância
ATUAL/IC	Escore z da altura atual em relação à idade cronológica
ATUAL/IO	Escore z da altura atual em relação à idade óssea
CDC	Center for Disease Control
CYP21	Gene da 21-hidroxilase
CYP21P	Pseudogene da 21-hidroxilase
DELTA	Escore z atual – escore z inicial
DEXA	Radioabsorciometria de feixe duplo
DP	Desvio padrão
GH	Growth hormone
HCSR	Hiperplasia congênita das supra-renais
HCSR-21	Hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase
HC-UNICAMP	Hospital das Clínicas da Unicamp
HLA	Antígenos leucocitários humanos
IC	Idade cronológica

IGF1	Fator de crescimento insulina-like I
IMC	Índice de massa corporal
IMG	Índice de massa gorda – kg/altura^2
IMM	Índice de massa magra – kg/altura^2
IO	Idade óssea
LI	Limite inferior
LS	Limite superior
MG	Massa gorda
MM	Massa magra
N	Número de casos
NCHS	National Center for Health Statistics
p	Probabilidade ou p valor
p85	Percentil 85
p95	Percentil 95
PB	Perímetro braquial
PCT	Prega cutânea tricipital
R^2	Coeficiente de determinação
SC	Superfície corporal
SM	Salário mínimo
SOMA4	Soma das dobras cutâneas bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca
TW20	Método Tanner & Whitehouse 20 ossos
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

Pág.

Tabela 1- Distribuição de casos e controles em relação à idade, sexo, etnia, escolaridade da mãe e renda familiar per capita..... 46

Tabela 2- Distribuição da idade no início do tratamento, da idade atual, do tempo de seguimento, da idade óssea no momento do exame, do delta (idade óssea – idade cronológica), variação do escore z da altura durante o tratamento, da dose de hidrocortisona, das medianas das concentrações de 17-hidroxiprogesterona e androstenediona..... 49

Tabela 3- Distribuição em relação à diferença Idade óssea – idade cronológica..... 50

Tabela 4- Distribuição do sexo em relação ao ajuste ao alvo parental..... 51

Tabela 5- Distribuição dos escores z da altura e do peso ao nascimento, com 1 ano de idade, com 2 anos de idade e atual..... 52

Tabela 6- Distribuição dos escores z da altura, do peso e do índice de massa corporal dos pacientes e controles..... 55

Tabela 7- Distribuição dos escores z da área de gordura braquial, da área muscular braquial, da soma das quatro dobras cutâneas (mm) dos pacientes e dos controles..... 56

Tabela 8- Distribuição da massa gorda (MG), do índice de massa gorda (IMG), da massa magra (MM) e do índice de massa magra (IMM) dos casos e controles..... 58

Tabela 9- Obesidade e sobrepeso entre pacientes e controles..... 59

Tabela 10- Modelos de regressão linear múltipla..... 61

Pág.

Figura 1- Média e intervalo de confiança de 95% dos escores z do peso..... 53

Figura 2- Média e intervalo de confiança de 95% dos escores z da altura..... 53

Pág.

Anexo 1- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa..... 81

Anexo 2- Consentimento pós-informação 84

Anexo 3- Questionário 87

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o crescimento e a composição corporal de crianças com Hiperplasia Congênita das Supra-renais.

Foram incluídas no estudo 21 crianças pré-puberes (8M/13F) entre 2,1 e 10,2 anos de idade, portadoras de Hiperplasia Congênita das Supra-renais por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica perdedora de sal, que estavam em acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HC/UNICAMP.

Realizou-se um questionário e um exame antropométrico, chamado de avaliação antropométrica atual, que incluiu as medidas do peso, estatura, perímetro braquial e dobras cutâneas (tricipital, bicipital, subescapular e suprailíaca). Foi avaliada a composição corporal por bioimpedância. Foram obtidas do prontuário dos pacientes as seguintes informações: idade ao diagnóstico; peso ao nascimento, peso e comprimento no início do tratamento, com um e dois anos de idade; resultados laboratoriais de 17OH e androstenediona; dose de hidrocortisona prescrita e altura dos pais. Os pacientes foram classificados de acordo com seu IMC em obesos (escore z acima do percentil 95), sobrepesos (escore z entre os percentis 85 e 95) e normais (escore z entre os percentis 5 e 85). A idade óssea foi avaliada pelo método TW20.

Estes pacientes foram comparados a um grupo controle formado por 67 crianças saudáveis e pré-púberes.

Em relação à etnia a diferença entre casos e controles é estatisticamente significante, havendo mais negróides entre os casos. Em relação ao grau de escolaridade das mães e à renda per capita não há diferença estatisticamente significante entre casos e controles.

No momento da avaliação antropométrica atual, a média da diferença entre a idade óssea e a idade cronológica era -0,56 anos.

A dose média de hidrocortisona prescrita no primeiro ano de seguimento foi 21,3 mg/m^2 SC. Considerando os dois primeiros anos, esta média foi 19,9 mg/m^2 SC e considerando todo o período, a média foi 17,8 mg/m^2 SC.

A média das medianas de 17-Hidroxiprogesterona no primeiro ano de seguimento foi 9,1 ng/ml; nos dois primeiros anos foi 4,4; enquanto para todo o período foi 1,8.

Em relação à androstenediona, no primeiro ano, a média das medianas foi 0,14 ng/ml; nos dois primeiros anos foi 0,27 ng/ml; enquanto para todo o período foi 0,13.

Em relação ao alvo parenteral, somente em um menino (12,5%) e em uma menina (7,7%) a altura estava abaixo do limite inferior, em seis meninos (75%) e nove meninas (69,2%) estava adequada aos limites e em um menino (12,5%) e três meninas (23,1%) estava acima do limite superior.

Observou-se que os pacientes apresentaram piora na primeira avaliação descrita no prontuário em relação à situação de nascimento tanto no peso quanto na altura, com posterior recuperação após o início do tratamento.

No momento da avaliação antropométrica atual, a média do escore z de altura em relação à idade cronológica é maior para os controles (+0,28±0,86) comparados aos casos (–0,61±0,99). Mas quando analisamos os casos de acordo com a idade óssea, não há diferença entre a média dos controles e dos casos (0,33±1,68).

Também não há diferença entre casos e controles na avaliação da média dos escores z de peso. Já para o IMC, os casos tiveram média maior que os controles. As médias dos escores z da área de gordura braquial, da área muscular braquial e da soma das quatro dobras cutâneas não são diferentes entre casos e controles. Entretanto, nossos pacientes têm maior massa gorda tanto em valores absolutos quanto em relação à altura que os controles. Não há diferença na massa magra entre casos e controles. Observamos também que há mais obesos e sobrepesos entre os casos que entre os controles.

Nosso estudo encontrou comprometimento da composição corporal mais significativo que o déficit de estatura em nossos pacientes. Eles apresentam um aumento de IMC e de massa gorda em relação aos controles e esse excesso de gordura parece ser visceral, já que as dobras cutâneas, que medem a gordura periférica, são normais. Não há diferença entre a massa magra de casos e controles.

Considerando que o aumento de gordura visceral vem sendo definido como um fator de risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica, o que levaria a aumento de morbimortalidade, acreditamos ser de grande importância o estudo mais detalhado da composição corporal destes pacientes, além de seu processo de crescimento.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the growth and body composition of patients with salt-wasting form of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) diagnosed in the first four months of age. It was studied 21 salt-wasting CAH children (8M/13F), aged 2.1-10.2 years, and 67 healthy controls (36M;31F), aged 1.2-11.7 years.

Weight, height, mid upper arm circumference and biceps, triceps, subscapular and suprailiac skinfolds were measured. Fat mass and fat-free mass were evaluated by bioelectrical impedance.

Body mass index, upper arm muscle and fat areas and skinfolds sum were calculated. Bone age was determined by TW20 method.

The weight and length were analysed at birth, at first medical appointment and at the ages of 1 and 2 years. Doses of hydrocortisone (Hydro) prescribed and serum levels of 17 hydroxyprogesterone (17OH) and androstenedione (A) were also obtained.

Standard deviation scores (SDS) of weight/age, height/age, height/bone age and BMI/age were calculated using CDC2000 reference. SDS of upper arm muscle and fat areas were calculated acording to Frisancho (1993).

Results: The mean age at the first medical appointment was 36,7 [3 to 123] days.

At birth, weight/age SDS mean was -0.23±1.4, at first medical appointment was -2.31±1.3 , at age of 1 year -1.43±1.6 and at age of 2 years was -0.77±1.3. At birth length/age SDS mean was -0.69±2.3, at first medical appointment was -1.87±1.7, at age of 1 year -1.68±1.1 and at age of 2 years was -1.07±1.0.

The mean dose of prescribed Hydro was 21.3 mg/m2/day [18.2 to 23.4] in the first year; 19.9 [17.0 to 22.6] in the first 2 years and 17.8 [15.5 to 20.0] for the whole period of the follow up. The mean of 17OH was 9.1 [0.,2 to 41.6] in the first year; 4.4 [0. 12 to 25.0] in the first 2 years and 1.8 [0.2 to 11.7] for the whole period of the follow up. The mean of A was 0.14 [0.01 to 0.5] in the first year; 0.27 [0.01 to 3.07] in the first 2 years and 0.13 [0.10 to 0.28] for the whole period.

At the last evaluation, the patients weight/age SDS mean was 0.26±0.81; height/age SDS was -0.61±0.99; height/bone age SDS was 0.33±1.68; BMI/age SDS was 0.87±0.81; upper arm muscle SDS was -0.36±0.87; upper arm fat area SDS was -0.14±0.98; skinfolds sum 31.9±14.0; fat mass was 6.3±3.5; fat-free mass was 15.7±4.6. There were significant differences between patients and control group for height/age SDS ($p<0.001$), BMI SDS ($p<0.001$) and fat mass ($p=0.033$).

We found 23.8% of overweight and 23.8% of obesity among patients and only 13.8% of overweight among control group.

Four patients had height SDS above the upper limit of the target height; 15/21 were adequate and 2/21 were below the lower limit. Only one patient had advanced bone age.

The multivariate regression analysis demonstrated that there was a negative correlation between gain of height and dose of hydrocortisone and a positive correlation with 17OH control.

Conclusion: there was an improvement in the patient's weight and height and, at the moment of last evaluation, they presented more fat mass then the control group.

INTRODUÇÃO

O cortisol é sintetizado na zona fasciculada das supra-renais a partir do colesterol, por um processo que envolve cinco sucessivas conversões enzimáticas. Esta cadeia de transformações enzimáticas é regulada por um mecanismo de retrocontrole negativo, no qual o cortisol circulante inibe a liberação da corticotrofina hipofisária (ACTH) e do hormônio hipotalâmico liberador de corticotrofina (Pang, 1997; Lemos-Marini et al., 1998; Speiser, 2001).

A hiperplasia congênita das supra-renais (HCSR) é um grupo de doenças hereditárias, de caráter autossômico recessivo, em que há redução na atividade de uma destas enzimas, levando a falha na biossíntese do cortisol (Migeon, 1991; Miller, 1994; Pang, 1997; American Academy of Pediatrics, 2000; New, 2004; Merke e Bornstein, 2005).

As baixas concentrações de cortisol determinam a estimulação crônica do córtex adrenal pelo ACTH, com conseqüente aumento de metabólitos intermediários pré-bloqueio enzimático e diminuição de metabólitos pós-bloqueio, e conseqüente desvio na produção hormonal (Migeon, 1991; Lemos-Marini e Mello, 2002).

Do ponto de vista clínico, esta diminuição do cortisol pode levar a quadros de hipoglicemia, fadiga e pouca tolerância ao estresse conseqüente a infecções ou traumas. O desequilíbrio dos mineralocorticóides pode causar tanto perda salina, com retenção de potássio, acidose e hipotensão, quanto retenção de sal, perda de potássio, alcalose e hipertensão. No caso dos andrógenos adrenais, podemos ter, no período pré-natal, um aumento da secreção, causando virilização de fetos femininos, ou uma produção deficiente de testosterona, com virilização insuficiente de fetos masculinos. No pós-natal, a manutenção da secreção aumentada de andrógenos adrenais causa maturação sexual precoce em ambos os sexos, enquanto as deficiências graves de esteróides sexuais têm como conseqüência um desenvolvimento puberal incompleto ou ausente em ambos os sexos e ginecomastia no sexo masculino (Lemos-Marini e Mello, 2002).

Em mais de 90% dos casos, a deficiência é da enzima 21-hidroxilase, que é responsável pela conversão da 17-hidroxiprogesterona (17OH) em 11-desoxicortisol. Esta enzima atua tanto na via produtora de glicocorticóides quanto na de mineralocorticóides. Sua deficiência produz aumento da produção de andrógenos, podendo ou não estar

diminuída a síntese de mineralocorticóides (Pang, 1997; Speiser e White, 1998; American Academy of Pediatrics, 2000; Menezes Filho et al., 2001; Lemos-Marini e Mello, 2002; Forest, 2004; Bento et al., 2007).

A HCSR por deficiência de 21-hidroxilase é dividida em duas formas. Uma forma leve, denominada não-clássica, em que os sinais de hiperandrogenismo geralmente aparecem durante a infância ou a puberdade e uma forma mais grave, chamada clássica, em que o hiperandrogenismo se inicia intra-útero, provocando ambigüidade genital nos fetos femininos. A forma clássica é subdividida em virilizante simples e perdedora de sal (Speiser e White, 1998; Lemos-Marini et al., 2005).

Na primeira, não há quadro clínico de perda de sal. Na segunda, devido ao comprometimento na via de produção da aldosterona, há perda de sal, baixo ganho de peso, vômitos, hiponatremia, hipercalemia, elevação da renina e choque hipovolêmico (Speiser e White, 1998; Lemos-Marini et al., 2005).

Há sinais de hiperandrogenismo em ambos os sexos, aceleração do crescimento e avanço da idade óssea, podendo resultar em altura final inferior à esperada de acordo com a altura dos pais (Speiser e White, 1998; Lemos-Marini et al., 2005).

A incidência da deficiência da 21-hidroxilase forma clássica varia entre 1:12.000 e 1:15.000 nascimentos. Em aproximadamente 75% dos casos, há comprometimento na síntese de aldosterona (American Academy of Pediatrics, 2000; Bento et al., 2007).

Diagnóstico

No sexo feminino, o diagnóstico da HCSR por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica é facilitado pela presença de genitália ambígua, que pode ser notada logo ao nascimento (White e Speiser, 2000).

Há um aumento moderado de ACTH, com aumento de progesterona, 17-hidroxiprogesterona e, conseqüentemente, de androstenediona, que fica disponível para conversão adrenal e periférica em testosterona. O marcador dessa deficiência é a elevação

da 17-hidroxiprogesterona sérica. Na forma perdedora de sal, observa-se também acidose metabólica, hiponatremia, hipercalemia e aumento da renina ou da atividade de renina plasmática (Lemos-Marini e Mello, 2002).

Aspectos moleculares

Em 1956 concluiu-se que a HCSR por deficiência de 21-hidroxilase era uma doença autossômica recessiva e, nesta época, a freqüência do gene mutante foi calculada em 1:125. Este dado era subestimado pelo não reconhecimento de um grande número de casos. Atualmente, tem-se demonstrado que a freqüência do gene é de 1 em 50. Isto significa que a chance de dois indivíduos heterozigotos se procriarem é de 1 em 2.500 e a freqüência da HCSR é de aproximadamente 1 em 10.000 nascimentos (Migeon e Donohoue, 1991; Bento et al., 2007).

Sabe-se, hoje, que o gene da enzima 21-hidroxilase está situado no complexo de histocompatibilidade HLA, no braço curto do cromossomo seis. Tanto a forma clássica quanto a não-clássica são transmitidas de forma autossômica recessiva. Combinações características dos alelos do HLA ou dos haplótipos do HLA estão associadas a diferentes formas clínicas de deficiência da 21-hidroxilase. O genótipo clássico é resultante da presença de dois alelos gravemente afetados, já na forma não-clássica temos dois alelos levemente afetados ou um grave e outro levemente afetado (New, 2004).

O gene da 21-hidroxilase, denominado CYP21, tem um homólogo inativo ou pseudogene, o CYP21P, cuja seqüência da proteína codificadora é 98% homóloga à do gene ativo. Isto permite que ocorram dois tipos de mutações, levando a eventos recombinantes: desequilíbrio no *crossover* durante a meiose, levando a deleções ou duplicações complementares do CYP21 e ausência de correspondência entre o pseudogene e o gene codificador que, se transferida por conversão do gene, resulta em mutações de deleção (New, 2004).

Aproximadamente 25% dos alelos da deficiência de 21-hidroxilase são conseqüências de deleções do CYP21. Os três quartos restantes são resultados de mutações menores no CYP21, sendo algumas mutações pontuais *de novo* que levam a substituições nos aminoácidos que, por sua vez, alteram a síntese da proteína. A forma não-clássica está associada a substituições leves nos aminoácidos. Em geral, existe correlação entre a gravidade da doença e as mutações observadas (Speiser, 2001; Forest, 2004; New, 2004).

Tratamento

O tratamento da HCSR por deficiência de 21-hidroxilase é feito com a reposição de doses fisiológicas de glicocorticóide e mineralocorticóide (este último, na forma perdedora de sal) e, no caso das meninas com genitália ambígua, correção cirúrgica (Forest, 2004).

Na década de 50 demonstrou-se a eficácia da cortisona em controlar a secreção de andrógenos nos pacientes com HCSR. Desde então, esta reposição vem sendo feita com o intuito de normalizar a secreção de ACTH e, conseqüentemente, de precursores adrenais em todas as formas clínicas. Nas formas perdedoras de sal, a reposição de mineralocorticóides visa normalizar os eletrólitos e a atividade de renina plasmática (Pang, 1997; Speiser, 2001; New, 2004; Merke e Bornstein, 2005).

Apesar das concentrações de aldosterona se apresentarem normais nas formas virilizantes simples, é comum o achado de atividade de renina plasmática elevada nestes pacientes, tal como ocorre nas formas perdedoras de sal. Alguns autores têm demonstrado que o uso de mineralocorticóide associado ao glicocorticóide nestes casos, melhora o controle da doença. Quando a atividade de renina é normalizada pela administração do mineralocorticóide, as concentrações de ACTH caem e a secreção aumentada de andrógenos diminui, possibilitando até, em alguns casos, a diminuição das doses de glicocorticóide. A normalização da atividade de renina plasmática também resulta em melhora do crescimento (New, 2004).

Deve-se procurar sempre usar a menor dose de glicocorticóide possível que garanta um controle do hiperandrogenismo (Young et al., 1989; Girgis e Winter, 1997). O excesso de glicocorticóide pode levar a redução do crescimento e da estatura final, além de predisposição a osteoporose numa fase mais tardia. Por outro lado, o uso de doses baixas pode resultar em excesso de andrógenos, acelerando a maturação óssea e prejudicando o potencial de crescimento (Girgis e Winter, 1997).

A terapia adequada é importante para garantir a homeostase normal de glicose e energia, prevenir os sinais e sintomas do excesso de andrógenos, promovendo crescimento, desenvolvimento puberal e fertilidade normais, sem provocar efeitos colaterais como hipertensão, osteopenia e obesidade (Pang, 1997; Speiser, 2001; New, 2004; Merke e Bornstein, 2005).

A potência antiinflamatória dos corticosteróides varia de acordo com sua meia-vida biológica, sua capacidade de ligação com as proteínas plasmáticas, sua capacidade de atravessar a membrana plasmática, ação de suas moléculas sobre os receptores e seu clearance. Além disso, sua ação também difere de indivíduo para indivíduo e pode-se perceber maior variabilidade para os compostos que apresentam maior meia-vida. Da mesma forma, pode-se avaliar a potência supressora do crescimento de cada glicocorticóide. Aqueles mais potentes e com maior meia-vida apresentam maior potência supressora do crescimento. A cortisona tem 20% da potência antiinflamatória da prednisona e 17% da metilprednisolona, mas sua potência supressora do crescimento é de apenas 10% em relação às duas outras. Assim, as drogas de escolha no tratamento da HCSR por deficiência de 21-hidroxilase são a cortisona e o acetato de hidrocortisona que têm efeito mais fisiológico, maior poder mineralocorticóide e menor ação supressora sobre o crescimento (Silva et al., 1997; Menezes Filho et al., 2001; Bonfig et al., 2007).

Na monitorização do tratamento são usados dados clínicos e laboratoriais, como determinações séricas de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona e testosterona, ou seus metabólitos urinários, e atividade de renina plasmática geralmente a cada 3 ou 4 meses. Clinicamente, os pacientes são avaliados em relação ao seu ganho de peso, velocidade de crescimento, percentil de crescimento em comparação com seu potencial genético, idade óssea, aparecimento prematuro de pêlos pubianos, acne e aumento de clitóris ou pênis (Pang, 1997, Speiser, 2001; New, 2004; Bonfig et al., 2007).

Crescimento

O crescimento normal reflete um bom estado de saúde da criança, e pode assim, ser usado como parâmetro de controle de doenças crônicas.

Praticamente qualquer doença da infância pode causar diminuição ou parada de crescimento. Uma doença prolongada, que diminui a taxa de crescimento, pode levar a prejuízo também na estatura final. Se o retarde na maturação esquelética ocorre de forma equivalente à diminuição da estatura, podemos ter posteriormente, recuperação do crescimento (*catch up*), sem prejuízo da estatura final. Essa diminuição de crescimento associada ao atraso na idade óssea é o que se observa na maioria das doenças crônicas (Marshall, 1977).

Entretanto, no caso da HCSR por deficiência de 21-hidroxilase, a maturação esquelética prossegue seu desenvolvimento normal ou até de forma mais avançada e, conseqüentemente, a estatura final pode ser comprometida. O paciente pode desenvolver puberdade precoce verdadeira secundária à pseudopuberdade precoce que apresenta devido à HCSR e ter seu crescimento interrompido precocemente. Estes pacientes apresentariam, então, alta estatura quando crianças, graças à aceleração da velocidade de crescimento pela puberdade precoce, mas têm sua altura final comprometida e se tornam adolescentes ou adultos mais baixos. Os principais responsáveis por esta baixa estatura são o diagnóstico e início de tratamento tardios, além da terapia inadequada (Eugster et al., 2001).

A maior dificuldade do tratamento da HCSR está em alcançar a dose ótima de corticóide que promova crescimento o mais próximo do normal. Tanto a falta de terapia quanto o excesso de tratamento podem causar distúrbios do crescimento (Cameron et al., 1995; Cornean et al., 1998; Eugster et al., 2001; Migeon e Wisniewski, 2001). Além disso, nenhuma forma de reposição de glicocorticóide parece conseguir mimetizar de forma precisa o ritmo fisiológico de secreção do cortisol endógeno, com picos pela manhã e níveis mais baixos à noite (Hargitai, 2001; New, 2001).

O uso de doses inferiores às recomendadas de glicocorticóide pode levar a aumento na concentração de esteróides sexuais, avanço da idade óssea e fechamento precoce das epífises ósseas, ao passo que o excesso de glicocorticóides pode suprimir o crescimento. Tanto o hiperandrogenismo quanto o hipercortisolismo contribuem para a baixa estatura observada nestes pacientes (Merke e Bornstein, 2005).

Os efeitos dos corticosteróides no retarde do crescimento são decorrentes de múltiplos fatores. Os corticóides diminuem a secreção de esteróides sexuais adrenais e gonadais, levando a atraso do crescimento especialmente na puberdade. Também suprimem a secreção hipofisária de hormônio de crescimento (GH), diminuem a sensibilidade tecidual ao GH e inibem a bioatividade dos fatores de crescimento similares à insulina (IGF1) (Menezes Filho et al., 2001).

Além disso, diminuem a síntese de colágeno e pró-colágeno e aumentam seu catabolismo e sua excreção, reduzindo assim a neoformação óssea (Menezes Filho et al., 2001).

O tratamento feito com doses abaixo das adequadas pode produzir excesso de andrógenos que, também, pode alterar a composição corporal aumentando a relação massa magra/massa gorda (Cameron et al., 1995).

Alguns autores consideram que o início precoce da terapia pode minimizar os efeitos da doença sobre o crescimento. Isto pode ser observado quando se compara a altura final de pacientes com a forma perdedora de sal, que têm diagnóstico precoce, com a dos virilizantes simples, cuja terapia é instituída mais tardiamente (Eugster et al., 2001; Schwartz, 2001; Manoli et al., 2002; Savage et al., 2002; Van der Kamp et al., 2002; Lemos-Marini et al., 2005; Nguyen et al., 2006). Entretanto, outros autores não encontraram tal associação (Hargitai et al., 2001).

Diversos estudos avaliaram a estatura final de pacientes com HCSR. A maioria aponta para perda de estatura, com a altura final abaixo do alvo parental e, em alguns casos, também em comparação com um grupo controle ou com a população (Dichtchekenian et al., 1986; Premawardhana, 1997; Bachega et al., 2001; Cabrera et al., 2001; Eugster et al., 2001; Hargitai et al., 2001; Menezes Filho et al., 2001; New, 2001; Savage et al., 2001; Schwartz et al., 2001; Frisch, 2002; Manoli et al., 2002; Van der Kamp et al, 2002; Lemos-Marini et al., 2005; Nguyen et al., 2006).

Dichtchekenian et al. (1986) observaram num estudo com 14 crianças, 12 meninas e dois meninos, com idades entre um mês e 12 anos e 11 meses, 7 perdedores e 7 não-perdedores de sal, que apresentaram estatura final próxima da média da população, exceto nos primeiros casos da série, nos quais houve uma maturação óssea precoce.

Premawardhana et al. (1997) avaliaram 16 mulheres adultas com diagnóstico de HCSR, sendo 11 perdedoras de sal e cinco virilizantes simples e encontraram que a altura final delas ficou abaixo do alvo parental. A média do escore z dos pacientes foi de -1,49 (± 0,34), variando de -4,2 a 0,8, enquanto que nos pais, a média era de -0,38 (± 0,24), variando de -1,89 a 0,97.

Eugster et al. (2001) avaliaram o seguimento de 65 pacientes entre 1978 e 1998 em seu serviço, além de comparar por metanálise os resultados de 18 estudos referentes à altura final de pacientes com HCSR por deficiência de 21-hidroxilase. Eles concluíram que a altura final dos pacientes fica em torno de um desvio padrão abaixo da altura alvo e que o diagnóstico precoce e a boa aderência ao tratamento parecem melhorar este prognóstico.

Cabrera et al. (2001) também encontraram diminuição na altura final de 30 pacientes do sexo masculino entre 17 e 43 anos, 19 perdedores de sal e 11 virilizantes simples. Não houve diferença entre as formas perdedora de sal e virilizante simples.

Lemos-Marini et al. (2005) avaliaram 13 pacientes perdedoras de sal e 14 virilizantes simples e encontraram comprometimento na sua altura final tanto quando comparados com os parâmetros do NCHS, quanto quando comparados com as alturas-alvo previstas. Não houve diferença estatisticamente significante quanto ao sexo, variante clínica e início do tratamento, embora os perdedores de sal e pacientes com terapia precoce tivessem tendência a melhor altura final.

Alguns trabalhos avaliaram evolutivamente o período que vai do início do tratamento até o momento em que estes pacientes alcançam sua altura final.

Hargitai et al. (2001) publicaram um estudo com 341 pacientes de cinco países da Europa Central com idades entre zero e 18 anos, nascidos entre 1960 e 1998. Eles construíram curvas com os percentis da altura e da velocidade de crescimento. Nos

pacientes com perda de sal, eles encontraram tanto no sexo feminino quanto no masculino, comprimento normal ao nascimento, seguida de uma diminuição no ritmo de crescimento nos três primeiros anos de vida, que se normaliza após este período até a puberdade. Já os virilizantes simples, tiveram crescimento normal e foram considerados até mais altos que as referências saudáveis durante a infância. Mas, todos os pacientes, independente da forma clínica, apresentaram altura final abaixo da média esperada para a população. Este estudo também encontrou avanço na idade óssea de todas as crianças, em todos os grupos etários, exceto nos muito jovens, entre dois e três anos. Este avanço era maior nos virilizantes simples, especialmente acima dos dez anos. Uma possível explicação para isto é a idade em que o diagnóstico é feito nas duas formas: os virilizantes simples, mais tardiamente.

Outro estudo que avaliou a evolução do crescimento destes pacientes ao longo da infância e puberdade até a altura final foi publicado por Manoli et al. (2002). Eles avaliaram 48 casos, sendo 17 perdedores de sal, 25 virilizantes simples e seis com a forma não-clássica da doença. Os dados de altura, escore z de altura, dose de cortisol usada e escore z do índice de massa corporal foram divididos em três períodos: do nascimento aos dois anos, dos dois anos até o início da puberdade e daí até a altura final. Não se observou correlação entre a altura e a dose de hidrocortisona em nenhum dos períodos. Os perdedores de sal alcançaram altura final comparável com suas alturas alvo, enquanto os virilizantes simples ficaram abaixo de seu alvo. Isto se deve ao atraso no diagnóstico nos virilizantes simples e conseqüente avanço na idade óssea e início puberal mais precoce. A média da altura final alcançada foi estatisticamente diferente apenas no sexo feminino, entre as formas perdedoras de sal e virilizantes simples, sendo que as perdedoras de sal alcançaram altura final significativamente maior que as virilizantes simples. O escore z de altura aos dois anos de idade foi significantemente maior nos virilizantes simples quando comparados com os perdedores de sal. Concluíram que é importante monitorar o tratamento, especialmente nos primeiros dois anos de vida e na puberdade, pois estes são períodos críticos para o resultado final destes pacientes.

Van der Kamp et al. (2002) encontraram nos primeiros três meses de vida, em 34 pacientes perdedores de sal e 26 virilizantes simples, uma diminuição no escore z de altura, provavelmente, decorrente das altas doses de glicocorticóides utilizadas neste

período. Segundo os autores, pelo mesmo motivo, aliado à depleção de sódio na infância, a altura final dos perdedores estava abaixo do alvo parental. No caso dos virilizantes simples, a diminuição na altura final estaria relacionada ao atraso no diagnóstico. Nas duas formas encontraram diminuição na velocidade de crescimento durante a puberdade, graças ao avanço na idade óssea que, por sua vez, é resultado do tratamento com doses abaixo das necessárias no período pré-púbere.

Lemos-Marini et al. (2005) avaliaram 27 pacientes (18 do sexo feminino e 9 do masculino) com HCSR por deficiência de 21-hidroxilase, forma clássica em relação à altura final e à altura alvo. Encontraram que o escore z de altura final foi de -1,57 $\pm$ 1,01. Houve diferença entre altura final e altura alvo. Dos 25 casos em que foi possível calcular a altura alvo, a altura final esteve dentro do canal de crescimento em 16 casos e abaixo do seu limite inferior em 9 casos. Também encontraram comprometimento da estatura de pacientes que atingiram a altura final com menos de cinco anos de tratamento em relação àquelas tratadas por mais de dez anos. Concluíram que um prognóstico melhor parece depender principalmente do diagnóstico e tratamento precoces.

De acordo com Nguyen (2006), os pacientes com HCSR têm altura final entre 1 e 2 desvios padrão abaixo da média para a população. O crescimento destes pacientes é afetado tanto por fatores inerentes à doença quanto ao seu tratamento. A forma virilizante simples, especialmente no caso do sexo masculino, é a mais afetada pelo diagnóstico e início de tratamento tardios. Nestes casos, há um avanço da idade óssea pela exposição prolongada a um excesso de andrógenos o que pode provocar início precoce da puberdade. Já em relação ao tratamento, deve-se procurar utilizar a menor dose de glicocorticóide possível. Outro fator importante, e que em geral, demonstrou uma correlação positiva com uma melhor altura final, é a aderência ao tratamento. Por último, também se tem encontrado correlação negativa entre a altura final e o índice de massa corporal durante a infância. Altas doses de glicocorticóides podem estar relacionadas tanto com o aumento de peso quanto com a perda de estatura destes pacientes.

Alguns estudos, além do crescimento e da estatura final, avaliaram também a composição corporal, baseados no índice de massa corporal, nas dobras cutâneas e na radioabsorciometria de feixe duplo (DEXA) (Cameron et al., 1995; Cornean et al., 1998; Hagenfeldt et al., 2000; Manolli et al., 2002; Stikkelbroeck et al., 2003a; Völkl et al., 2006).

Cameron et al. (1995) avaliaram 21 pacientes com dados de altura, IMC, massa magra, massa gorda e densidade mineral óssea, avaliados por DEXA, comparados com um grupo controle de 21 indivíduos pareados por idade e sexo. Em relação à altura, a média do escore z dos pacientes foi menor que a do grupo controle e que a da população. Os pacientes que já haviam alcançado sua altura final eram significativamente mais baixos que a população. Já no caso do escore z do IMC, não foram encontradas diferenças significantes entre os pacientes e o grupo controle ou entre os pacientes e a população. Encontraram uma relação massa gorda/massa magra maior nos pacientes do sexo masculino que nos seus respectivos controles. Esta diferença não foi observada no sexo feminino ou quando se avaliou o grupo como um todo.

Cornean et al. (1998) estudaram 22 pacientes pré-púberes, avaliando a altura e o IMC com um, cinco e dez anos de idade, e as pregas cutâneas tricipital e subescapular com 2,5 e 5,5 anos. Encontraram aumento significante do escore z do IMC aos cinco e dez anos quando comparado com os dados do primeiro ano. Já em relação ao escore z de altura, não foi encontrada mudança significativa entre as idades. Houve aumento significante em relação ao escore z das pregas cutâneas dos 2,5 para os 5,5 anos.

Estes achados parecem sustentar a idéia de que os pacientes com HCSR estão sob maior risco de desenvolver obesidade. E que o tratamento, embora tenha promovido crescimento normal neste período, levou a aumento de IMC por aumento de massa gorda, como mostra o aumento das pregas cutâneas. O uso de altas doses de glicocorticóides pode levar a obesidade centrípeta, osteopenia e síndrome de Cushing, enquanto o hiperandrogenismo pode levar a um aumento do IMC e a perda no potencial de crescimento (Cornean et al., 1998).

Hagenfeldt et al. (2000), realizaram um estudo com 30 mulheres adultas com a forma virilizante simples da HCSR, avaliando a densidade mineral óssea e a composição corporal por DEXA. Além de baixa estatura, estas pacientes apresentavam maior peso, maior IMC e maior relação massa gorda/massa magra que os controles.

Manoli et al. (2002) avaliaram no estudo já citado anteriormente, a composição corporal de 48 pacientes, 17 perdedores de sal, 25 virilizantes simples e seis com a forma não-clássica, através do índice de massa corporal, que nas três formas clínicas, ficou no limite superior da normalidade, especialmente no período dos dois anos até o início da puberdade.

Stikkelbroeck et al. (2003a) avaliaram a densidade mineral óssea, a massa magra e a massa gorda de 30 pacientes usando DEXA e viram que os pacientes eram mais baixos que os controles e apresentavam IMC maiores. A massa magra ajustada para a altura não diferiu entre pacientes e controles. Já a massa gorda, também ajustada para a altura era maior nos pacientes. A porcentagem de massa gorda em relação à massa corpórea total, também foi maior nos pacientes que no grupo controle. Este achado é resultado do aumento de massa gorda e não da diminuição de massa magra. A distribuição dessa massa gorda pelo corpo não é diferente nos pacientes e nos controles.

Völkl et al. (2006) avaliaram 89 crianças com HCSR que apresentaram escore z do IMC significativamente maior que o da população geral, sem que houvesse diferenças entre as formas perdedora de sal e virilizante simples e encontraram correlação positiva entre o escore z do IMC e a idade cronológica, mas sem correlação com o tipo de glicocorticóide utilizado (hidrocortisona, prednisona ou dexametasona). O escore z do IMC também apresentou correlação positiva com a dose de hidrocortisona, mas não com a dose de fludrocortisona. A diferença entre a idade óssea e a cronológica variou de -2,9 a 5,6 anos e era significativamente elevada, apresentando correlação positiva com o escore z do IMC. O IMC dos pais também foi avaliado, e o risco relativo para obesidade nestas crianças, foi significativamente maior naquelas com pais obesos. Neste estudo não se encontrou correlação entre peso, comprimento ao nascimento e idade gestacional com o escore z do IMC.

Apesar de todos os avanços em relação ao diagnóstico genético da doença e ao melhor entendimento de sua fisiologia, seu tratamento permanece difícil e requer acompanhamento cuidadoso (Miller, 1994).

OBJETIVOS

Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho foi avaliar o crescimento e a composição corporal dos pacientes com HCSR por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica perdedora de sal.

Objetivos Específicos

1. Avaliar o peso e o comprimento dos pacientes ao nascimento, no início do tratamento, nas idades de 1 e 2 anos e no momento atual.

2. Avaliar a evolução dos escores z da altura dos pacientes do início do tratamento ao momento atual em relação ao sexo, etnia, escolaridade da mãe, renda familiar, peso de nascimento, tempo de seguimento, idade cronológica, idade óssea atual, dose de hidrocortisona, concentrações séricas de 17OH e androstenediona.

3. Comparar a altura, o peso, o índice de massa corporal, a soma das quatro dobras cutâneas, a massa gorda, o índice de massa gorda, a massa magra e o índice de massa magra atuais dos pacientes com o grupo controle, considerando o sexo, a idade, a etnia, a escolaridade da mãe e a renda familiar.

4. Avaliar o ajuste dos pacientes à altura alvo

5. Comparar a prevalência de obesidade entre os pacientes e os controles

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Casuística

Foram incluídos no estudo 21 pacientes com mais de dois anos de idade, pré-púberes, que se encontravam em acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HC-Unicamp, portadores de HCSR-21 forma clássica, cujo diagnóstico foi realizado pela dosagem sérica basal de 17OH. Na definição do tipo clínico perdedor de sal considerou-se pelo menos um dos fatores: ganho de peso insuficiente ou episódios de desidratação acompanhados do aumento de potássio e diminuição de sódio plasmático. Em todos os casos o acompanhamento no serviço iniciou-se nos quatro primeiros meses de vida. O grupo controle foi formado por 67 crianças saudáveis e pré-púberes, recrutadas entre irmãos e amigos dos pacientes e filhos e amigos de funcionários do Ambulatório de Pediatria da UNICAMP.

Métodos

Na avaliação atual, realizou-se um exame antropométrico que incluiu as medidas do peso, estatura, perímetro braquial e dobras cutâneas (tricipital, bicipital, subescapular e suprailíaca) e a composição corporal por bioimpedância.

Foram obtidas do prontuário dos pacientes as seguintes informações: idade ao diagnóstico; peso e comprimento ao nascimento, no início do tratamento, com um e dois anos de idade; resultados laboratoriais rotineiros de 17OH e androstenediona; dose de hidrocortisona prescrita; altura dos pais. O peso e o comprimento ao nascimento foram, preferencialmente, obtidos nas carteiras emitidas pelas maternidades por ocasião da primeira consulta. A altura dos pais foi medida no serviço ou em unidades básicas de saúde.

a) Peso e Altura

Antropometria com 1 ano: correspondeu ao peso e à altura medidos na consulta mais próxima ao mês do primeiro aniversário (12,2 $\pm$ 0,9 meses; mínimo = 10,2; máximo = 13,7).

Antropometria com 2 anos: correspondeu ao peso e à altura medidos na consulta mais próxima ao mês do segundo aniversário (24,0 $\pm$ 1,3 meses; mínimo = 20,4; máximo = 26,4).

b) 17OH e Androstenediona:

São exames rotineiramente solicitados para a avaliação destes pacientes.

A avaliação foi realizada no Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP segundo a rotina do serviço. A quantificação da 17OH e da androstenediona foi realizada por radioimunoensaio, fase sólida, utilizando-se, respectivamente, os kits comerciais da DSL (Diagnostic Systems Laboratories) e da IMMULITE.

Para análise no primeiro ano, determinou-se a mediana dos valores obtidos desde o segundo mês de tratamento até a data da antropometria com um ano.

Para os primeiros dois anos, determinou-se a mediana dos valores obtidos desde o segundo mês de tratamento até a data da antropometria com dois anos.

Para o período todo de observação, determinou-se a mediana dos valores obtidos desde o segundo mês de tratamento até a data da avaliação antropométrica atual .

Para contornar o problema determinado pelos limites inferior (< 0,01) e superior (>0,20) do método, cujos valores reais dos sujeitos eram desconhecidos, optou-se pelo uso da mediana.

c) Dose da Hidrocortisona: verificou-se, em cada consulta, a dose da hidrocortisona prescrita de acordo com a superfície corporal ($mg/m^2/dia$).

A dose do primeiro ano correspondeu à média aritmética das doses prescritas a partir do segundo mês de tratamento até a data da antropometria com um ano.

A dose dos dois primeiros anos correspondeu à média aritmética das doses prescritas a partir do segundo mês de tratamento até a data da antropometria com dois anos.

A dose total correspondeu à média aritmética das doses prescritas a partir do segundo mês de tratamento até a data da avaliação antropométrica atual.

1. Questionário

Foi aplicado um questionário, pelo pesquisador, respondido pelo pai ou pela mãe de cada uma das crianças incluídas no estudo (portadores de HCSR e controles), referente às seguintes informações: nome, sexo, data de nascimento, renda familiar mensal (no mês anterior à avaliação antropométrica atual), número de pessoas que dividem a renda mensal, escolaridade da mãe.

2. Exame antropométrico

A avaliação antropométrica atual foi realizada pelo pesquisador, pouco antes do paciente entrar para a consulta médica de rotina agendada pelo Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica. Para os controles foi agendada uma data para o exame de acordo com sua conveniência.

Foram obtidas as medidas da estatura, peso, perímetro braquial, dobras cutâneas bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca empregando as recomendações de Lohman (1988).

Peso

As crianças foram pesadas usando indumentária mínima, em balança eletrônica com escala em kg e g, marca Filizola modelo ID 1500.

Estatura

A estatura foi medida com um antropômetro vertical, estando a criança com os pés juntos e as plantas totalmente apoiadas na base e seus calcanhares, glúteos e cabeça apoiados no plano vertical do antropômetro. O examinador posicionava a cabeça de modo

que um plano horizontal passasse pelas fendas palpebrais e condutos auditivos. Segurando com a mão esquerda a mandíbula da criança, fazia leve tração no sentido superior e, com a mão direita, descia a peça cefálica até que esta tocasse o ponto mais alto da cabeça, realizando a leitura na escala em cm e mm.

Perímetro Braquial

O perímetro braquial foi medido no ponto médio do braço direito, empregando-se uma fita métrica de aço com largura de 0,5 cm e escala em cm e mm. Mantendo o braço em posição de repouso, o observador ajustava a fita métrica ao redor do braço sem exercer compressão sobre os tecidos moles.

Dobras Cutâneas

Para a medida das dobras cutâneas empregou-se um paquímetro da marca Lange (Beta Technology Incorporated, Cambridge, Maryland) com escala em mm. Em cada um dos sítios, calculou-se a média de três medidas realizadas.

a) Dobra Cutânea Tricipital

A dobra cutânea tricipital foi medida no ponto médio do braço direito, estando este em posição de repouso. A prega foi tomada com o polegar e o indicador da mão esquerda, aproximadamente 0,5 cm acima do ponto médio do braço, sendo a leitura realizada cerca de dois segundos após a aplicação do paquímetro.

b) Dobra Cutânea Bicipital

A dobra cutânea bicipital foi medida no ponto médio da região bicipital do braço direito, estando este em posição de repouso. A prega foi tomada com o polegar e o indicador da mão esquerda, aproximadamente 0,5 cm acima do ponto médio do braço, sendo a leitura realizada cerca de dois segundos após a aplicação do paquímetro.

c) Dobra Cutânea Subescapular

A dobra cutânea subescapular foi medida cerca de 1cm abaixo do ângulo da escápula direita.

d) Dobra Cutânea Suprailíaca

A dobra cutânea suprailíaca foi medida cerca de 1cm acima da espinha ilíaca ântero-superior.

3. Bioimpedância

A avaliação por bioimpedância foi realizada empregando o aparelho tetrapolar BIA 101-Q (RJL Systems, Detroit, EUA). Para a determinação da massa magra utilizou-se a equação de Goran et al. (1993). A massa gorda foi obtida subtraindo-se do peso total a massa magra calculada.

4. Índice de massa corporal

O índice de massa corporal foi calculado a partir do peso e da altura:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso}_{(\text{kg})}}{\text{Altura}^2_{(\text{m})}}$$

5. Área Muscular Braquial e Área de Gordura Braquial

As áreas braquiais foram calculadas a partir do perímetro braquial e da dobra cutânea tricipital, segundo as fórmulas propostas por Frisancho (1993).

$$\boxed{AB = \frac{PB^2}{4.\pi}} \qquad \boxed{AMB = \frac{\left(PB - \pi \times PCT\right)^2}{4\pi}} \qquad \boxed{\boldsymbol{AGB = AB - AMB}}$$

AB = Área braquial; AMB = Área muscular braquial; AGB = Área de gordura braquial; PB = Perímetro braquial; PCT = Prega cutânea tricipital

6. Índices de massa gorda e de massa magra

Determinou-se o índice de massa magra (IMM) (kg/m^2) dividindo-se a massa magra (kg) obtida pelo quadrado da altura da criança (m^2). Da mesma forma calculou-se índice de massa gorda (IMG) em kg/m^2.

7. Obesidade

Os pacientes foram classificados de acordo com seu IMC em obesos (escore z acima do percentil 95), sobrepesos (escore z entre os percentis 85 e 95) e normais (escore z entre os percentis 5 e 85).

8. Idade óssea

A idade óssea (IO) feita de rotina dos pacientes foi avaliada a partir da mais recente radiografia de punho e mão esquerda usando-se o método TW20 (Tanner et al., 1983). Todas as avaliações foram feitas pela mesma pessoa. Quando a IO sucedeu ou antecedeu o exame antropométrico em mais de seis meses, esta foi corrigida acrescentando ou subtraindo a diferença entre as datas em meses. As diferenças variaram entre -12,1 a 14,8 meses, com média de 0,3 meses e desvio padrão de 6,0 meses.

9. Determinação da altura alvo

A média da altura alvo ou alvo parental ou canal de crescimento foi calculado da seguinte forma:

Sexo Masculino Média=(Altura do pai + Altura da Mãe + 13)/2

Sexo Feminino Média=(Altura do pai + Altura da Mãe - 13)/2

Os limites inferior e superior correspondem à média $\pm$ 6,5cm (Rodrígez, 2002).

10. Cálculo dos escores z

Determinaram-se os escores z dos indicadores peso, altura, índice de massa corporal, dobras cutâneas, área muscular braquial e área de gordura braquial.

Para o peso e altura foram utilizadas as curvas do CDC 2000 (Kuczmaski et al., 2000; Ogden et al., 2002). Para o peso ao nascimento foram utilizados os dados de Marcondes (1994). Para o índice de massa corporal, área muscular braquial e área de gordura do braço foram utilizados os dados de Frisancho (1993).

11. Avaliação das características sócio-demográficas

Renda per capita

Foi calculada a partir da renda familiar mensal dividida pelo número de pessoas da família, formando-se os seguintes agrupamentos em salários mínimos:

≤ 0,5 SM
0,5 SM ------|1,0 SM
> 1,0 SM

Escolaridade da mãe

Empregou-se o seguinte agrupamento para escolaridade da mãe:

Até 8 anos - que tenham completado até a 8ª série do 1º grau ou supletivo do 1º grau.

9 a 11 anos - que tenham completado até a 3ª série do 2º grau ou supletivo do 2º grau.

>12 anos - que tenham completado 1 ou mais anos de curso superior.

12. Aspectos éticos

A pesquisa seguiu as normas contidas na resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, processo 120/2003 (Anexos 1 e 2).

13. Análise dos dados

Definição das variáveis

Variáveis dependentes: escores z do peso, estatura, IMC, áreas muscular e de gordura braquial; soma das quatro dobras cutâneas; massa magra e índice de massa magra; massa gorda e índice de massa gorda.

Variáveis independentes: renda familiar, escolaridade, sexo, etnia, renda per capita, idade, idade óssea, dose da hidrocortisona, 17OH e androstenediona.

Apresentação dos resultados

Os resultados são apresentados no texto na forma média±desvio padrão [mínimo - máximo] e em tabelas contendo a média, o desvio padrão, o mínimo, a mediana e o máximo.

Análise dos dados

Para comparação de duas médias de variáveis com distribuição normal empregou-se o teste t de Student. Quando não havia distribuição normal, empregou-se o teste de Mann-Whitney para comparação das distribuições.

Para comparação das médias do peso e da altura nos instantes início do tratamento, um ano, dois anos e momento atual, usou-se a análise de variância para dados repetidos e o teste de Bonferroni para localizar as diferenças.

Para comparação dos dados qualitativos empregou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

Para análise multivariada empregou-se a análise de regressão linear múltipla, método “stepwise”.

Em todos os casos adotou-se o valor de 5% ($p<0,05$) como limiar de significância.

Os dados foram processados com o software SPSS versão 11.0 (SPSS Inc, CHICAGO).

RESULTADOS

I - Características gerais dos pacientes e dos controles

Idade atual

Os pacientes no momento da avaliação antropométrica atual tinham em média 5,8 $\pm$ 2,5 anos, e os controles 6,6 $\pm$ 2,7 anos. Esta diferença não é estatisticamente significante (p=0,241)

Sexo

Dos 21 pacientes avaliados, 38,1% eram meninos e 61,9% meninas; entre os 67 controles, 53,7% eram meninos e 46,3% eram meninas. Esta diferença não é estatisticamente significante (p = 0,211) (Tabela 1).

Etnia

Em relação à etnia, entre os casos 28,6% eram caucasóides e 71,4% negróides. Já entre os controles, 91% eram caucasóides e 9% negróides. Esta diferença é estatisticamente significante (p < 0,001) (Tabela 1).

Escolaridade

Entre os pacientes, 61,9% das mães estudaram 8 anos ou menos, 28,6% entre 9 e 11 anos e 9,5% 12 anos ou mais. Já entre os controles, o grau de escolaridade foi de 8 anos ou menos em 41,8% das mães, 9 a 11 anos em 28,4% e 12 anos ou mais em 29,9%. Esta diferença não é estatisticamente significante (p = 0,133) (Tabela 1).

Renda per capita

Entre os pacientes, 28,6% tinham renda per capita inferior a 0,5 salários mínimo, 38,1% entre 0,5 e 1 salário mínimo, 33,3% mais que 1 salário mínimo. Nos controles, 16,4% recebia menos que 0,5 salários mínimo per capita, 25,4% entre 0,5 e 1 salário mínimo e 58,2% recebiam mais que 1 salário mínimo. Esta diferença não é estatisticamente significante (p=0,133) (Tabela 1).

Tabela 1- Distribuição de casos e controles em relação à idade, sexo, etnia, escolaridade da mãe e renda familiar per capita.

	Casos (n=21)	Controles (n=67)	p
Idade Atual (anos)	5,8±2,5 (1)	6,6±2,7	0,241 (2)
Sexo			
Masculino	8 (38,1%)	36 (53,7%)	0,211 (3)
Feminino	13 (61,9%)	31 (46,3%)	
Etnia			
Caucasóide	6 (28,6%)	61 (91,0%)	< 0,001 (3)
Negróide	15 (71,4%)	6 (9,0%)	
Escolaridade da Mãe			
≤ 8 anos	13 (61,9%)	28 (41,8%)	0,133 (3)
9 |----| 11 anos	6 (28,6%)	19 (28,4%)	
≥ 12 anos	2 (9,5%)	20 (29,9%)	
Renda per capita (4)			
< 0,5	6 (28,6%)	11 (16,4%)	0,133 (3)
0,5 |----| 1,0	8 (38,1%)	17 (25,4%)	
> 1,0	7 (33,3%)	39 (58,2%)	

(1) – Média ± desvio padrão; (2) – Teste t de Student; (3) – Teste do qui-quadrado

II - Avaliação do tratamento

Idade

A média da idade dos pacientes no início do tratamento era de 36,7 dias [3 a 123] enquanto no momento da avaliação antropométrica atual foi de 5,8 anos [2,1 a 10,2]. A média do tempo de seguimento foi 5,7 anos [1,9 a 9,9] (Tabela 2).

Altura

A média das diferenças observadas entre os escores z da altura no momento atual e no início do tratamento foi 1,26 [-1,73 a +6].

Idade Óssea

A média da idade óssea no momento do nosso exame era de 5,3 anos [0,9 a 12,1], sendo que a média da diferença entre a idade óssea e a idade cronológica era de -0,56 anos [-3,5 a +3,4] (Tabela 2).

Observamos que somente 1 dos meninos (12,5%) tinha mais que dois anos de atraso em relação à idade cronológica e 7 (87,5%) deles tinham uma diferença de até dois anos, sendo que em nenhum caso observou-se avanço maior que dois anos. Já no sexo feminino, 4 (30,8%) pacientes tinham um atraso maior que dois anos na idade óssea, 8 (61,5%) tinham diferença entre idade óssea e idade cronológica de até dois anos e 1 (7,7%) tinha um avanço na idade óssea maior que dois anos (Tabela 3).

Dose de Hidrocortisona

A dose média de hidrocortisona foi de 21,3 mg/m^2 SC [18,2 a 23,4] no primeiro ano de tratamento. Considerando os dois primeiros anos de tratamento, esta média foi de 19,9 mg/m^2 SC [17 a 22,6]. Considerando todo o período de tratamento, a dose prescrita aos pacientes foi de 17,8 mg/m^2 SC [15,5 a 20] (Tabela 2).

Controle Laboratorial

A média dos valores das medianas de 17OH no primeiro ano de tratamento foi de 9,1 ng/ml [0,2 a 41,6]; no segundo ano a média foi de 4,4 [0,12 a 25]; enquanto para todo o período de observação foi de 1,8 [0,2 a 11,7] (Tabela 2).

Em relação aos valores de androstenediona, no primeiro ano a média das medianas foi de 0,14 ng/ml [0,01 a 0,5]; no segundo ano a média foi de 0,27 ng/ml [0,01 a 3,07]; enquanto para todo o período de observação foi de 0,13 [0,1 a 0,28] (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição da idade no início do tratamento, da idade atual, do tempo de seguimento, da idade óssea no momento do exame, do delta (idade óssea – idade cronológica), variação do escore z da altura durante o tratamento, da dose de hidrocortisona, das medianas das concentrações de 17-hidroxiprogesterona e androstenediona

	Média	Mínimo	Mediana	Máximo
Idade no Início do tratamento (dias)	36,7	3	21	123
Idade Atual (anos)	5,8	2,1	5,2	10,2
Tempo de Seguimento (anos)	5,7	1,9	5,1	9,9
Variação do escore z da altura (1)	1,26	-1,73	1,31	6,00
Hidrocortisona (mg/m^2) (2)	21,3	18,2	21,4	23,4
Hidrocortisona (mg/m^2) (3)	19,9	17,0	20,0	22,6
Hidrocortisona (mg/m^2) (4)	17,8	15,5	17,8	20,0
17-Hidroxiprogesterona (ng/ml) (5)	9,1	0,2	7,2	41,6
17-Hidroxiprogesterona (ng/ml) (6)	4,4	0,12	0,6	25,0
17-Hidroxiprogesterona (ng/ml) (7)	1,8	0,2	0,6	11,7
Androstenediona (ng/ml) (8)	0,14	0,01	0,12	0,50
Androstenediona (ng/ml) (9)	0,27	0,01	0,15	3,07
Androstenediona (ng/ml) (10)	0,13	0,10	0,12	0,28
Idade Óssea Atual (anos)	5,3	0,9	4,8	12,1
Delta (IO-IC) (anos)	-0,56	-3,5	-0,7	3,4

(1) – Escore z da altura atual – escore z da altura no início do tratamento

(2) – Dose média (mg/m^2) no primeiro ano de tratamento

(3) – Dose média (mg/m^2) nos dois primeiros anos de tratamento

(4) – Dose média (mg/m^2) durante o período de tratamento

(5) – Medianas da 17-Hidroxiprogesterona até 1 ano

(6) – Medianas da 17-Hidroxiprogesterona até 2 anos

(7) – Medianas da 17-Hidroxiprogesterona até a avaliação atual

(8) - Medianas da Androstenediona até 1 ano

(9) - Medianas da Androstenediona até 2 anos

(10) - Medianas da Androstenediona até a avaliação atual

Tabela 3 – Distribuição em relação à diferença Idade óssea – idade cronológica

		Idade Óssea – Idade Cronológica			Total
		< -2	**-2 |--| +2**	**> +2**	
Masculino	N	1	7	0	8
	%	12,5	87,5	0	100,0
Feminino	N	4	8	1	13
	%	30,8	61,5	7,7	100,0
Total	N	5	15	1	21
	%	23,8	71,4	4,8	100,0

< -2 = idade óssea menor que a idade cronológica em mais que 2 anos

> +2 = idade óssea maior que a idade cronológica em mais que 2 anos

Ajuste em relação à Estatura Alvo

Em relação ao alvo parenteral, somente em 1 dos meninos (12,5%) a altura de estava abaixo do limite inferior, em 6 (75%) estava adequada aos limites e em 1 (12,5%) estava acima do limite superior. No caso das meninas, em 1 (7,7%) estava abaixo do limite inferior, em 9 (69,2%) estava adequada e em 3 (23,1%) estava acima do limite superior do canal de crescimento (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição em relação ao ajuste ao alvo parental

		Ajuste ao Alvo Parental			Total
		< LI	**Adequado**	**> LS**	
Masculino	N	1	6	1	8
	%	12,5	75,0	12,5	100,0
Feminino	N	1	9	3	13
	%	7,7	69,2	23,1	100,0
Total	N	2	15	4	21
	%	9,5	71,4	19,0	100,0

< LI – abaixo do limite inferior do alvo parental

> LS – acima do limite superior do alvo parental

III- Avaliação das variações do escore z de peso e de altura no decorrer do tratamento

Peso

A média dos escores z do peso ao nascimento era de -0,23±1,4 [-2,95 a +2,19]; no início do tratamento a média era de -2,31±1,3 [-6,43 a -0,31]; com 1 ano de idade a média era de -1,43±1,6 [-5,92 a +1,42]; aos 2 anos a média era de -0,77±1,3 [-4,76 a +1,76]; enquanto no momento atual a média é de 0,26±0,8 [-1,73 a +1,79]. As diferenças são estatisticamente significantes (Tabela 5; Figura 1).

Altura

A média do escore da altura ao nascimento era -0,69±2,3 [-5,30 a +3,60]; no início do tratamento de -1,87±1,7 [-6,83 a +0,25]; com 1 ano de idade de -1,68±1,1 [-3,98 a +0,27]; aos 2 anos de idade de -1,07±1,0 [-3,45 a +0,75]; enquanto na avaliação antropométrica atual, com os escores z em relação à idade cronológica a média é -0,61±0,9 [-2,45 a +1,01] e com escores z calculados em relação à idade óssea é de 0,33±1,6 [-3,27 a +3,83]. Há diferenças estatisticamente significante entre as médias (Tabela 5 e Figura 2).

Tabela 5 - Distribuição dos escores z da altura e do peso ao nascimento, com 1 ano de idade, com 2 anos de idade e atual.

Escores z	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Peso (δ)					
Nascimento	-0,23	1,4	-2,95	-0,29	2,19
Início do tratamento (1)	-2,31	1,3	-6,43	-2,20	-0,31
1 ano de idade (2)	-1,43	1,6	-5,92	-1,27	1,42
2 anos de idade (3)	-0,77	1,3	-4,76	-0,77	1,76
Atual (4)	0,26	0,8	-1,73	0,23	1,79
Altura (£); (ξ)					
Nascimento	-0,69	2,3	-5,30	-0,62	3,60
Início do tratamento (1)	-1,87	1,7	-6,83	-1,39	0,25
1 ano de idade (2)	-1,68	1,1	-3,98	-1,66	0,27
2 anos de idade (3)	-1,07	1,0	-3,45	-0,92	0,75
Atual/IC (4)	-0,61	0,9	-2,45	-0,52	1,01
Atual/IO (5)	0,33	1,6	-3,27	0,14	3,83

DP = desvio padrão

Atual/IC = escore z calculado em relação à idade cronológica

Atual/IO = escore z calculado em relação à idade óssea

(δ)- Anova para medidas repetidas: p<0,001; (4#3#2#1); (3#2#1); (2#1)

(£) - Anova para medidas repetidas com Atual/IC: p<0,001; (3=4) # (1=2)

(ξ) - Anova para medidas repetidas com Atual/IO: p<0,001; (1=2); (5#3#2#1); (3#2#1)

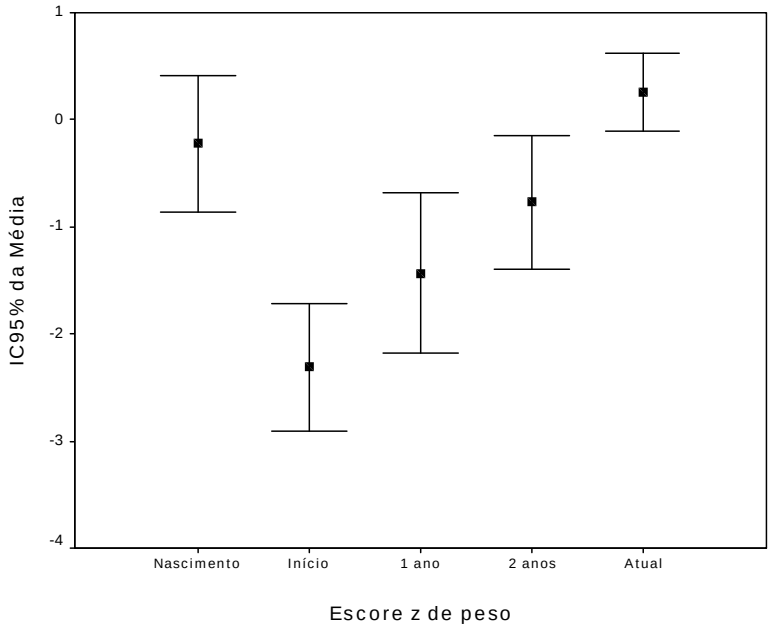

Figura 1 – Média e intervalo de confiança de 95% dos escores z do peso

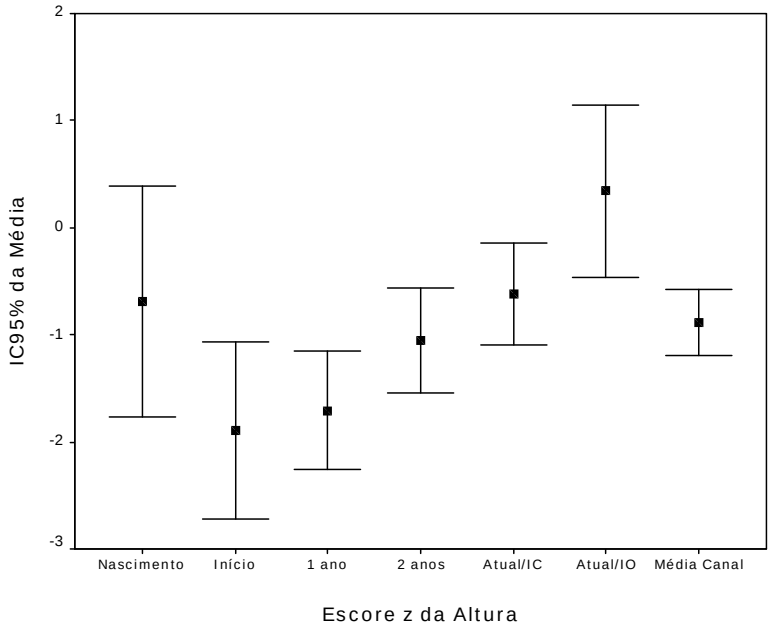

Figura 2 – Média e intervalo de confiança de 95% dos escores z da altura

IV – Comparação dos pacientes e controles no momento da avaliação antropométrica atual

Altura

Quando analisamos os escores z de altura em relação à idade cronológica, os pacientes apresentaram média –0,61±0,99 [–2,45 a +1,01] e os controles +0,28±0,86 [–1,43 a +2,75]. Esta diferença é estatisticamente significante (p<0,001) (Tabela 6).

Já, quando corrigimos os escores z de altura dos pacientes para a idade óssea, eles apresentaram média 0,33±1,68 [–3,27 a +3,83], não havendo diferença estatisticamente significante entre os grupos (p=0,912) (Tabela 6).

Peso

A média dos escores z de peso para os casos foi de 0,26±0,81 [–1,73 a +1,79], enquanto para os controles a média foi de 0,08±0,90 [–2,06 a +2,22]. Esta diferença não é estatisticamente significante (p=0,430) (Tabela 6).

IMC

Para o IMC, os casos tiveram média 0,87±0,81 [–0,72 a +1,94] e os controles, média –0,10±0,99 [–2,70 a +1,48]. Esta diferença é estatisticamente significante (p<0,001) (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos escores z da altura, do peso e do índice de massa corporal dos pacientes e controles.

Escores z	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
Altura/IC (1)							
Casos	21	-0,61	0,99	-2,45	-0,52	1,01	< 0,001
Controles	67	0,28	0,86	-1,43	0,31	2,75	
Altura/IO (2)							
Casos	21	0,33	1,68	-3,27	0,14	3,83	0,912
Controles	67	0,28	0,86	-1,43	0,31	2,75	
Peso							
Casos	21	0,26	0,81	-1,73	0,23	1,79	0,430
Controles	67	0,08	0,90	-2,06	0,21	2,22	
IMC (3)							
Casos	21	0,87	0,81	-0,72	0,96	1,94	< 0,001
Controles	67	-0,10	0,99	-2,70	-0,01	1,48	

n = número de casos DP = desvio padrão; p = probabilidade teste t Student

(1) – escore z da altura para Idade Cronológica; (2) – escore z da altura para a Idade Óssea; (3) – Índice de massa corporal

Área de Gordura Braquial

Quando avaliamos o escore z da área de gordura braquial, a média encontrada para os casos foi de –0,14±0,98 [–2,06 a +1,65], para os controles a média foi de –0,38±0,81 [–2,06 a +1,74]. Esta diferença não é estatisticamente significante (p = 0,258) (Tabela 7).

Área Muscular Braquial

Também não é estatisticamente significante a diferença encontrada em relação ao escore z da área muscular braquial (p=0,068), em que, para os casos, encontramos média -0,36±0,87 [–1,98 a +1,11] e, para os controles, média –0,77± 0,89 [–2,65 a +0,93] (Tabela 7).

Soma das quatro dobras cutâneas

Em relação à soma das quatro dobras cutâneas, a média dos pacientes foi de 31,9±14 [12,3 a 65,9] e, para os controles, a média foi de 27,5±9,6 [16,3 a 61,9]. Esta diferença não é estatisticamente significante (p=0,157) (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição dos escores z da área de gordura braquial, da área muscular braquial, da soma das quatro dobras cutâneas (mm) dos pacientes e dos controles.

	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
AGB							
Casos	21	-0,14	0,98	-2,06	-0,34	1,65	0,258
Controles	67	-0,38	0,81	-2,06	-0,32	1,74	
AMB							
Casos	21	-0,36	0,87	-1,98	-0,35	1,11	0,068
Controles	67	-0,77	0,89	-2,65	-0,73	0,93	
Soma 4							
Casos	21	31,9	14,0	12,3	27,6	65,9	0,157 (£)
Controles	67	27,5	9,6	16,3	24,9	61,9	

n = número de casos DP = desvio padrão; p = probabilidade do teste t Student;

AGB = escore z da área de gordura braquial; AMB = escore z da área muscular braquial; Soma 4 = soma das dobras cutâneas bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaca (mm)

(£) – teste t Student para 1/soma4

Massa gorda

Os valores encontrados para a massa gorda em quilogramas foram, para os pacientes 6,3±3,5 [1,9 a 13,3] e, para os controles, 4,7±2,5 [1,0 a 11,8]. Esta diferença é estatisticamente significante (p=0,033) (Tabela 8).

Quando comparamos a massa gorda em relação à altura (IMG), para os casos temos média 4,9±1,8 [1,8 a 8,0] e, para os controles, temos média 3,2±1,3 [0,7 a 6,1]. Esta diferença é estatisticamente significante (p<0,001) (Tabela 8).

Massa Magra

A massa magra dos casos foi de 15,7±4,6 [9,2 a 24,9] e dos controles 18,5±6,1 [3,3 a 30,9]. Esta diferença não é estatisticamente significante (p=0,057) (Tabela 8).

A massa magra em relação à altura (IMM), dos casos foi de 12,8±1,4 [10,2 a 14,8] e, para os controles, 12,6±1,8 [2,9 a 15,2]. Esta diferença não é estatisticamente significante (p=0,879) (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição da massa gorda (MG), do índice de massa gorda (IMG), da massa magra (MM) e do índice de massa magra (IMM) dos casos e controles.

	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	p
MG (kg)							
Casos	21	6,3	3,5	1,9	5,4	13,3	0,033 (1)
Controles	67	4,7	2,5	1,0	4,4	11,8	
IMG (kg/m^2)							
Casos	21	4,9	1,8	1,8	4,9	8,0	< 0,001 (2)
Controles	67	3,2	1,3	0,7	3,2	6,1	
MM (kg)							
Casos	21	15,7	4,6	9,2	15,8	24,9	0,057 (2)
Controles	67	18,5	6,1	3,3	17,6	30,9	
IMM (kg/m^2)							
Casos	21	12,8	1,4	10,2	12,3	14,8	0,879 (3)
Controles	67	12,6	1,8	2,9	12,6	15,2	

n = número de casos; DP = desvio padrão ; IMG=MG(kg)/Altura(m)^2 ; IMM=MM(kg)/Altura(m)^2

(1) – teste t de Student para a raiz quadrada da massa gorda; (2) – teste t de Student; (3) – teste de Mann-Whitney

Obesidade

Avaliando a obesidade e sobrepeso entre os casos e os controles, observamos que 52,4% dos casos têm peso normal, 23,8% apresentam sobrepeso e 23,8%, obesidade. Já entre os controles, 86,2% tinham peso normal e 13,8% sobrepeso, não sendo encontrado nenhum caso de obesidade. Esta diferença é estatisticamente significante ($p<0,001$) (Tabela 9).

Tabela 9 – Obesidade e sobrepeso entre pacientes e controles

		Normal	Sobrepeso	Obeso	Total
Casos	N	11	5	5	21
	%	52,4	23,8	23,8	100,0
Controles (*)	N	56	9	0	65
	%	86,2	13,8	0	100,0

Normal: IMC < p85; Sobrepeso: P85 ≤ IMC < P95 Obeso: IMC ≥ P95

Teste Exato de Fisher comparando a proporção de obesos entre os grupos: p<0,001

(*) – 2 crianças do grupo controle tinham idade menor que 2 anos

V – Análise Multivariada

Diferença entre os escores z do início do tratamento e o atual

Procurou-se determinar por regressão linear múltipla, os modelos que melhor ajustavam a diferença (delta) entre os escores z do início do tratamento e o do momento atual do peso e da altura. As variáveis independentes avaliadas foram: o sexo, a etnia, o peso de nascimento, a renda familiar, a escolaridade da mãe, a idade atual, a idade óssea, a dose de hidrocortisona, a média da 17OH e da Androstenediona de todo período de tratamento.

No modelo ajustado para a diferença dos escores z de altura foram selecionadas as variáveis dose da hidrocortisona e a concentração da 17OH. Doses maiores de hidrocortisona e menores valores de 17OH estão associados a menores deltas de escores z da altura. Para a diferença entre os escores z de peso foram selecionados o peso de nascimento e a concentração da 17OH. Menores pesos de nascimento e maiores valores de 17OH estão associados a maiores deltas de escores z do peso. Os modelos com os respectivos R^2 são apresentados na Tabela 10.

Comparação entre casos e controles

Procurou-se determinar por regressão linear múltipla, os modelos que melhor ajustavam as variáveis antropométricas (escores z de altura, do peso, do IMC, da área de gordura braquial, da área muscular braquial, da soma das quatro dobras cutâneas, da massa gorda (kg), da massa magra (kg), dos índices de massa gorda e massa magra (kg/m^2). Foram avaliadas as variáveis independentes: idade, sexo, etnia, escolaridade da mãe, renda familiar e caso (caso=1; controle=0).

Observaram-se nos modelos gerados para os escores z de altura, do IMC, da massa gorda (kg) e do índice de massa gorda, diferenças entre os indicadores antropométricos dos casos e dos controles. Os casos têm menores valores de escores z da altura que os controles, enquanto que para o IMC, para a massa gorda (kg) e para o índice de massa gorda (kg/m^2) ocorre o inverso. Os modelos com os respectivos R^2 são apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 – Modelos de regressão linear múltipla

	R^2 (*)	Modelo (**)
Delta do escore z da altura (1)	47,8%	y = 9,531 + 0,341.(17OH) – 0,5.HIDRO
Delta do escore z do peso (2)	36,4%	y = 5,46 – 1,064.Peso Nascimento(g) + 0,202.(17OH)
	R2	Modelo (***)
Escore z da altura atual	18,1%	y = 0,800 – 0,078 Idade – 0,951.Caso
ZIMC (3)	15,6%	y = -0,102 + 0,977.Caso
√MG (4)	53,7%	y = 0,945 + 0,152.Idade + 0,320.Sexo + 0,395.Caso
IMG (5)	33,8%	y = 1,868 + 0,133.Idade + 1,017.Sexo + 1,666.Caso

(*) – Coeficiente de determinação ajustado

(**) - y=Idade (anos) + sexo (1 - feminino; 0 - masculino) + etnia (1 - negróides; 0 - caucasóides) +renda per capita (Reais) + escolaridade (1 - ≤ 8; 0 - >8) + peso de nascimento (g), idade óssea (anos) + dose média de hidrocortisona de todo período de tratamento + média da 17OH + média da Androstenediona

(***) – y = Idade (anos) + sexo (1 - feminino; 0 - masculino) + etnia (1 - negróides; 0 - caucasóides) +renda per capita (Reais) + escolaridade (1 - ≤ 8; 0 - >8) + caso (1 - pacientes; 0 - controles);

(1) - Delta escore z da altura: escore z da altura atual – escore z da altura no início do tratamento

(2) - Delta escore z do peso: escore z do peso atual – escore z do peso no início do tratamento

(3) - ZIMC: Escore z do Índice de Massa Corporal atual;

(4) - √MG: Raiz quadrada da Massa gorda atual (kg);

(5) - IMG: Massa gorda (kg)/ Altura (m)2 atual

DISCUSSÃO

Os objetivos do tratamento da HCSR podem ser divididos em imediatos – evitar crises adrenais, a médio prazo – evitar a virilização e a longo prazo – evitar o comprometimento da altura final (Cameron et al., 1995).

O tratamento continua sendo um desafio devido, em grande parte, à dificuldade de adesão. A hidrocortisona precisa ser administrada em três doses diárias e não está disponível no comércio para administração oral. Além disso, há dificuldade em alcançar a dose ótima de glicocorticóide que promova o crescimento mais próximo do normal, pois tanto o hiperandrogenismo quanto o hipercortisolismo podem contribuir para a baixa estatura final observada na maioria destes pacientes (Appan et al., 1989; Migeon e Donohoue, 1991; Cameron et al., 1995; Cornean et al., 1998; Eugster et al., 2001; Merke e Bornstein, 2005). Ainda nos deparamos com a ausência de um parâmetro laboratorial adequado para orientar o ajuste da medicação. Alguns estudos mostram que a normalização da 17OH pode levar a um quadro de hipercortisolismo (Appan et al., 1989; Silva, 1995). Além disso, este precursor apresenta grande variação de seus níveis plasmáticos, sendo que a realização de um perfil diário seria mais informativa, mas pouco viável (Frisch et al., 1981; Silva, 1995). Por outro lado, a androstenediona é considerada por alguns mais estável e, sendo assim, mais confiável, embora flutuações semelhantes às da 17OH também já tenham sido observadas (Silva, 1995).

O aumento ou diminuição das doses de glicocorticóides, na tentativa de normalizar estes parâmetros laboratoriais, acaba por levar a oscilações entre um estado de hiper ou hipocortisolismo, ambos deletérios para o crescimento. O tratamento com doses insuficientes de glicocorticóides resulta em virilização de ambos os sexos e fechamento precoce das epífises ósseas com conseqüente baixa estatura, ao passo que o uso de doses excessivas provoca obesidade centrípeta, atraso no crescimento, osteopenia e síndrome de Cushing (Cameron et al., 1995). O tratamento com doses insuficientes provavelmente tem conseqüências piores, já que o avanço na idade óssea raramente pode ser recuperado e termina com prejuízo na altura final (Appan et al., 1989).

Provavelmente, existe uma estreita faixa terapêutica em que o crescimento máximo poderia ser alcançado (Cameron et al., 1995).

Para alguns autores o crescimento seria um parâmetro auxiliar de controle desta doença (Appan et al., 1989; Brook, 1990). Outros autores entretanto, apostam na idéia de que o déficit de crescimento é uma complicação relativamente tardia e outros marcadores mais sensíveis dos efeitos dos esteróides deveriam ser procurados (Cameron et al., 1995).

De qualquer modo, já que o resultado final esperado para estas crianças é a normalização do crescimento, deveria ser dado maior ênfase ao acompanhamento do processo de crescimento e de maturação óssea (Appan et al., 1989).

Segundo alguns autores, os dois primeiros anos de vida e a puberdade, são períodos críticos para a determinação da altura final destes pacientes e devem, portanto, ser cuidadosamente monitorados (Gussinye et al., 1997; Hargitai et al., 2001; Manoli et al., 2002; Van der Kamp et al., 2002).

Estudando os pacientes com HCSR, a maioria dos autores encontrou altura final abaixo da esperada tanto quando comparados com a população quanto quando comparados a grupos controle ou a seu alvo parental, além de um aumento na massa gorda (Cameron et al., 1995; Hagenfeldt et al., 2000; Stikkelbroeck et al., 2003a).

Nossos pacientes apresentaram média do escore z de peso e comprimento ao nascimento comparáveis às da população. Na primeira consulta, estas médias são menores que ao nascimento, com posterior recuperação após o início do tratamento. O ganho no escore z de altura desde o início do tratamento até o momento atual foi em média 1,26 e já podia ser observado no primeiro e no segundo anos de vida. A melhora é ainda mais importante quando comparamos o escore z de altura no momento atual em relação à idade óssea.

Nosso estudo também demonstrou que a maioria das crianças não apresentava avanço na idade óssea. Apenas uma menina tinha avanço maior que dois anos. Assim, podemos inferir que este ganho de estatura não ocorreu por aceleração da maturação óssea, mas sim pela recuperação do crescimento proporcionada pelo controle adequado da doença.

Os fatores genéticos também são importantes na determinação da altura final dos pacientes com diagnóstico precoce de HCSR e o alvo parental deve ser levado em conta quando se avalia a evolução destes pacientes (Yu e Grant, 1995).

Entre nossos pacientes, a maioria encontra-se adequada ao seu alvo parental. Apenas um menino e uma menina apresentam estatura abaixo do limite inferior enquanto um menino e três meninas estão acima do limite superior, sendo que estes últimos não apresentam avanço na idade óssea.

Quando comparamos os pacientes com os controles, a média do escore z de altura dos pacientes, embora normal, é pior que a dos controles em relação à idade cronológica. Entretanto, quando este dado, nos pacientes, é ajustado para a idade óssea, esta diferença não é mais estatisticamente significante.

A diferença entre as médias do escore z de peso dos casos em relação aos controles é de 0,18 e também não é estatisticamente significante. Stikkelbroeck et al. (2003a) também não encontraram diferença significante na média de peso dos pacientes comparados a um grupo controle pareado por sexo e idade.

Nosso estudo também constatou que os pacientes com menores pesos de nascimento apresentaram maior recuperação ponderal.

Alguns estudos demonstram que pacientes que apresentam um aumento do IMC na infância têm maior prejuízo de seu potencial de crescimento (Yu e Grant, 1995).

Na nossa avaliação, a média do IMC dos casos é maior que a dos controles e esta diferença é estatisticamente significante. Nossos resultados estão em acordo com a maioria dos relatos, que também encontraram este aumento no IMC de pacientes com HCSR (Cornean et al., 1998; Hagenfeldt et al., 2000; Stikkelbroeck et al., 2003a).

Poucos autores não encontraram diferença significante no IMC entre os pacientes e controles ou a população (Cameron et al., 1995).

Em estudo de 2002, Manoli et al. avaliaram 48 pacientes com HCSR (17 perdedores de sal, 25 virilizantes simples e 6 com a forma não clássica) e observaram que o

IMC dos pacientes estava no limite superior da normalidade, não encontrando correlação entre estes valores e as doses de glicocorticóide utilizadas no tratamento.

Também ainda não está definido se este aumento do IMC é resultado de um aumento na massa gorda ocasionado pelo excesso de glicocorticóides ou por um aumento na massa magra causado pelo excesso de andrógenos (Stikkelbroeck et al., 2003a).

Em nosso estudo, as médias dos escores z da área de gordura braquial e da área muscular braquial e a média da soma das dobras cutâneas não têm diferença estatisticamente significante entre casos e controles.

Entretanto, nossos pacientes têm mais massa gorda, tanto em valores absolutos quanto em relação à altura, que os controles. A massa magra e o índice de massa magra, embora maiores entre os casos, não têm diferença estatisticamente significante. Estes fatos sugerem que estes pacientes possam ter um aumento do IMC às custas de um aumento de massa gorda e não de massa magra e que esta gordura não é periférica, já que não há diferença na área de gordura braquial nem nas dobras cutâneas. Portanto, esta gordura poderia ser visceral.

Em revisão de 2000, Wajchenberg encontrou que pacientes com Síndrome de Cushing e, portanto, em estado de hipercortisolismo, apresentam aumento significante de gordura corporal total e, especialmente, de gordura abdominal, tanto subcutânea como visceral, em relação ao grupo controle. Este estudo também comparou estes indivíduos hipercortisolêmicos com indivíduos obesos e encontrou um aumento de gordura visceral, mas não de gordura subcutânea nos primeiros. Graças a estes achados, a influência do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal na gordura visceral tem sido extensamente estudada.

Em estudo de 1988, Rebuffé-Scrive et al. já haviam sugerido que os corticosteróides levam a aumento do tecido adiposo abdominal. Eles compararam cinco mulheres com Síndrome de Cushing com 10 mulheres com obesidade ginecóide e 11 com obesidade andróide. O primeiro grupo apresentou maior relação da circunferência cintura - quadril que os outros dois.

Segundo Fraser et al. (1999), é possível que mesmo um pequeno excesso crônico de cortisol leve a deposição central de gordura, qualitativamente semelhante à da Síndrome de Cushing.

O tecido adiposo visceral tem grande concentração de receptores de glicocorticóides e esta concentração é maior que na gordura subcutânea. Os adipócitos também apresentam receptores específicos para os andrógenos, com maior concentração nas células de gordura visceral (Wajchenberg, 2000). Desta forma, tanto indivíduos com hipercortisolismo quanto com hiperandrogenismo poderiam ter alterações no acúmulo de gordura visceral.

Outros estudos também encontraram aumento de massa gorda em pacientes com HCSR. Cameron et al. (1995) estudou 21 pacientes entre 8 e 32 anos de idade, sendo 13 do sexo masculino (10 perdedores de sal e três virilizantes simples) e 8 do sexo feminino (todos perdedores de sal) acompanhados por sete diferentes endocrinologistas em quatro centros de Melbourne. Os pacientes do sexo masculino apresentavam maior relação massa gorda/massa magra que os controles. No sexo feminino, não foi encontrada diferença estatisticamente significante.

Em estudo de 2000, Hagenfeldt et al. também encontraram aumento de massa gorda em 30 mulheres adultas, entre 20 e 29 anos, portadoras de HCSR, sendo 12 perdedoras de sal e uma virilizante simples, acompanhadas em diversos serviços de toda Suécia e comparadas a um grupo controle pareado por idade. Estes autores acreditam que este seja o resultado de doses excessivas de glicocorticóides utilizadas no tratamento. Eles sugerem que novas drogas e novos métodos de controle do tratamento devem ser estudados, já que o controle bioquímico usualmente utilizado pode não estar sendo suficientemente sensível.

Stikkelbroeck et al. (2003a) compararam 30 pacientes, 15 homens e 15 mulheres entre 17 e 25 anos, 24 perdedores de sal, 3 virilizantes simples e 3 com a forma não clássica, com um grupo controle e encontraram que os pacientes apresentavam massa gorda significativamente maior que os controles, mas sem diferença significativa na massa magra. A distribuição desta gordura (em tronco, braços e pernas) não era diferente nos

pacientes e controles. Quando ajustada para a altura, a massa gorda distribuída pelo tronco e pelas pernas era significantemente maior nos pacientes, não havendo diferença na massa magra. Nos braços não há diferença na massa magra ou na massa gorda no sexo masculino. No sexo feminino, a massa gorda localizada nos braços é maior nos pacientes que nos controles, sem diferença na massa magra.

Quando avaliamos a obesidade, encontramos mais obesos e sobrepesos entre os pacientes do que entre os controles. Stikkelbroeck et al. (2003a) já demonstraram que os pacientes com HCSR estão sob risco maior de obesidade e que os glicocorticóides, mesmo em doses de reposição, podem levar a obesidade.

Cornean et al. (1998) avaliaram 22 crianças pré-púberes com HCSR, 14 meninas e oito meninos, 19 perdedoras de sal e 3 virilizantes simples, utilizando os seguintes parâmetros: altura e IMC com 1, 5 e 10 anos de idade, e dobras cutâneas tricipital e subescapular com 2,5 e 5,5 anos. Eles estabeleceram que as crianças apresentavam um bom controle da doença, à medida que apresentavam velocidade de crescimento adequada, sem avanço da maturação óssea. Encontraram aumento significante do escore z do IMC aos 5 e 10 anos quando comparados com o primeiro ano de vida. Houve aumento também significante no escore z das dobras cutâneas aos 5,5 anos quando comparado com 2,5 anos. Estes pacientes apresentaram aumento do IMC graças ao aumento do peso, já que o escore z de altura permaneceu constante; e este aumento do peso foi atribuído à massa gorda, já que, diferente do que encontramos em nosso estudo, houve aumento das dobras cutâneas. Crianças normais também apresentam um aumento do IMC durante a infância, mas numa fase mais tardia, em média aos 5,5 anos. Nestes pacientes este pico ocorreu em média com 1,74 anos, três anos mais cedo. Outros estudos mostram que quanto mais cedo ocorre este aumento de IMC maior o risco de obesidade. Assim, estes pacientes estariam sob maior risco de desenvolver obesidade (Rolland-Cachera et al., 1984).

Völkl et al. (2006) avaliaram 89 crianças e adolescentes entre 0,2 e 17,9 anos, 48 do sexo feminino e 41 do sexo masculino, com HCSR forma clássica tratados com hidrocortisona (n = 73), prednisona (n = 12) ou dexametasona (n = 4) e encontraram 16,8% de obesos, proporção significativamente maior que a esperada para a população que era de 2,27%. Estes pacientes utilizavam dose média de HC de $14,7 \pm 4,8$ mg/m^2, sendo que apenas

um destes pacientes foi tratado com doses inapropriadamente altas de HC nos seis primeiros meses de vida. Este estudo encontrou, portanto, aumento na taxa de obesidade em crianças com HCSR que não usaram doses de HC acima das preconizadas. Entretanto, foi encontrada uma correlação positiva leve entre o IMC e as doses utilizadas de hidrocortisona.

Estudos indicam que a taxa de secreção dos glicocorticóides está entre 6,8 $\pm$ 1,9 e 7,9 $\pm$ 0,6 mg/m^2/dia (Linder et al., 1990; Miller, 1994). A dose média de hidrocortisona utilizada pelos pacientes do nosso estudo foi acima da dose fisiológica, especialmente no início do tratamento. Entretanto, esta dose suprafisiológica seria necessária para obter-se o controle adequado da doença no início, evitando o avanço da idade óssea e crises adrenais. Ao longo do tratamento, a dose de hidrocortisona pôde ser diminuída. Todos os pacientes ficaram sob a responsabilidade e supervisão do mesmo médico durante todo este período de acompanhamento, o que possibilitou uma melhor adesão ao tratamento e o uso de doses progressivamente mais baixas da medicação, mantendo bom controle.

O uso de baixas doses de glicocorticóide no tratamento destes pacientes é citado em diversos estudos como ponto importante para se obter o crescimento adequado destas crianças.

Em estudo de 1986, Dichtchekenian et al. avaliaram 14 pacientes acompanhados entre os anos de 1966 a 1982, demonstrando que os casos mais antigos apresentaram má evolução quanto ao crescimento. Os autores sugerem que isto se deve à impossibilidade de seguimento laboratorial adequado na época da realização do estudo, o que dificultava a adequação das doses de glicocorticóides prescritas.

Em 1997, Silva et al., avaliaram a influência do uso de 15 ou 25 mg/m2 de hidrocortisona oral em 26 pacientes portadores de HCSR forma clássica, nove virilizantes simples e 17 perdedores de sal, entre 3,6 meses e 15 anos. Encontraram que a velocidade de crescimento diminuiu significativamente durante o período em que foram usadas as doses de 25 mg/m2 comparado ao período de 15 mg/m2, confirmando a idéia de que estes pacientes devem ser tratados com a menor dose de glicocorticóide possível.

Outro estudo de Stikkelbroeck et al. (2003b) avaliou a influência da dose de glicocorticóide usada no tratamento da HCSR concluindo que este é um fator muito importante na determinação da altura destes pacientes, especialmente em determinados períodos de idade. Eles avaliaram 48 pacientes com HCSR forma clássica perdedora de sal em relação ao escore z de altura, de peso e de peso para altura em 10 idades selecionadas (1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 e 18 anos) e observaram que a dose de glicocorticóide usada no tratamento tem efeitos negativos sobre o escore z de altura entre as seguintes idades: 6 e 12 meses, 8 e 10 anos e 12 e 14 anos. O peso e o peso para a altura não foram significativamente influenciados pela dose de glicocorticóide em nenhuma das idades avaliadas. Sugeriram então que a dose de glicocorticóide utilizada especialmente nestes períodos deve ser suficiente para evitar o excesso de andrógenos, mas o mais baixa possível para se possibilitar crescimento linear e altura final adequados.

No nosso estudo constatamos ainda que os pacientes que usaram doses maiores de HC tiveram recuperação menor de altura, assim como aqueles que apresentaram menores valores de 17OH. Isto reforça a tese de que se deve usar a menor dose de glicocorticóide possível para evitar prejuízo no crescimento.

Diversos estudos avaliam o crescimento e a altura final de pacientes com HCSR, na maioria das vezes encontrando um déficit no escore z de altura. Entretanto, poucos estudos avaliam a composição corporal destes pacientes.

Nosso estudo encontrou comprometimento da composição corporal mais significativo que o déficit de estatura dos nossos pacientes. Eles apresentam um aumento de IMC e de massa gorda em relação aos controles e o mais importante é que esse excesso de gordura parece ser visceral, pois as dobras cutâneas, que medem a gordura periférica, são normais.

Considerando que o aumento de gordura visceral já está definido como um fator de risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica (Fraser et al., 1999; Wajchenberg, 2000), o que levaria a aumento da morbimortalidade, acreditamos ser de grande importância o estudo mais detalhado da composição corporal destes pacientes, além de seu processo de crescimento.

CONCLUSÕES

1. As médias dos escores z de peso e altura na primeira consulta eram inferiores às do nascimento. A partir daí, houve melhora progressiva nas médias dos escores z tanto de peso quanto de altura, já observável nos momentos 1 ano de idade, 2 anos de idade e atual.

2. De acordo com o modelo que melhor ajustou a diferença (delta) entre os escores z da altura do momento atual e do início do tratamento, as variáveis dose da hidrocortisona e a média da 17OH foram as que se mostraram associadas. Doses maiores de hidrocortisona e menores valores de 17OH estão associados a menores deltas de escores z da altura.

No modelo ajustado para a diferença dos escores z do peso, as variáveis peso de nascimento e média da 17OH foram as que se mostraram associadas. Menores pesos de nascimento e maiores valores de 17OH estão associados a maiores deltas de escores z do peso.

3. A média do escore z de altura foi maior nos controles se avaliada em relação à idade cronológica, mas esta diferença não é significante quando o escore z dos pacientes foi calculado em relação à idade óssea. Quando comparados aos controles, os pacientes apresentaram maior média de IMC e de massa gorda, tanto em valores absolutos quanto em relação à altura. Não se observou diferença em relação ao peso, à soma das quatro dobras cutâneas e à massa magra.

4. Em relação ao alvo parental, 15/21 pacientes estavam ajustados. Somente um menino e uma menina estavam abaixo do limite inferior e um menino e três meninas estavam acima do limite superior.

5. A prevalência de sobrepeso entre os pacientes foi de 23,8% e de obesidade 23,8%. Entre os controles 23,8% tinham sobrepeso, não havendo casos de obesidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Academy of Pediatrics. Technical report: Congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 2000; 106(6):1511-8.

Appan S, Hindmarsh PC, Brook CG. Monitoring treatment in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1989; 64(9): 1235-9.

Bachega TASS, Madureira G, Brenlha EML, Ueti RC, Inácio M, Dènis FT et al. Tratamento da hiperplasia supra-renal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. Arq Bras Endocrinol Metab 2001; 45(1): 64-72.

Bento LR, Ramos CCA, Gonçalves EM, Mello MP, Baptista MTM, Lemos-Marini SHV et al. Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase, forma clássica: estudo da freqüência em famílias de indivíduos afetados. Rev Paul Pediatr 2007; 25(3): 202-6.

Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. J Clin Endocrinol Metabol 2007; 92(5): 1635-9.

Brook CGD. The management of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol 1990; 33: 559-67.

Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metabol 2001; 86(7): 3070-8.

Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, Ebeling PR, Warne GL, Wark JD. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80(7): 2238-43.

Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CGD. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. Arch Dis Child 1998**;** 78:261-3.

Dichtchekenian V, Setian N, Damiani D. Evolução clínica de 14 casos de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. Pediat (São Paulo) 1986; 8: 45-9.

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: 26-32.

Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum Reprod Update 2004; 10(6):469-85.

Fraser R, Ingram MC, Anderson NH, Morrison C, Davies E, Connell JMC. Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in general population. Hypertension 1999; 33(6): 1364-8.

Frisancho A R. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan. The University of Michigan Press. 1993.

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; 56: 208-13.

Frisch H, Waldhauser F, Lebl J, Solyom J, Hargitai G, Kovacs J et al. Congenital adrenal hyperplasia: lessons from a multinational study. Horm Res 2002; 57(suppl 2): 95-101.

Girgis R, Winter JSD. 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; 82(12):3926-9.

Goran MI, Kaskoun MC, Carpenter WH, Poehlman ET, Ravussin E, Fontvieille AM. Estimating body composition of young children by using biolectrical resistance. J Appl Physiol 1993; 75(4): 1776 - 80.

Gussinyé M, Potau N, Vicens-Calvet E, Albisu MA, Yeste D, Ibañez L et al. Adult height, pattern of growth and pubertal development in patients with congenital adrenal hyperplasia, salt losing form. Med Clin (Barc) 1997; 108(3):87-90.

Hagenfeldt K, Ritzén EM, Ringertz H, Helleday J, Carlström K. Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy. Eur J Endocrinol 2000; 143(5):667-71.

Hargitai G, Sólyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincová Z, Hauspie R et al. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study. Horm Res 2001; 55(4):161-171.

Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. CDC growth charts: United States. Adv Data 2000; 8(314): 1 - 27.

Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Guerra Júnior G. Hiperplasia congênita das supra-renais. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP. ed. - Endocrinologia para o Pediatra. 2ª edição. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 134-9.

Lemos-Marini SHV, Guerra-Júnior G, Morcillo AM, Baptista MTM, Silva LO, Maciel-Guerra AT. Hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase: altura final de 27 pacientes com a forma clássica. Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49(6):902-7.

Lemos-Marini SHV, Mello MP. Pseudo-hermafroditismo feminino. In: Maciel-Guerra AT; Guerra Júnior G. ed. - Menino ou Menina? Os Distúrbios da Diferenciação do Sexo. São Paulo: Editora Manole, 2002. p. 61-95.

Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. J Pediatrics 1990; 117(6): 892-6.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual; 1988. Illinois, Human Kinetics Books,. 90p.

Manoli I, Kanaka-Gantenbein Ch, 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(5):669-676.

Marcondes E. Desenvolvimento da criança. Desenvolvimento Biológico. Crescimento. Rio de Janeiro; Sociedade Brasileira de Pediatria, 1994. p.

Marshall WA. Human Growth and its Disorders. London: Academic Press, 1977. 179p.

Menezes Filho HC, Dichtchekenian V, Kuperman H, Della Manna T, Damiani D, Setian N. 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; 45(6): 520-32.

Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005; 365:2125-36.

Migeon CJ, Donohoue PA. Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. Its molecular basis and its remaining therapeutic problems. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20(2):277-96.

Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxilase deficiency: growth, development and therapeutic considerations. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 30(1): 193-205.

Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metabol 1994; 78(2): 241-6.

New MI. Factors determinig final height in congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 933 – 7.

New MI. An update of congenital adrenal hyperplasia. Ann N Y Acad Sci 2004; 1038: 14-43.

Nguyen ATT, Brown JJ, Warne GL. Growth in congenital adrenal hyperplasia. Indian J Pediatr 2006; 73(1):89-93.

Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn L M, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. Pediatrics 2002; 109(1):45-60.

Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26(4): 853-91.

Premawardhana LDKE, Hughes IA, Read GF, Scanlon MF. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46(3): 327-32.

Rebuffé-Scrive M, Krotkiewski M, Elfverson J, Björntorp P. Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metabol 1988; 67(6): 1122-8.

Rodríguez MH. El patrón de crecimiento humano y su evaluacion. In: Pombo M, (ed). Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2002. p.270.

Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisie F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. Am J Clin Nutr 1984; 39(1): 129-35.

Savage MO, Lebrethon MC, Blair JC, Ho JTF, Johnston LB, Lienhardt A et al. Growth abnormalities associated with adrenal disorders and their management. Horm Res 2001; 56(suppl 1): 19-23.

Savage MO, Scommegna S, Carroll PV, Ho JTF, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Growth in disorders of adrenal hyperfunction. Horm Res 2002; 58(suppl 1):39-43.

Schwatz RP. Back to Basics: early diagnosis and compliance improve final height outcome in congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr 2001; 138(1): 3-5.

Silva IN. Avaliação clínico-laboratorial do crescimento e de outros parâmetros de controle em crianças com deficiência de 21-hidroxilase submetidas a dois esquemas terapêuticos com hidrocortisona. [Tese - Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo; 1995.

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: 214-8.

Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol 1998; 49: 411-7.

Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia: transition from childhood to adulthood. J Endocrinol Invest 2001; 24: 681- 91.

Stikkelbroeck NMML, Oyen WJG, van der Wilt GJ, Hermus ARMM, Otten BJ. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metabol 2003a; 88(3):1036-42.

Stikkelbroeck NMML, Van't Hof-Grootenboer BAE, Hermus ARMM, 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 Metabol 2003b; 88(8):3525-30.

Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method). 2nd ed. Academic Press: London; 1983. 108p.

Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Munick Keiser-Schrama SMPF, Oostdijk W, Jansen M et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. Arch Dis Child 2002; 87(2):139-144.

Völkl TMK, Simm D, Beier C, Dörr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 2006; 117(1): 98-105.

Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1989; 64: 1554-58.

Yu ACM, 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: 899-903.

Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 2000, 21(6):697-738.

White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000, 21(3): 245-91.

ANEXOS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas, SP
(0__19) 3788-8936
fax (0__19) 3788-8925
cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 17/06/03
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 120/2003

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: **"AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE CRIANÇAS COM HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE, ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNICAMP"**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Carolina Taddeo Mendes dos Santos
INSTITUIÇÃO: Departamento de Pediatria/FCM/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/04/2003
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 17/06/04

II - OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo, avaliar o crescimento e a composição corporal dos pacientes com HCSR (Hiperplasia Congênita das Supra Renais) por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo do tipo observacional, descritivo e transversal, que pretende incluir 25 crianças com mais de 3 anos de idade, pré púberes, portadoras de HCSR por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica, acompanhadas no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HC/UNICAMP. As crianças serão submetidas ao exame antropométrico completo, ou seja, além do peso e altura serão realizadas as seguintes medidas: perímetro cefálico, perímetro braquial e dobras cutâneas biciptal, triciptal, subescapular e suprailíaca. Além desses parâmetros, a composição corporal será avaliada por bioimpedância. Tais dados são importantes, pois a referida doença determina grave desnutrição. Portanto será importante definir as crianças com maior comprometimento nutricional para precocemente tomar condutas adequadas, procurando minimizar o impacto da doença quando estiverem na fase adulta.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto revela um orçamento, e informa não ter patrocinador. Esclarece sobre a inclusão de seus sujeitos, porém não deixa muito claro o critério de exclusão. Quanto aos métodos, informa sobre o conteúdo de um questionário a ser aplicado. Os aspectos éticos da pesquisa, após sugestões, está adequado, bem como o TCLE que está mais direcionado aos sujeitos/responsáveis inclusos na pesquisa.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 17 de junho de 2003.

Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

CONSENTIMENTO POS INFORMAÇÃO PARA PESQUISA

Projeto: AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE CRIANÇAS COM HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNICAMP

Responsável: Dra. Carolina Taddeo Mendes dos Santos

Identificação do Paciente e responsável:

Nome: _____ *HC* : ·

Idade: _____ *Sexo*: M F

Endereço:_____

*Bairro:*_____ *CEP:* -

*Cidade:*_____ *Estado:*_____ *Fone: (____)*_____

Nome da mãe: _____RG:_____

Nome do pai: _____RG:_____

Justificativa do estudo

A Hiperplasia das Supra-renais é uma doença crônica que pode determinar grave desnutrição. O crescimento adequado do paciente indica que o tratamento está sendo conduzido de forma adequada. O estudo do crescimento e da composição corporal permite tratar mais adequadamente a doença, levando a melhor qualidade de vida dos pacientes.

Objetivos do estudo

O objetivo do presente trabalho é avaliar o crescimento e o estado nutricional de crianças que sofrem de Hiperplasia Congênita das Supra-renais.

Procedimentos

As crianças do ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HC-UNICAMP são pesadas e medidas rotineiramente pela equipe de enfermagem, no entanto, para o presente trabalho, esta avaliação será mais completa. Incluirá além do peso e da altura, as medidas da gordura do braço e tronco, as medidas da cabeça e do braço. Será avaliada a composição corporal por bioimpedância. Esta avaliação será realizada durante uma das consultas de rotina solicitadas pelo ambulatório de Endocrinologia Pediátrica.

Será aplicado um questionário com informações sobre a doença e dados familiares que permitam fazer uma classificação sócio-demográfica.

Riscos, Benefícios do estudo

As crianças não serão submetidas a qualquer risco. O exame não será realizado caso o paciente não esteja bem clinicamente. Os pacientes poderão se afastar em qualquer época do estudo.

Como benefício terão uma avaliação detalhada da sua composição corporal, estado nutricional e processo de crescimento.

Sigilo

As informações obtidas serão sigilosas e confidenciais e sua identificação não será exposta em qualquer publicação

Pesquisadores:

- Prof. Dr. André Moreno Morcillo

Depto de Pediatria da FCM/UNICAMP, telefones 3788-8260 e 3788-8453

- Profa. Sofia Helena Valente de Lemos-Marini

Depto de Pediatria da FCM/UNICAMP, telefones 3788-8260 e 3788-8453

- Carolina Taddeo Mendes dos Santos

Depto de Pediatria da FCM/UNICAMP, telefones 3788-8260 e 3788-8453

Secretaria da Comissão de Ética: 3788-8936

Campinas, de de 200 .

_____

Dra. Carolina Taddeo Mendes doa Santos

_____

Responsável pelo paciente

HC [ ]

Nome: _____ [ ]

Sexo: *Masculino* [1] *Feminino* [2]

Etnia: *Caucasóides* [1] *Negróides* [2] *Asiáticos* [3]

Data de Nascimento: [ ] *Data da Entrevista*: [ ]

- *Escolaridade da Mãe*

  Ensino Fundamental - [ ] *Ensino Médio* - [ ] *Ensino Superior* - [ ]

  Observação: anotar o ciclo e até que ano o freqüentou

- *Renda Familiar*:
  1. Mês/Ano de Referência: [ ]
  2. Valor nominal em moeda corrente: [ ]

  Observação: perguntar sobre a renda familiar total (renda auferida no último mês por todas as pessoas que trabalham)

  3. *Número de Pessoas* que usufruem da renda: [ ]

  Observação: perguntar sobre o número total de pessoas que usufruem a renda familiar (incluir o núcleo familiar e agregados, tais como avós, tios, primos, sobrinhos etc., que moram com a família)

- Mês e ano em que foi feito o diagnóstico: [ ]
- Data da primeira consulta: [ ]
- Complicações: _____

_____

_____

_____

- Doenças Associadas

_____

_____

_____

- Exame antropométrico e bioimpedância do paciente

HC: [ ]

Nome: _____ [ ]

Data Atual: [ ]

Altura (cm) [ ] z-score [ ]

Altura Sentada (cm) [ ] z-score [ ]

Peso (kg) [ ] z-score [ ]

Peso/Altura z-score [ ]

IMC (kg) [ ] z-score [ ]

PC (cm) [ ]

PB (cm) [ ] z-score [ ]

PCB (mm) [ ] [ ] [ ] Média: [ ] z-score [ ]

PCT (mm) [ ] [ ] [ ] Média: [ ] z-score [ ]

PCSE (mm) [ ] [ ] [ ] Média: [ ] z-score [ ]

PCSI (mm) [ ] [ ] [ ] Média: [ ] z-score [ ]

Soma de duas sobras (mm) [ ] z-score [ ]

Soma das quatro dobras (mm) [ ] z-score [ ]

Área B. Gordura (cm2) [ ] z-score [ ]

Área B. Músculo (cm2) [ ] z-score [ ]

- Resistência : [ ] Capacitância : [ ]

1. Massa Magra : [ ] % [ ] kg
2. Massa Gorda : [ ] % [ ] kg
3. Água corporal : [ ] % [ ] kg

- Desenvolvimento puberal: _____

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo