

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

IZABELLA FIRES DE LUNA
RAFAEL MEDEIROS BEZERRA COSTA
RAYANA ELIAS MAIA
VANESSA DE SOUZA CABRAL

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM
HIPERPLASIA CONGÊNITA DE SUPRARRENAL**

CAMPINA GRANDE

2014

IZABELLA FIRES DE LUNA
RAFAEL MEDEIROS BEZERRA COSTA
RAYANA ELIAS MAIA
VANESSA DE SOUZA CABRAL

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM
HIPERPLASIA CONGÊNITA DE SUPRARRENAL**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Unidade Acadêmica de Ciências Médicas da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Professora Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, MD. PhD.

CAMPINA GRANDE

2014

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do CCBS - UFCG

L961a

Luna, Izabella Fires.

Avaliação do perfil clínico epidemiológico de pacientes com hiperplasia congênita de suprarenal/ Izabella Fires de Luna, Rafael Medeiros Bezerra Costa, Rayana Elias Maia, Vanessa de Souza Cabral. -- 2014.

50 f. il.: Color.

Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Referências.

Orientador: Prof^º. Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros, Dr.

1. Hiperplasia congênita de suprarenal - virilizante simples. 2. Perdedor de sal - síndrome. 3. Gândula Suprarenal (ad-renal) 4. Ambiguidade genital. 5. Paraíba I. Autor. II. Título.

CDU 616.45 (813.3)

IZABELLA FIRES DE LUNA
RAFAEL MEDEIROS BEZERRA COSTA
RAYANA ELIAS MAIA
VANESSA DE SOUZA CABRAL

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM
HIPERPLASIA CONGÊNITA DE SUPRARRENAL**

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado à Unidade Acadêmica de
Ciências Médicas da Universidade Federal de
Campina Grande, como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Paula Frassinetti Vasconcelos de Medeiros

Cátia Sueli de Sousa Eufrazino

Francisco Salomão de Medeiros

Aos nossos pais, pelo incentivo,
dedicação e amor incondicionais.

Aos nossos pacientes, pela
confiança e por tudo que nos ensinaram
em tão pouco tempo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por ter iluminado esta caminhada.

À UFCG, por nos acolher e proporcionar os meios para a nossa formação profissional.

À professora Paula Frassinetti, pelo incentivo desde o início, pelo exemplo de dedicação à busca constante do conhecimento, pelas valiosas sugestões e objetividade na orientação.

A Maria José e Celina, pela paciência e ajuda na busca pelos prontuários.

A Alana, pela presteza nas correções e pela disponibilidade em nos ajudar.

Aos pacientes, por serem exemplo de superação e perseverança.

Aos nossos pais, por acreditarem em nós mais que nós mesmos. Somos gratos pela paciência, incentivo, força e, especialmente, pelo carinho.

Aos nossos irmãos, pelo apoio e companheirismo.

Aos nossos amigos, pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas. Com vocês, as pausas entre um parágrafo e outro melhoram tudo que temos produzido.

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho.

Não sou nada.
Nunca serei nada.
Não posso querer ser nada.
À parte isso, tenho em mim todos
os sonhos do mundo.

Álvaro Campos (Tabacaria, 1928)

RESUMO

A Hiperplasia Congênita de Suprarrenal (HCSR) constitui um grupo de doenças de herança autossômica recessiva caracterizada por atividade reduzida das enzimas envolvidas na síntese do cortisol, sendo mais comum o defeito na 21-hidroxilase. A HCSR apresenta largo espectro clínico, apresentando graus variados de virilização em diferentes faixas etárias; as formas graves são classificadas como clássica. O grau de deficiência de aldosterona determina a forma da HCSR como Perdedora de Sal ou Não Perdedora de Sal. Realizou-se estudo de prevalência transversal analítico observacional, com objetivo de traçar o perfil clínico-epidemiológico utilizando dados dos pacientes com HCSR acompanhados no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC). Foram avaliados 40 pacientes com a forma clássica de HCSR, sendo 60% Perdedores de Sal e 40% Virilizante Simples, procedentes de 20 cidades do interior da Paraíba, com maior número de casos em Campina Grande e Gado Bravo. Houve registro de 28,9% de pacientes com casos na família e presença de consanguinidade parental em 15,8%. A idade de início de tratamento foi significativamente menor no grupo Perdedor de Sal que no grupo Virilizante Simples (1mês e 2anos 8meses, respectivamente, $p < 0,01$), conforme gravidade e precocidade das manifestações clínicas. As queixas principais mais significativas foram desidratação (40%) e genitália ambígua/hipertrofia de clitóris (32,5%). A triagem neonatal foi realizada em 12,5% dos pacientes. No gráfico altura x idade, 44% tiveram queda da posição em relação à primeira avaliação. A idade óssea era maior do que a idade cronológica na maioria dos casos (64% no primeiro registro e 73,6% no último). Os glicocorticoides utilizados foram prednisolona (47,5%), hidrocortisona (27,5%) e acetato de cortisona (2,5%); os mineralocorticoides foram repostos em 65,5% dos casos. Conclui-se que a HCSR apresenta quadro clínico de fácil reconhecimento; a atenção para os sinais mais frequentes e a realização da triagem neonatal, com início precoce de tratamento, podem permitir melhorias no prognóstico. Os elevados casos na família e consanguinidade parental apontam para falta de aconselhamento genético.

Palavras-Chave: Hiperplasia congênita de suprarrenal, perdedor de sal, virilizante simples, ambiguidade genital.

ABSTRACT

The Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) describes a group of autosomal recessive inheritance disorders, characterized by the reduction activity of the enzyme involved in synthesis of cortisol, the most common defect is in the 21-hydroxylase. The CAH has a large clinical spectrum, presentations with degrees of virilization in different age groups; severe forms are classified as classical. The level of aldosterone deficiency determines the form of CAH as Salt-Losing or Not-Salt-Losing. An analytical observational cross-sectional prevalence survey was performed, with aiming to establish clinical-epidemiological characteristics using data from patients with CAH followed at the Pediatric Endocrinology, University Hospital Alcides Carneiro (HUAC). Forty patients were reported with the classic form of CAH, and were 60% Salt-Losing, 40% Not-Salt-Losing; they come from 20 Paraíba's cities, with the highest number of the cases in Campina Grande and Gado Bravo. There was a record 28.9% of patients with cases in the family and presence of inbreeding in 15.8%. The age at start of the treatment was significantly lower in Salt-Losing than in Not-Salt-Losing (1 month and 2 years 8 months, respectively; $p < 0,001$), as severity and timing of clinical manifestations. Diagnosis was precipitated by dehydration (40%) and ambiguous genitalia/ enlarged clitoris (32.5%), which are the most quoted. Neonatal screening was performed in 12.5% of the patients. In the chart height x age, 44% were fall position relative to the first assessment. The bone age was higher than chronological age in most cases (64% in the first record and 73.6% in the second). Glucocorticoids have been used prednisolone (47.5%), hydrocortisone (27.5%) and cortisone acetate (2.5%); the mineralocorticoid replacement has been done in 65.5% of the cases. In conclusion, the clinical features of CAH are easy to recognize; attention to the most frequent signs and neonatal screening, with early initiation of treatment, may lead to improvements in prognosis. The high cases in family and parental inbreeding point to lack of genetic counseling.

Key Words: Congenital Adrenal Hyperplasia, Salt-Losing, Not-Salt-Losing, Ambiguous Genitalia.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Avaliação do sexo dos pacientes	17
Tabela 2: Avaliação do histórico familiar dos pacientes	18
Tabela 3: Avaliação dos dados clínicos iniciais dos pacientes.....	19
Tabela 4: Avaliação da idade de diagnóstico em função da classificação dos pacientes em Perdedores e Não Perdedores de Sal	200
Tabela 5: Avaliação do sexo genético em função da classificação dos pacientes em Perdedores e Não Perdedores de Sal.....	211
Tabela 6: Comparação entre os dados laboratoriais do início do tratamento e da última avaliação.....	211
Tabela 7: Comparação entre os dados clínicos do início do tratamento e da última avaliação	222
Tabela 8: Avaliação dos sinais de virilização e hiperandrogenismo no início do tratamento e na última avaliação.....	222
Tabela 9: Avaliação da posição no gráfico altura x idade no início do tratamento e na última avaliação.....	233
Tabela 10: Avaliação da diferença entre a idade cronológica e a idade óssea na primeira e segunda avaliação.....	244
Tabela 11: Avaliação da frequência das diferenças obtidas entre a idade cronológica e a idade óssea na primeira e segunda avaliação	244
Tabela 12: Avaliação dos medicamentos administrados no início do tratamento ...	255

LISTA DE SIGLAS

17-OHP – 17-hidroxiprogesterona

a – anos

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

CRH – Hormônio Liberador de Corticotrofina

DP – Desvio Padrão

HCSR – Hiperplasia Congênita de Suprarrenal

HUAC – Hospital Universitário Alcides Carneio

m – meses

NCHS – National Center of Health Statistics

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

UFCG – Universidade Federal de Campina Grande

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	2
1.1.1 Gerais.....	2
1.1.2 Específicos	2
2 REFERENCIAL TEÓRICO	3
2.1 FISIOPATOLOGIA	4
2.2 GENÓTIPOS E FENÓTIPOS	5
2.3 DIAGNÓSTICO	7
2.4 TRATAMENTO.....	8
3 MATERIAIS E MÉTODOS	11
3.1 DESENHO DO ESTUDO	11
3.2 LOCAL DE ESTUDO.....	11
3.3 PERÍODO DE ESTUDO	12
3.4 AMOSTRA DO ESTUDO	12
3.5 SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	12
3.5.1 Cálculo/Seleção da Amostra	12
3.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	133
3.6.1 Critérios de Inclusão.....	133
3.6.2 Critérios de Exclusão.....	13
3.7 CAPTAÇÃO DE PACIENTES	13
3.8 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS	13
3.8.1 Coleta de Dados.....	13

3.8.2 Variáveis Estudadas.....	14
3.8.2.1 Avaliação da procedência	14
3.8.2.2 Sexo genético.....	14
3.8.2.3 Sexo social.....	14
3.8.2.4 Casos suspeitos na família.....	14
3.8.2.5 Consanguinidade parental.....	155
3.2.8.6 Queixa principal.....	155
3.2.8.7 Idade diagnóstica	15
3.2.8.8 Dados clínicos.....	15
3.9 ANÁLISE DOS DADOS.....	15
3.10 ASPECTOS ÉTICOS.....	16
3.11 CONFLITO DE INTERESSE	16
4 RESULTADOS.....	177
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	177
4.2 HISTÓRICO FAMILIAR.....	18
4.3 DADOS CLÍNICOS INICIAIS.....	19
4.4 AVALIAÇÃO DA IDADE DE DIAGNÓSTICO E SEXO GÉNÉTICO DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA.....	200
4.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS DADOS CLÍNICOS DO INÍCIO DO TRATAMENTO E DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO.....	211
5 DISCUSSÃO	255
5.1 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA AMOSTRA E AVALIAÇÃO DO HISTÓRICO FAMILIAR.....	26
5.2 CARACTERIZAÇÃO DA FORMA CLÍNICA	27
5.3 DADOS CLÍNICOS INICIAIS.....	29

5.4 TRIAGEM NEONATAL.....	29
5.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS DO INÍCIO DO TRATAMENTO COM AQUELES OBTIDOS NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO	30
5.6 TRATAMENTO.....	333
6 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS.....	38
APÊNDICE A	47

1 INTRODUÇÃO

A Hiperplasia Congênita de Suprarrenal (HCSR) é um grupo de doenças de herança autossômica recessiva de herança monogênica caracterizadas por atividade reduzida ou ausente de uma das cinco enzimas envolvidas na síntese do cortisol (PANG, 1997). Em mais de 90% dos casos ocorre defeito na 21-hidroxilase, com conseqüente diminuição na produção de cortisol e aldosterona e aumento das concentrações de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) e andrógenos.

A queda dos níveis séricos de cortisol, gera aumento da liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH), por redução do *feedback* negativo, o que leva a um estímulo exagerado do córtex adrenal na tentativa de alcançar as concentrações hormonais ideais no organismo (MERKE, BORNSTEIN, 2005;SPEISER, WHITE, 2003). Como conseqüência desse processo, ocorre uma hiperplasia das suprarrenais, com acúmulo dos compostos pré-bloqueio enzimático e deficiência dos compostos pós-bloqueio.

A HCSR por deficiência de 21-hidroxilase apresenta um largo espectro clínico. Dois terços dos pacientes são Perdedores de Sal, apresentando desidratação grave ainda no primeiro mês de vida, além de virilização em graus variados ao nascimento no sexo feminino. Um terço dos pacientes apresenta a forma Virilizante Simples, com graus variados de virilização, sendo no sexo feminino ao nascimento e no sexo masculino ocorrendo mais tardiamente. O diagnóstico precoce da HCSR é determinante para a sobrevivência da maioria dos pacientes e fundamental para minimizar as sequelas biopsicossociais da doença (MERKE, BORNSTEIN, 2005).

O Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica e Genética Médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), em Campina Grande, Paraíba, é referência para diagnóstico e tratamento de pacientes com HCSR. No entanto, a ausência de estudos regionais sobre o tema não permite delinear o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes. Esse conhecimento, com o objetivo de traçar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com HCSR acompanhados no HUAC, pode ser determinante para uma melhor assistência aos pacientes afetados, com impacto na ainda alta morbimortalidade e nas sérias implicações biopsicossociais.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Gerais

Avalizar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com HCSR por deficiência de 21-hidroxilase acompanhados no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica e Genética Médica do HUAC.

1.1.2 Específicos

a) Verificar a idade diagnóstica, sexo, queixa principal e frequência da realização de triagem neonatal;

b) Levantar dados sobre a frequência de consanguinidade parental, número de afetados por família e a distribuição dos pacientes no estado da Paraíba;

c) Expor a frequência das formas clínicas (Perdedores de Sal e Virilizante Simples) e respectivas intercorrências neonatais, níveis hormonais, idade óssea, sinais de virilização e tratamento realizado.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A HCSR é um grupo de doenças de herança autossômica recessiva caracterizadas por atividade reduzida ou ausente de uma das cinco enzimas envolvidas na síntese do cortisol, tendo como consequência a redução nas concentrações de cortisol plasmático e concentrações cronicamente elevadas de ACTH (PANG, 1997).

A deficiência da 21-hidroxilase causa cerca de 95% dos casos de HCSR. A síndrome causada por essa deficiência enzimática é caracterizada pela deficiência de cortisol, com ou sem deficiência de aldosterona, e excesso de andrógenos (MERKE, BORNSTEIN, 2005). Pode apresentar-se sob diversas formas clínicas e as correlações entre o genótipo e o fenótipo têm sido extensivamente estudadas (SPEISER, WHITE, 2003).

Os fenótipos clínicos são classificados como clássico (forma grave) ou não clássico (forma leve ou de início tardio). A forma clássica da HCSR é sub-classificada em Perdedora de Sal e Não Perdedora de Sal, conforme grau de deficiência de aldosterona (MERKE, BORNSTEIN, 2005).

A incidência da forma clássica de HCSR é de 1:15000 nascidos vivos, sendo a forma Perdedora de Sal responsável por 67% dos casos relatados e os Não Perdedores de Sal por 33% (PANG, CLARK, 1993; THERRELL, 2001). As maiores frequências de HCSR clássica ocorrem em duas populações geograficamente isoladas: os esquimós do Alaska (1:280) e os franceses da ilha de La Réunion (1:2100) (PANG et al., 1982; PANG et al., 1988).

A forma não clássica é mais comum que a forma clássica, com frequência de 0,1% (SPEISER, WHITE, 2000). No Brasil, a incidência da forma clássica parece oscilar de 1:7500 a 1:10000 nascidos vivos, sendo considerado um país com alta incidência (PANG, CLARK, 1993; SILVEIRA et al., 2008).

2.1 FISIOPATOLOGIA

Nas suprarrenais, a enzima 21-hidroxilase catalisa a conversão de 17-OHP para 11-desoxicortisol, um precursor de cortisol, e a conversão de progesterona a desoxicorticosterona, um precursor da aldosterona. Com a perda da função desta enzima, os pacientes com deficiência de 21-hidroxilase não podem sintetizar o cortisol de forma eficiente e, como resultado, existe um aumento compensatório na produção de ACTH pela hipófise e na produção de CRH pelo hipotálamo, devido à falta do *feedback* negativo habitual pelo cortisol (MERKE, BORNSTEIN, 2005;SPEISER, WHITE, 2003).

O córtex suprarrenal é progressivamente estimulado pelo aumento desses hormônios, causando a hipertrofia da glândula e produção excessiva dos precursores de cortisol (MERKE, BORNSTEIN, 2005;SPEISER, WHITE, 2003). Alguns destes precursores são desviados para a biossíntese de hormônios sexuais, o que causa excesso de androgênio (SPEISER, WHITE, 2003).

O hiperandrogenismo provoca virilização intra-útero no sexo feminino, pseudopuberdade precoce, virilização pós-natal 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), além de resistência à insulina, síndrome metabólica e infertilidade (NEW et al., 1989; MERKE, BORNSTEIN, 2005).

A deficiência de aldosterona concomitante pode levar à perda de sal pelo organismo, com impactos precoces e tardios como insuficiência de crescimento e, potencialmente, hipovolemia e choque fatal (SPEISER, WHITE, 2003; NSIS, 2009). Níveis elevados dos precursores de cortisol podem atuar como antagonistas mineralocorticoides, com aumento dos efeitos da deficiência de aldosterona (OELKERS, 1996).

O cortisol é ainda essencial para o desenvolvimento e a regulação contínua da medula adrenal, logo o sistema adrenomedular também é prejudicado na deficiência grave da enzima 21-hidroxilase. O cortisol também participa da estimulação à expressão de feniletanolamina N-metiltransferase, enzima que

converte a norepinefrina em epinefrina, levando a um quadro de deficiência adrenérgica na HCSR (MERKE et al., 2000a).

2.2 GENÓTIPOS E FENÓTIPOS

A forma mais comum de HCSR é causada por mutações em CYP21A2, gene que codifica a enzima suprarrenal de esteróides 21-hidroxilase (P450c21) (KRONE et al., 2007). O gene da 21-hidroxilase é localizado no cromossomo 6p21.3 (LEVINE et al., 1978).

São conhecidos mais de cem tipos de mutações da CYP21A2 (IMGC, 2008), como as grandes deleções e erros de *splicing* que ocasionam a inativação enzimática e compreendem cerca de 50% dos alelos da HCSR clássica. Uma substituição não conservativa de aminoácidos no éxon 4 (Ile172Asn), que preserva cerca de 1-2% de função da enzima, está associada com os casos de HCSR Não Perdedora de Sal (KRONE et al., 2000). Um ponto de mutação no éxon 7 (Val281Leu), que preserva 20-50% da função da enzima, é responsável por cerca de 70% dos alelos da forma não clássica da HCSR (DENEUX et al., 2001).

A HCSR por deficiência de 21-hidroxilase encontra-se classificada no Catálogo de Doenças Mendelianas Humanas (OMIM 201910) como uma doença monogênica de herança autossômica recessiva, sendo 25% o risco de recorrência na irmandade (MCKUSIK, 2007). A maioria dos pacientes é heterozigota composta, ou seja, eles têm diferentes mutações nos dois alelos, e o fenótipo clínico é geralmente relacionado com o alelo com mutações menos severas e, conseqüentemente, com atividades residuais da 21-hidroxilase (KRONE et al., 2000).

Um variado espectro de fenótipos é observado. A forma grave com um defeito na biossíntese da aldosterona, tipo Perdedora de Sal, e a forma com a biossíntese da aldosterona aparentemente normal, tipo Virilizante Simples, estão juntos no grupo denominado de deficiência clássica da 21-hidroxilase. Existe também uma forma não clássica que pode ser assintomática ou associada com sinais de excesso de andrógenos pós-natal (SPEISER, WHITE, 2000).

As crianças do sexo feminino com HCSR clássica normalmente têm genitália ambígua ao nascimento por causa da exposição a altas concentrações de andrógenos intra-útero, sendo a HCSR a causa mais comum de genitália ambígua em lactentes 46,XX (MERKE, BORNSTEIN, 2005).

A ambiguidade genital pode variar desde discreta clitoromegalia até uma genitália francamente virilizada, dificultando o diagnóstico do sexo genital pelo exame físico, a não ser que seja possível palpação de gônadas masculinas (BENTO et al., 2007).

Os achados característicos incluem um clitóris aumentado, grandes lábios parcialmente fundidos e rugosos e seio urogenital comum no lugar de uretra e vagina separadas. Os órgãos femininos internos (útero, tubas uterinas e ovários) são normais; estruturas do ducto de Wolff não estão presentes (SPEISER, WHITE, 2003). A presença de genitália ambígua geralmente leva ao diagnóstico e tratamento precoce (MERKE, BORNSTEIN, 2005).

Meninos com HCSR clássica em geral não têm sinais de hiperandrogenismo ao nascimento, raramente sendo observada hiperpigmentação sutil e alargamento peniano (SPEISER, WHITE, 2003). Assim, a idade no diagnóstico no sexo masculino varia de acordo com a gravidade da deficiência de aldosterona (MERKE, BORNSTEIN, 2005).

Os pacientes do sexo masculino com a forma Não Perdedora de Sal apresentam um aumento peniano na idade de 2-4 anos (MERKE, BORNSTEIN, 2005). Se o distúrbio não é reconhecido e tratado, as crianças de ambos os sexos sofrem rápido crescimento pós-natal e precocidade sexual (SPEISER et al., 2010). A exposição aos andrógenos, a longo prazo, pode ativar o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, fazendo com que se desenvolva uma puberdade precoce mediada centralmente (SPEISER, WHITE, 2003).

A aldosterona regula a homeostase do sódio, portanto, em pacientes portadores da HCSR Perdedora de Sal, a excreção renal de sódio é excessiva, resultando em hipovolemia com hiponatremia e hiperreninemia. Esses pacientes não podem excretar potássio de forma eficiente e desenvolvem hipercalemia, especialmente na infância.

A deficiência de cortisol nestes pacientes pode contribuir para função cardíaca deficiente, resposta vascular fraca às catecolaminas, redução na taxa de filtração glomerular e aumento da secreção do hormônio antidiurético, resultando em desidratação hiponatrêmica e choque nos doentes não tratados (SPEISER, WHITE, 2003). Geralmente, esse quadro de deficiência de aldosterona se manifesta do 7º a 14º dia de vida, com vômitos, perda de peso, letargia, desidratação, hiponatremia e hipercalemia (MERKE, BORNSTEIN, 2005).

2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico hormonal da deficiência de 21-hidroxilase baseia-se na demonstração de níveis plasmáticos elevados de 17-OHP, que é o principal substrato da enzima (SPEISER, WHITE, 2003). Em um *déficit* clássico de 21-hidroxilase, a 17-OHP é muito elevada, geralmente acima de 200 ng/dl em 48 horas de vida, embora na realidade valores mais elevados sejam atingidos, 300 - 1000ng/dl. Falsos positivos podem ocorrer em recém-nascidos com estresse oxidativo ou prematuros, mas raramente os valores são superiores a 200 ng/mL de 17-OHP nas primeiras 48 horas de vida (LABARTA et al., 2011).

Atualmente, o teste de estimulação do ACTH pode ser feito para corroborar o diagnóstico de HCSR, tendo em vista a heterogenicidade clínica em função dos tipos genéticos específicos (KOH et al., 2013). Nas formas Perdedoras de Sal, a renina plasmática é elevada e a relação aldosterona/renina é sempre reduzida (LABARTA et al., 2011).

Sinais clínicos e manifestações laboratoriais de insuficiência adrenal, tais como alteração na pigmentação da pele, má alimentação, desidratação, hiponatremia e hipercalemia, podem servir de alerta para suspeição clínica e para solicitação de exames para diagnóstico hormonal e genético (KOH et al., 2013).

HCSR é uma doença adequada para a realização de triagem neonatal, pois é comum e potencialmente fatal. O reconhecimento e tratamento precoces podem prevenir a morbidade e mortalidade. A triagem reduz acentuadamente o tempo para

diagnóstico de lactentes com HCSR. A morbimortalidade é reduzida devido ao diagnóstico precoce e prevenção da perda de sal grave (SPEISER et al., 2010).

A triagem neonatal teria benefício adicional em prevenir complicações como virilização, caracteres sexuais secundários precoces, crescimento acelerado e obesidade, os quais são resultados adversos em crianças que manifestam a doença tardiamente, principalmente da forma Virilizante Simples (KNOWLES et al., 2014). O rastreio é feito através da dosagem de 17-OHP a partir do sangue de recém-nascidos colhido em papel filtro (CARDOSO et al., 2005).

2.4 TRATAMENTO

O tratamento da HCSR consiste na administração de glicocorticoide, que atuará reduzindo a produção excessiva de ACTH e o hiperandrogenismo (LEMOS-MARINI et al., 2005). O objetivo terapêutico consiste em utilizar a menor dose de glicocorticoide que suprime adequadamente a produção andrógênica da adrenal, sem produzir efeitos devidos ao hipercortisolismo. Além disso, o tratamento deve manter o crescimento normal e desenvolvimento adequado da puberdade, permitindo aos pacientes atingirem altura final compatível com seu potencial genético (MERKE, CUTLER, 1997; SPEISER, WHITE, 2003).

O acetato de hidrocortisona é o hormônio mais similar ao cortisol endógeno, sendo considerado a melhor opção terapêutica, especialmente em crianças, nas quais existe maior risco de supressão do crescimento com o uso de outros glicocorticoides sintéticos de ação mais prolongada (ESPE/LWPES CAH Working Group, 2002). Entretanto, possui meia-vida biológica curta, requerendo intervalo máximo de 8 horas entre as doses, o que dificulta a adesão ao tratamento, facilitando excesso de produção androgênica (CHARMANDARI, et al., 2001. MERKE, 2001).

Como a apresentação oral da hidrocortisona não está disponível comercialmente no Brasil, é obtida por meio da manipulação artesanal do fármaco. Além disso, a forma líquida é instável (suspensão), apresenta precipitação em

diluyente não alcoólico, sendo recomendada a utilização de cápsulas ou comprimidos (CHARMANDARI, et al., 2001 . MERKE, 2001).

A prednisolona é um glicocorticoide sintético de meia-vida intermediária, o que possibilita sua utilização em dose única diária, e é apontada como uma opção terapêutica nas crianças e adolescentes com HCSR (CALDATO, et al., 2004; ZIPF, et al. 1980). Possui apresentação oral disponível comercialmente em forma de solução, com custo menor quando comparado à hidrocortisona formulada (CALDATO, et al., 2004; PUNTHAKEE, et al.,2003).

A terapia de reposição mineralocorticoide é necessária para os pacientes com a forma Perdedora de Sal, sendo utilizada a fludrocortisona numa dose diária de 0,1 mg a 0,2 mg. A dose é independente das dimensões corporais, mantendo-se em geral a mesma desde a infância até a idade adulta, apesar de doses mais elevadas serem geralmente necessárias na primeira infância (MERKE, BORNSTEIN, 2005; LABARTA et al., 2011). A dosagem de renina plasmática é usada para controlar a adequação da reposição de mineralocorticoide (SPEISER, WHITE, 2003).

A reposição adequada de glicocorticoide e mineralocorticoide durante a infância em pacientes Perdedores de Sal é determinante para a manutenção de um equilíbrio positivo de sódio, que permite o crescimento e desenvolvimento adequado do corpo e do cérebro (GOMES et al., 2012).

O controle clínico e laboratorial do tratamento dos portadores de HCSR é feito através da monitorização da velocidade do crescimento, da curva de peso e IMC, e da idade óssea, especialmente em torno de 60 meses de idade (KOH et al., 2013). Laboratorialmente, os marcadores importantes para a determinação da eficiência do tratamento são androstenediona e testosterona, esta sendo útil apenas em mulheres e crianças pré-púberes; os níveis devem ser mantidos em valores que são apropriados para a idade e sexo do paciente (SPEISER, WHITE, 2003; LABARTA et al., 2011).

É um desafio conseguir um bom controle hormonal, especialmente nos pacientes com HCSR da forma clássica. Esses pacientes oscilam entre dois estados indesejáveis: hipercortisolismo, quando a dose do glicocorticoide está supra fisiológica, e hiperandrogenismo, que reflete o tratamento insuficiente (FINKIELSTAIN et al., 2012).

O manejo de pacientes com HCSR clássica durante o período neonatal é bastante complexo. Cerca de dois terços destes pacientes são Perdedores de Sal. Os recém-nascidos são particularmente vulneráveis à hipovolemia, distúrbios eletrolíticos, bem como hipoglicemia (HINDE, JOHNSTON, 1984). Estes riscos têm levado alguns médicos a tratar recém-nascidos com doses mais elevadas de hidrocortisona, no entanto, não há nenhuma evidência de que a maior dose de glicocorticoides possa proteger contra a hipoglicemia ou complicações fatais (MERKE, BORNSTEIN, 2005).

O tratamento cirúrgico das crianças nascidas com genitália ambígua é complexa e controversa. Recomenda-se que a cirurgia deva ser feita em meninas virilizadas com HCSR clássica na idade de 2-6 meses, pois é tecnicamente mais fácil do que em idades posteriores (CLAYTON et al., 2002). Entretanto, existe uma vertente que propõe que as equipes médicas e os pais considerem a opção de não fazer a cirurgia para que a paciente possa decidir em idade mais avançada. Um argumento contra a cirurgia é que algumas causas de ambiguidade genital tem uma relação complexa com a identidade psicosssexual (REINER, GEARHART, 2004).

O crescimento e o desenvolvimento de muitas crianças com HCSR é na maioria das vezes inferior ao ótimo. Altas concentrações de esteroides sexuais induzem fechamento prematuro das epífises e o excesso de glicocorticoides suprime o crescimento. O hiperandrogenismo e hipercortisolismo contribuem para a baixa estatura observada nestes pacientes (MERKE, CUTLER, 1997).

O tratamento durante os 2 primeiros anos de vida e o diagnóstico precoce contribuem para melhora na altura final. (MALONI et al., 2002). A altura final de pacientes portadores de HCSR tratados com glicocorticoides é menor do que a população normal e também é mais baixa do que a altura estimada de acordo com os pais (MUTHUSAMY et al., 2010). Outra complicação é a puberdade precoce central que é mais provável que se desenvolva quando o diagnóstico de HCSR é atrasado ou com mau controle da secreção adrenal de andrógeno (SOLIMAN et al., 1997).

A HCSR constitui um *continuum* de doenças que afetam os pacientes ao longo de suas vidas. Pacientes adultos do sexo feminino frequentemente desenvolvem síndrome dos ovários policísticos. É importante lembrar ainda o

potencial de desenvolvimento de osteoporose, resistência à insulina e obesidade em pacientes que receberam altas doses de glicocorticoide (HAGENFELDT et al., 2000).

A influência do hiperandrogenismo parece ser determinante no comportamento e identidade de gênero em pacientes com anomalias de diferenciação sexual; a exposição intra-útero de meninas a altos níveis de andrógenos provavelmente contribui nessa construção. Em pacientes do sexo feminino com HSCR clássica foram encontradas evidências de um comportamento e interesse em atividades típicas masculinas durante a infância (HINES et al., 2004). Além do desenvolvimento psicossocial, a HCSR predispõe seus portadores a um aumento da camada adiposa, com aumento da circunferência abdominal, obesidade e resistência à insulina pelo uso de prednisolona, levando à redução da qualidade de vida em adultos com HCSR (HAN et al., 2013).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de prevalência transversal analítico observacional retrospectivo, utilizando os dados dos pacientes com HCSR acompanhados no HUAC.

3.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica e Genética Médica do HUAC, da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), campus Campina Grande – Paraíba.

3.3 PERÍODO DE ESTUDO

A coleta e análise dos dados foram realizadas no período compreendido entre os meses de dezembro de 2013 a abril de 2014.

3.4 AMOSTRA DO ESTUDO

Foi avaliada uma amostra de conveniência composta por pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de HCSR acompanhados no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica e Genética Médica, no HUAC, durante o período do estudo.

3.5 SELEÇÃO DA AMOSTRA

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados os pacientes que já realizavam previamente acompanhamento no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica e Genética Médica, no HUAC, e aqueles que o iniciaram ao longo do período que se desenvolveu o estudo. Foram coletados os dados já disponíveis nos prontuários destes pacientes.

3.5.1 Cálculo/Seleção da Amostra

Na amostra foram incluídos todos os pacientes que preencheram critérios de inclusão e não apresentaram fatores de exclusão para o estudo.

3.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.6.1 Critérios de Inclusão

- a) Indivíduos com diagnóstico clínico e laboratorial da forma clássica da HCSR;
- b) Indivíduos que realizam acompanhamento clínico no serviço de Endocrinologia Pediátrica e Genética Médica, no HUAC.

3.6.2 Critérios de Exclusão

- a) Dados no prontuário insuficientes para o estudo.

3.7 CAPTAÇÃO DE PACIENTES

Foram captados os pacientes conforme diagnóstico de HCSR a partir dos dados que constavam em prontuário. Foram incluídos os pacientes que preencheram critérios para inclusão no estudo, com dados adequados para a coleta da pesquisa.

3.8 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

3.8.1 Coleta de Dados

Os dados foram coletados pelos pesquisadores, utilizando um formulário padronizado, apresentado no Apêndice A, com perguntas para posterior análise estatística.

O formulário foi aplicado aos prontuários dos pacientes participantes ao estudo, para incluí-los na pesquisa e assim procedeu-se com a coleta de dados. Após a coleta dos dados, estes foram revisados rigorosamente pelos pesquisadores para a conferência das informações coletadas. Os dados foram digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®) e analisados estatisticamente no programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Data Editor®*.

3.8.2 Variáveis Estudadas

3.8.2.1 Avaliação da procedência

Corresponde à cidade de residência do paciente ou à cidade de origem das famílias.

3.8.2.2 Sexo genético

O sexo genético dos pacientes foi determinado pelo resultado do exame de cariótipo com banda G ou exame ultrassonográfico de pelve que revelasse estrutura tipicamente feminina ou masculina.

3.8.2.3 Sexo social

Foi apreciado o sexo que foi dito pelo acompanhante do paciente ao examinador na primeira avaliação.

3.8.2.4 Casos suspeitos na família

Foram considerados casos suspeitos os familiares de primeiro ou segundo grau de parentesco com os pacientes, que apresentassem diagnóstico de HCSR ou que manifestaram genitália ambígua e/ou morte por desidratação com poucos dias de vida.

3.8.2.5 Consanguinidade parental

Foram considerados quando havia parentesco de primeiro ou segundo grau entre os pais do paciente.

3.2.8.6 Queixa principal

Foi admitido como o motivo expresso que dirigiu o paciente ao serviço especializado ou a razão principal dita pelo médico que encaminhou o paciente ao ambulatório de Endocrinologia Pediátrica/Genética do HUAC.

3.2.8.7 Idade diagnóstica

Foi considerada como a idade em que o paciente apresentou o primeiro valor de 17-OHP inadequado para a idade ou idade de início do tratamento específico para HCSR.

3.2.8.8 Dados clínicos

Foram coletados os seguintes dados: idade do diagnóstico, forma clínica, realização de triagem neonatal, presença de intercorrências neonatais e o tratamento instituído. Percentil no gráfico altura x idade, sinais clínicos de virilização (aumento de pênis ou testículo, aumento do timbre da voz, adrenarca, hirsurtismo, acne, pubarca, ambiguidade genital/clitoromegalia), valores da 17-OHP, idade óssea e respectiva idade cronológica foram coletados na primeira e na última avaliação realizadas. Androstenediona e tempo de tratamento foram coletados apenas na última avaliação.

3.9 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram registrados na forma de banco de dados do programa SPSS para Windows, versão 20.0, e analisados por meio de estatística descritiva e inferencial univariada. Para os procedimentos descritivos, foram apresentados os dados brutos e ponderados (frequências e porcentagens) e medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (desvio-padrão e valores mínimos e máximos). Os procedimentos de inferência estatística, por sua vez, foram realizados

por meio do teste de aderência e teste de Wilcoxon. A escolha desses testes foi pautada no efetivo amostral e distribuição dos dados, corroborado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, que apontou para uma distribuição divergente da normal. Ressalta-se, por fim, que para a interpretação das informações foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Com o objetivo de identificar se a idade de diagnóstico diferia em função da classificação dos pacientes em Perdedores e Não Perdedores de Sal, os dados foram submetidos ao teste U de Mann-Whitney. Para avaliação do sexo genético em função da classificação dos pacientes em Perdedores e Não Perdedores de Sal, por sua vez, os dados foram submetidos ao teste Qui-Quadrado. Quanto à posição no gráfico altura x idade, os percentis foram avaliados quanto a sua variabilidade entre as avaliações.

3.10 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo atende aos requisitos da “Declaração de Helsinque” (PINCOCK, 2003) para pesquisa em seres humanos, e à resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996), sendo aprovado pelo comitê de ética da UFCG.

3.11 CONFLITO DE INTERESSE

Declara-se que nenhum dos participantes (orientadora, orientandos e avaliadores) têm vínculo de qualquer âmbito com empresas que possuam interesse econômico no resultado desta pesquisa.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Participaram desta pesquisa 40 pacientes (n=40), com idade média de 10 anos (a) e 1 mês (m) (Desvio-Padrão (DP) = 5 a e 8 m) e variabilidade dos 4 m aos 22 a e 4 m, procedentes dos municípios de Araruna (2,5%), Aroeiras (2,5%), Barra de São Miguel (2,5%), Bonito de Santa Fé (5,0%), Cajazeiras (5,0%), Campina Grande (25,0%), Catolé do Rocha (2,5%), Caturité (2,5%), Fagundes (5,0%), Gado Bravo (10,0%), Ingá (2,5%), Nova Palmeira (2,5%), Picuí (5,0%), Pilões (2,5%), Pocinhos (5,0%), Queimadas (5,0%), Santa Cruz (2,5%), Santa Luzia (2,5%), São José da Lagoa Tapada (5,0%) e Taperoá (2,5%).

Em relação ao sexo dos pacientes, observou-se que, para o sexo genético, 47,5% eram do sexo masculino e 50,0% do sexo feminino. Em um protocolo de pesquisa esta informação estava ausente (2,5%). O sexo social, por sua vez, verificou-se que 52,5% eram do sexo masculino e que 47,5% eram do feminino. De acordo com o teste de aderência realizado, estes percentuais são similares, não existindo diferenças estatisticamente significativas. Estas informações estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Avaliação do sexo dos pacientes

Variável	Subgrupos	f	%
Genético	Masculino	19	47,5
	Feminino	20	50,0
	Não informado	1	2,5
	$\chi^2(p)$	0,02 (0,87)	
Social	Masculino	21	52,5
	Feminino	19	47,5
	$\chi^2(p)$	0,10 (0,75)	

Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

4.2 HISTÓRICO FAMILIAR

De acordo com o histórico familiar, 28,9% dos pacientes citaram que outros casos foram registrados na família. Em relação ao número de casos de HCSR registrados, dentre aqueles em que constava no prontuário essa informação (n=10), foi observada a ocorrência significativa de um caso de HCSR em 70,0% das famílias; foram também observados os percentuais de 20,0% para dois casos e de 10,0% para três casos.

Acerca do grau de parentesco, verificou-se que em 40,0% dos casos, estes eram irmãos; em 50,0% dos casos, eles eram primos; e em 10,0% dos casos, eles eram irmãos e primos. Por fim, foi avaliada a ocorrência de consanguinidade entre os pais, estando presente em 15,8% dos casos. Estas informações estão sistematizadas na Tabela 2.

Tabela 2: Avaliação do histórico familiar dos pacientes

Variável	Subgrupos	F	%*
Casos relatados na família	Sim	11	28,9
	Não	27	71,1
	$\chi^2(p)$	6,73 (0,009)	
Número de casos relatados na família	Um	7*	70,0
	Dois	2	20,0
	Três	1	10,0
	$\chi^2(p)$	6,20 (0,04)	
Grau de parentesco	Irmão (ã)	4	40,0
	Primo (a)	5	50,0
	Irmão e Primo	1	10,0
	$\chi^2(p)$	2,60 (0,27)	
Consanguinidade entre os pais	Sim	6	15,8
	Não	32	84,2
	$\chi^2(p)$	17,78 (<0,001)	

Legenda: * Percentual calculado no total de respostas válidas (isto é, excluindo-se os dados faltosos)
 Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

4.3 DADOS CLÍNICOS INICIAIS

As queixas principais foram: desidratação (40,0%), genitália ambígua/hipertrofia de clitóris (32,5%), pubarca precoce (10,0%), teste do pezinho positivo (7,5%), puberdade precoce (5,0%), criptorquidia (2,5%) e icterícia neonatal (2,5%). Para a idade do diagnóstico, foi observada idade média de 1a e 4m (DP=2a e 7m), variando de 7 dias a 11a e 3m.

Acerca da classificação, estes foram agrupados em Perdedores de Sal (60,0%) e Não Perdedores de Sal (40,0%). O teste do pezinho não foi realizado pela maioria dos pacientes (87,5%), sendo este percentual estatisticamente significativo.

Por fim, foi avaliada a presença de intercorrências neonatais. Estas ocorreram em 45,0% dos casos. Em todos os casos pesquisados, a intercorrência registrada foi a desidratação. Estas informações estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Avaliação dos dados clínicos iniciais dos pacientes

Variável	Subgrupos	F	%*
Queixa principal	Criptorquidia	1	2,5
	Desidratação	16	40,0
	Genitália ambígua	13	32,5
	Icterícia neonatal	1	2,5
	Pubarca precoce	4	10,0
	Puberdade precoce	2	5,0
	Teste do pezinho positivo	3	7,5
	χ^2 (p)	39,80 (<0,001)	
Classificação	Perdedor de Sal	24	60,0
	Não Perdedor de Sal	16	40,0
	χ^2 (p)	1,60 (0,20)	
Realização de teste do pezinho	Sim	5	12,5
	Não	35	87,5

	χ^2 (p)	22,50 (<0,001)	
Intercorrência neonatal	Sim (desidratação)	18	45,0
	Não	22	55,0
	χ^2 (p)	0,40 (0,52)	

Legenda: * Percentual calculado no total de respostas válidas (isto é, excluindo-se os dados faltosos).
Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

4.4 AVALIAÇÃO DA IDADE DE DIAGNÓSTICO E SEXO GÉNÉTICO DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

Em relação à idade de diagnóstico e apresentação em Perdedores e Não Perdedores de Sal, os resultados encontraram diferenças estatisticamente significativas, isto é, a idade de diagnóstico em pacientes Perdedores de Sal foi significativamente menor do que em pacientes Não Perdedores de Sal. Estas informações estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Avaliação da idade de diagnóstico em função da classificação dos pacientes em Perdedores e Não Perdedores de Sal

Classificação	Mediana	Mínimo	Máximo	U (p)
Perdedores de Sal	1m	7 dias	5a	73,00 (0,003)
Não Perdedores de Sal	2a e 8m	7 dias	11a e 3m	

Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

Para avaliação o sexo genético em função da classificação clínica dos pacientes, os dados foram submetidos ao teste Qui-Quadrado. Os resultados sugeriram que não existiram diferenças significativas segundo critérios estatísticos entre os grupos. (Ver tabela 5).

Tabela 5: Avaliação do sexo genético em função da classificação dos pacientes em Perdedores e Não Perdedores de Sal

Classificação	Sexo Genético	
	Masculino	Feminino
	f (%)	f (%)
Perdedores de Sal	11 (28,2%)	12 (30,8%)
Não Perdedores de Sal	8 (20,5%)	8 (20,5%)
χ^2 (p)	0,18 (0,89)	

Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

4.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS DADOS CLÍNICOS DO INÍCIO DO TRATAMENTO E DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

Inicialmente, em relação aos dados clínicos do início do tratamento, observou-se idade cronológica mediana de 2m e 15 dias, variando de 7 dias a 12a. Para os níveis de 17-OHP, observou-se valor mediano de 1378,50 ng/dl.

Na última avaliação, os pacientes apresentavam tempo médio de tratamento de 8,4a (DP=4,80).

Nesta última avaliação, observou-se que os níveis medianos de 17-OHP reduziram para 771,00 ng/dl. Esta redução, em contrapartida, não foi estatisticamente significativa ($p= 0,42$) (ver Tabela 6). Os níveis medianos de androstenediona na última avaliação foram de 3,80 ng/dl.

Tabela 6: Comparação entre os dados laboratoriais do início do tratamento e da última avaliação

Variáveis	Início tratamento		Última avaliação		W (p)
	Med	Min-Máx	Med	Min-Máx	
Níveis de 17-OHP	1378,50	0 – 4050	771,00	4 – 44730	0,80 (0,42)

Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

Acerca dos sinais de virilização/ hiperandrogenismo, estes foram de 70,3% no início do tratamento e de 83,9% na última avaliação. Em ambas as avaliações, estes percentuais foram estatisticamente significativos, conforme consta na Tabela 7.

Tabela 7: Comparação entre os dados clínicos do início do tratamento e da última avaliação

Variável	Subgrupos	Início tratamento		Última avaliação	
		f	%*	f	%*
Sinais de virilização/ hiperandrogenismo	Sim	26	70,3	26	83,9
	Não	11	29,7	5	16,1
	χ^2 (p)	6,08 (0,01)		14,22 (<0,001)	

Legenda: ** Percentual calculado no total de espostas válidas (isto é, excluindo-se os dados faltosos).

Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

Acerca destes sinais de virilização/hiperandrogenismo no início do tratamento, foram observados de forma estatisticamente significativa o sinal clitoromegalia/ambiguidade genital (70,0%). Na última avaliação, além do sinal supracitado, foram observados de forma estatisticamente significativa o aumento de pênis ou testículo (22,5%) e a pubarca (35,0%). O percentual correspondente aos demais sinais estão pormenorizados na Tabela 8.

Tabela 8: Avaliação dos sinais de virilização e hiperandrogenismo no início do tratamento e na última avaliação

Sinais de virilização/ hiperandrogenismo	Início do tratamento		Última avaliação	
	f	%*	F	%*
Aumento de pênis ou testículo	5	12,5	9*	22,5
Aumento do timbre da voz	0	0,0	1	2,5
Adrenarca	2	5,0	4	10,0
Hirsurtismo	0	0,0	3	7,5
Acne	2	5,0	0	0,0
Pubarca	7	17,5	14	35,0
Clitoromegalia e Ambiguidade	32	70,0	23	57,5

$\chi^2(p)$	67,20 (<0,001)	38,44 (<0,001)
-------------	----------------	----------------

Legenda: * Percentual calculado no total de respostas válidas (isto é, excluindo-se os dados faltosos).
Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

Quanto à posição no gráfico altura x idade, os percentis foram avaliados quanto a variabilidade em relação à primeira avaliação e à última. Dessa forma, observou-se que 44,0% dos percentis estavam mais elevados na primeira avaliação e diminuíram na última avaliação; 20,0% permaneceram inalterados em ambas as avaliações; e 36,0% dos percentis aumentaram se comparados à avaliação anterior. O teste de aderência, em contrapartida, apontou que estas diferenças não são estatisticamente significativas (ver Tabela 9).

Tabela 9: Avaliação da posição no gráfico altura x idade no início do tratamento e na última avaliação.

Posição no gráfico altura x idade	F	%**
Diminuiu em relação à avaliação anterior	11	44,0
Permaneceu o mesmo em relação à avaliação anterior	5	20,0
Aumentou em relação à avaliação anterior	9	36,0
$\chi^2 (p)$	2,24 (0,32)	

Legenda: ** Percentual calculado no total de respostas válidas (isto é, excluindo-se os dados faltosos).

Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

Na análise da diferença entre a idade óssea e a idade cronológica nas duas avaliações, os resultados encontrados apontaram que a diferença em ambas as avaliações foi equivalente, não sendo considerada, portanto, estatisticamente significativa. Em ambas as situações, em média, elas foram positivas, sugerindo, dessa forma, que na maioria dos casos, a idade óssea era maior do que a idade cronológica. Estas informações estão pormenorizadas nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10: Avaliação da diferença entre a idade cronológica e a idade óssea na primeira e segunda avaliação

Diferenças calculadas	Média	Mediana	Máximo	Mínimo	W (p)
Diferença 1ª Avaliação	2,36	2a	8ª	-2ª	0,42 (0,67)
Diferença 2ª Avaliação	2,77	2a	9ª	-1a 3m	

Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

Tabela 11: Avaliação da frequência das diferenças obtidas entre a idade cronológica e a idade óssea na primeira e segunda avaliação

Diferenças obtidas entre a idade óssea e idade cronológica	Primeira avaliação (n=11)		Última avaliação (n=19)	
	F	%	F	%
9a	0	0,0	1	5,3
8a	1	9,1	0	0,0
7a	1	9,1	1	5,3
6a	1	9,1	3	15,8
4a	1	9,1	2	10,5
3a	1	9,1	1	5,3
2a	1	9,1	5	26,3
1a	1	9,1	1	5,3
0	1	9,1	2	10,5
-1a	1	9,1	2	10,5
-1a3m	0	0,0	1	5,3
-2a	2	18,2	0	0,0

Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

Em relação às medicações administradas no início do tratamento, sobre os glicocorticoides utilizados, foram observadas as respostas com os respectivos percentuais: prednisolona (47,5%), hidrocortisona (27,5%), acetato de cortisona (2,5%). Em 22,5% dos pacientes, esta informação não foi registrada no início do tratamento. De forma estatisticamente significativa, observou-se uma prevalência da prednisolona.

Sobre os mineralocorticoides utilizados, verificou-se por meio de um percentual significativo a administração da fludrocortisona, em 65,5% dos casos e em 34,4% dos casos, esta informação não foi registrada no início do tratamento (ver Tabela 12).

Tabela 12: Avaliação dos medicamentos administrados no início do tratamento

Variáveis	Subgrupos	F	%**
Glicocorticoides utilizados	Prednisolona	19*	47,5
	Hidrocortisona	11	27,5
	Acetato de cortisona	1	2,5
	Não foi registrado tratamento	9	22,5
	χ^2 (p)	23,50 (<0,001)	
Mineralocorticoides utilizados	Fludrocortisona	19*	65,5
	Não foi registrado tratamento	10	34,4
	χ^2 (p)	16,82 (<0,001)	

Legenda: *Percentual calculado no total de respostas válidas (isto é, excluindo-se os dados faltosos).Fonte: Elaborado pelos autores (2014).

5 DISCUSSÃO

A HCSR apresenta distribuição semelhante de indivíduos afetados em função do sexo, o que é esperado para um padrão de herança autossômica (RAMOS et al., 2007). Com efeito, na população estudada, não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo genético.

Quando comparado o sexo social e o sexo genético, foi observada discordância em apenas um paciente, sendo socialmente masculino e com cariótipo

46,XX. O grau de ambiguidade genital na HCSR, com espectro que varia desde discreta clitoromegalia até uma genitália francamente virilizada, dificulta, sem a triagem neonatal para a doença, a definição adequada do sexo social e civil, com consequências psicossociais importantes.

No que se refere à classificação clínica dos pacientes em Perdedores de Sal e Não Perdedores de Sal, foi percebida semelhança com a literatura. No estudo de PANG e CLARK, 1993, a forma Perdedora de Sal foi responsável por 67% dos casos e os Não Perdedores de Sal por 33%. O resultado na população estudada segue também outros ensaios sobre a distribuição das formas (SPEISER, WHITE, 2000; THERRELL, 2001).

5.1 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA AMOSTRA E AVALIAÇÃO DO HISTÓRICO FAMILIAR

A diversidade de distribuição geográfica da amostra, em número de 20 cidades, demonstra a abrangência da população atendida no HUAC e a dificuldade de acesso ao diagnóstico e tratamento de uma doença crônica, com deslocamento de até 340 km. Dessa forma, pode ser formulada a hipótese de que o número de pacientes com HCSR que recebe atendimento no HUAC corresponde apenas àqueles que conseguiram atendimento médico. Muitos pacientes Perdedores de Sal devem ter falecido antes desse acesso e os Não Perdedores de Sal podem ter permanecido sem diagnóstico.

Dentre as cidades, chama a atenção a elevada prevalência (1:2094 habitantes) verificada na cidade de Gado Bravo, com 4 casos para uma população de 8.376 habitantes (IBGE, 2010). A prevalência mundial estimada da forma clássica de HCSR é de 1:10000 (ORPHANET, 2012). Os estudos apontam que as prevalências variam de acordo com a etnia e a região geográfica. Nos EUA, é de 1:15.981, no Japão, 1:19.111 e na Europa, 1:14.970 (PANG,2003). Entretanto, é possível que existam outros casos correlatos, pois não há dados disponíveis da

procedência de pais e avós, os quais poderiam ser originários das proximidades daquela cidade.

A alteração transmitida na carga genética deste território pode determinar o espectro clínico dos pacientes dali oriundos. O aumento dos níveis de consanguinidade pode ser utilizado como um critério para identificação de comunidades com um risco elevado de doenças genéticas recessivas.

Em estudo realizado em 39 cidades do interior da Paraíba, encontrou-se taxa de deficiências múltiplas cerca de três vezes mais frequente em famílias de casais consanguíneos em comparação com os casais não consanguíneos, indicando uma contribuição de endogamia para o aumento da deficiência (WELLER et al., 2012).

Na população do presente estudo, a ocorrência de consanguinidade entre os pais foi de 15,8%. Tal dado é semelhante ao encontrado em um estudo realizado em Campinas que apresentava casos com a forma clássica de HCSR por deficiência de 21-hidroxilase, e observou uma frequência de consanguinidade de 10 famílias em 58 estudadas (17% de consanguinidade relatada pelos genitores) (BENTO et al., 2007).

No Brasil, a frequência total de casamentos consanguíneos é cerca de 15 vezes maior no Nordeste (9,00%) do que no Sul (0,62%) (FREIRE-MAIA, 1957, 1989; FONSECA, FREIRE-MAIA, 1970). WELLER et al. (2012) encontraram em Gado Bravo uma frequência de casamentos consanguíneos de 25,24%, o que justificaria portanto os altos índices de prevalência de HCSR nesta cidade.

A presença de outros casos no mesmo grupo familiar é comum em doenças monogênicas de herança autossômica recessiva, como a HCSR, sendo 25% o risco de recorrência na irmandade (MCKUSIK, 2007). Em 28,9% dos pacientes, havia registro de outros casos na família, dentre esses irmãos e primos. Entretanto, este valor pode estar superestimado se forem consideradas outras causas de desidratação neonatal.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DA FORMA CLÍNICA

Ao analisar as formas clínicas na distribuição total do sexo genético, encontramos 28,2% (n=11) de pacientes masculinos e 30,8% (n=12) femininos como Perdedores de Sal; e 20,5% (n=8) para cada um dos sexos na forma Não Perdedora de Sal, não existindo diferença estatística significativa entre os grupos. Embora esse dado seja o esperado para uma doença autossômica recessiva, há na literatura relato de um número menor de pacientes masculinos Perdedores de Sal devido a mortes não declaradas, geralmente por crise de desidratação (SPEISER, WHITE, 2000).

Infere-se que pela dificuldade do diagnóstico da HCSR em nosso meio, os pacientes com a forma Perdedora de Sal, tanto masculinos quanto femininos, podem ter ido a óbito por crises adrenais não diagnosticadas. Contudo, a presença da genitália ambígua nas meninas seria um sinal para suspeição precoce da doença, o que viabilizaria o diagnóstico, enquanto nos meninos a desidratação costuma ser o sinal mais precoce, dificultando o diagnóstico e contribuindo para aumento da mortalidade neonatal em pacientes com HCSR (SWERDLOW et al., 1998; JAASKELAINEN, VOUTILAINEN, 2000).

O grau de deficiência de aldosterona é o que vai diferenciar as formas clássicas da HCSR em Perdedora de Sal e Não Perdedora de Sal (MERKE, BORNSTEIN, 2005). Por isso, estas formas têm apresentações clínicas diferentes que vão repercutir em vários aspectos clínicos do paciente, sendo um deles a idade de diagnóstico. O diagnóstico da forma Perdedora de Sal é frequentemente realizado nas primeiras semanas de vida, enquanto que o da forma Não Perdedora é, em geral, mais tardio, especialmente no sexo masculino, quando aparecem os sinais de virilização, como pseudopuberdade precoce (RAMOS et al., 2007).

No presente estudo a idade de diagnóstico em pacientes Perdedores de Sal foi significativamente menor do que em pacientes Não Perdedores de Sal. Enquanto nos Perdedores de Sal, a mediana de idade foi 1 mês de vida, nos Não Perdedores a mediana foi de 2 anos e 8 meses. Esse dado foi concordante com estudos que mostram a idade à primeira avaliação (MANOLI et al., 2002; BHASKARAN et al., 2006).

A idade de diagnóstico pode exercer um grande impacto no prognóstico do paciente: quanto mais precoce, menor será a morbimortalidade dos pacientes

Perdedores de Sal e menores serão as implicações clínicas e psicossociais dos pacientes com HCSR.

5.3 DADOS CLÍNICOS INICIAIS

No tocante à queixa principal na primeira avaliação, percebe-se que houve predomínio de sintomas relacionados diretamente com a fisiopatologia típica da HCSR. Desidratação foi o mais citado, com frequência de 40%, justificado pelo fato da forma Perdedora de Sal ter sido a mais prevalente em outras pesquisas (PANG, CLARK, 1993; SPEISER, WHITE, 2000; THERRELL, 2001). A preocupação dos pais e profissionais de saúde pelo risco de óbito da criança espelha a importância deste dado. Outrossim, desidratação foi a única intercorrência neonatal observada em nossos pacientes.

A genitália ambígua/hipertrofia de clitóris, que é o sinal clínico mais marcante da HCSR nas meninas e a causa mais comum de genitália ambígua em lactentes 46,XX (MERKE, BORNSTEIN, 2005), foi a segunda queixa principal mais frequente no estudo. Ainda como queixa principal foram observadas pubarca precoce e puberdade precoce, que podem ser manifestações de complicação da forma clássica. Uma paciente teve como queixa principal a icterícia fisiológica do recém-nascido, sendo a genitália ambígua identificada apenas quando da realização do exame físico. Tal fato, ainda que isolado na amostra, alerta para a necessidade de um exame físico adequado do recém-nato de modo a impedir a perda deste momento-chave para o diagnóstico precoce da HCSR, que se reveste de especial importância nos estados em que o rastreamento da doença não faz parte da triagem neonatal.

5.4 TRIAGEM NEONATAL

O diagnóstico da forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase é facilitado pela possibilidade de se realizar a triagem neonatal pela dosagem da 17-OHP em papel de filtro (ALVES et al., 2006). Esta tem o benefício de oferecer o diagnóstico precoce da HCSR, evitando complicações precoces (crise adrenal, determinação errônea de sexo) e tardias (virilização, crescimento acelerado e obesidade) da doença. Em nosso estudo, a triagem neonatal para HCSR foi realizada em apenas 12,5% dos pacientes, o que pode ser atribuído à falta de acesso a esse serviço em nosso estado.

A Paraíba encontra-se ainda na fase II de implantação da triagem neonatal, com cobertura apenas para hipotireoidismo congênito, fenilcetonúria e hemoglobinopatias (BRASIL, 2002). Os níveis de 17-OHP podem estar elevados transitoriamente, principalmente em recém-nascidos prematuros e/ou de baixo peso, o que pode ser confundido com o diagnóstico de HCSR (OLGMÖLLER et al., 2003).

A triagem neonatal foi capaz de melhorar a detecção da forma Perdedora de Sal de HCSR, salvando vidas em ambos os sexos (PANG, 1988; THERREL 1998; GIDLOF 2013). No entanto, a triagem neonatal para HCSR ainda não faz parte da rotina de vários países, incluindo o Reino Unido (HAN et al., 2013).

5.5 COMPARAÇÃO ENTRE OS DADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS DO INÍCIO DO TRATAMENTO COM AQUELES OBTIDOS NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO

O 17-OHP apresenta valor primordialmente diagnóstico, não sendo o melhor parâmetro para seguimento terapêutico. Além disso, há variações conforme idade e sexo que devem ser consideradas (AUCHUS et al., 2010). No presente estudo foi encontrada redução dos níveis medianos do 17-OHP nos pacientes estudados na última avaliação em relação aos níveis no diagnóstico. Tal fato, contudo, não significa necessariamente um bom controle, podendo inclusive indicar o uso de doses excessivas de glicocorticoides (YOUNG; RIBEIRO; HUGHES, 1989; SILVA et al. 1997; DIMARTINO-NARDI et al.1986; BROOK et al. 1974).

Silva et al. (1997) encontraram velocidade de crescimento normal mesmo com 17-OHP excedendo sete vezes os valores de referência e, quando se buscou uma normalização do 17-OHP, houve diminuição significativa da velocidade de crescimento. Outros pesquisadores, todavia, consideram o controle laboratorial um dos objetivos do tratamento da HCSR, sendo a orientação geral voltada para um controle efetivo da androstenediona e não esperar supressão completa do 17-OHP (EUGSTER et al., 2001; CUNHA et al., 2004; SPEISER, 2001; MIGEON, WISNIEWSKI, 2001).

O acompanhamento clínico-laboratorial dos pacientes estudados deve ter sido prejudicado pelo difícil acesso ao serviço de referência para tratamento de HCSR, pois apenas 25% dos pacientes procediam de Campina Grande. Além disso, a aparente dificuldade econômica dos pacientes, aqui não quantificada, deve ter prejudicado a realização dos exames, não disponibilizados pelo SUS em Campina Grande e região.

Avaliando-se a posição no gráfico altura x idade, conforme distribuição nos percentis National Center of Health Statistics (NCHS), percebe-se que, em 44% dos pacientes, houve queda do percentil na última avaliação em relação à primeira. O tratamento em si é capaz de gerar perda do potencial de estatura e, mesmo após vários anos de experiência com essas medicações e com a eficácia em evitar os desfechos mais graves da doença (óbito, crise adrenal), persiste o desafio de atingir a altura final normal, além dos demais efeitos adversos associados (CLAYTON, 1986; RASAT, ESPINER, ABBOTT 1995; GUSSINYÉ et al., 1997; JÄÄSKELÄINEN e VOUTILAINEN, 1997; MUIRHEAD et al., 2002; VAN DER KAMP et al., 2002; EUGSTER et al., 2001; HARGITAI et al., 2001; BRUNELLI et al., 2003). A deficiência relativa de mineralocorticoide pode também ser responsável por impacto no crescimento nos dois primeiros anos de vida (HORNER, HINTZ e LUETSCHER, 1979; NEW et al., 1989; GUSSINYÉ et al., 1997).

A queda importante na curva do crescimento pode ser respaldada pela literatura, que evidencia que a maioria dos pacientes permanece aquém do seu potencial genético ao final do crescimento (VAN DER KAMP et al., 2002; EUGSTER et al., 2001; HARGITAI et al., 2001; CABRERA, VOGIATZI e NEW, 2001). Contudo, há prejuízo na análise desse dado em função da ausência do alvo parental dos doentes, impedindo avaliação adequada do crescimento.

No tratamento de crianças com HCSR, a ocorrência frequente de períodos de hiperandrogenismo pelo tratamento inadequado e hipercortisolismo iatrogênico ou ambos, concorrem para a baixa estatura na vida adulta (MERKE, CUTLER, 1997).

Os pacientes que apresentaram elevação do percentil em relação ao percentil inicial podem ter sofrido influência de fatores ambientais ou genéticos, como o elevado padrão genético parental. Outros fatores que também podem influenciar o crescimento e a altura final são: a idade de início da puberdade e o ganho puberal de altura, que tanto podem ser influenciados pelo tratamento como novamente pela genética parental (MIGEON, WISNIEWSKI, 2001). Porém, enquanto alguns autores associam a piora no crescimento ao uso de altas doses de glicocorticoides na infância e à forma mais grave da doença, outros não encontram tal associação (EUGSTER et al., 2001). Outrossim, o melhor glicocorticoide, a dose diária e o esquema de prescrição ainda continuam controversos (ESPE/ LWPES CAH WORKING GROUP, 2002).

A diferença entre a primeira idade óssea realizada e a idade cronológica correspondente, em maiores de 2 anos, apontou divergências que podem interferir na estatura final. Houve avanço médio da idade óssea em 2,36 anos, variando de 1 a 8 anos em relação à cronológica. De modo semelhante, na última avaliação, encontraram-se avanços de até 9 anos, sendo o mínimo de 1 ano e a média de 2,37 anos.

A variação em 1 ano para mais ou para menos da idade óssea em relação à cronológica está dentro dos limites da normalidade. Assim sendo, nota-se que 64% dos pacientes já apresentavam avanço de pelo menos 2 anos em relação à idade cronológica. Na última avaliação, este percentual se elevou para 73,6% dos pacientes.

O estado de hiperandrogenismo é responsável pela aceleração da maturação esquelética e fusão prematura das cartilagens de crescimento (RAMOS et al., 2007). Sem a realização do tratamento, esse impacto pode ser percebido precocemente, como ficou evidente já na primeira avaliação da idade óssea nos pacientes estudados. Além disso, percebe-se o aumento do número de pacientes com avanço na idade óssea da primeira para última avaliação, a despeito do tratamento, mostrando a dificuldade do controle ideal da HCSR.

Naqueles pacientes em que a idade óssea é menor que a cronológica, infere-se a influência de fatores genéticos ou tratamento adequado, não podendo ser excluída a presença de atraso constitucional do crescimento.

A idade óssea inicial e a idade do diagnóstico estão associadas, uma vez que, quanto maior a idade cronológica ao diagnóstico, maior será o avanço na idade óssea e ambas irão contribuir para a perda do potencial de crescimento. Nesse sentido, a triagem neonatal para HCSR poderá melhorar o prognóstico de estatura nos pacientes com a forma Virilizante Simples (VAN DER KAMP et al., 2002).

O aumento da frequência dos sinais de virilização/hiperandrogenismo na última avaliação em relação ao diagnóstico pode referir-se ao surgimento dos sinais de puberdade intrínsecos ao desenvolvimento normal, dependente do avanço da idade cronológica, ou ainda ser um sinal de descontrole terapêutico.

5.6 TRATAMENTO

Os esquemas terapêuticos utilizados no tratamento da HCSR não diferem em relação ao grau de supressão do eixo hipotálamo-hipofisário; porém, o mesmo não ocorre quanto aos efeitos colaterais, em especial sobre o crescimento estatural (RAMOS et al., 2007) . O tipo, a dose e o modo de administração do glicocorticoide, além de sua associação a mineralocorticoides, devem ser considerados na escolha de um tratamento de reposição a longo prazo, em especial na infância e na adolescência (SPEISER et al., 2000).

No que concerne às drogas usadas no início do tratamento, a maioria dos pacientes estudados fazia uso de prednisolona, seguido por hidrocortisona e acetato de cortisona.

O fato do acetato de hidrocortisona em apresentação oral ser obtida apenas através da manipulação e em comprimido facilita a ocorrência de falhas na administração e acarreta sub ou superdosagens, por estar mais susceptível a erros de manipulação e dosagem (CALDATO et al, 2004). A prednisolona possui apresentação oral disponível comercialmente em forma de solução, com custo

menor quando comparado à hidrocortisona formulada e tem demonstrado eficiência equivalente à hidrocortisona no tratamento da HCSR (CALDATO et al, 2004; PUNTHAKEE, 2003).

Pela longa experiência e segurança de uso, a cortisona e a hidrocortisona são consideradas o tratamento de escolha da HCSR (ESPE/ LWPES CAH WORKING GROUP, 2002; SPEISER, WHITE, 2000); contudo, estudo brasileiro verificou que a dose única diária da prednisolona é semelhante à hidrocortisona três vezes ao dia, no que diz respeito ao controle clínico e laboratorial do hiperandrogenismo (LEITE et al., 2008).

Diversos fatores interferem no tratamento e devem ser levados em conta na terapêutica da HCSR ao longo do seguimento: a dose ideal de glicocorticoide deve suprimir o excesso de androgênios adrenais sem causar prejuízo no crescimento; a boa aderência do paciente ao tratamento; e também a falta de um exame laboratorial adequado para ajuste fino da medicação (KORAH, 2007).

O controle terapêutico com a avaliação de 17-OHP e androstenediona é adotado, uma vez que os sinais clínicos não são evidentes em curto prazo de avaliação; entretanto, a interpretação do 17-OHP deve ser cuidadosa, uma vez que possui variação circadiana substancial e a tentativa de normalizar sua concentração pode induzir ao uso excessivo de glicocorticoide (HUGHES et al, 1985; BODE et al, 1999; WINTERER et al, 1985; FRISCH, 1981).

Leite et al (2008) quantificaram valores de 17-OHP e androstenediona em pacientes que utilizaram hidrocortisona e prednisolona, em sequência, e verificou que a 17-OHP permaneceu anormalmente elevada em ambos os tratamentos, sendo pouco maior no período em que se utilizou a prednisolona. Por outro lado, a androstenediona permaneceu adequada e de forma semelhante tanto para a prednisolona como para hidrocortisona, evidenciando-se como melhor parâmetro de seguimento terapêutico.

Desde o início da terapia com cortisona na década de 1950, a altura final normal tornou-se um importante parâmetro a ser atingido (EUGSTER et al., 2001). Apesar de muitos autores terem relatado baixa estatura final nos pacientes com HCSR, levando a recomendações de novas estratégias de tratamento (MERKE et al, 2000b), uma meta-análise sobre crescimento em HCSR mostrou que estaturas

compatíveis com o normal poderiam ser atingidas com o uso de terapias tradicionais, associadas ao diagnóstico precoce e à aderência ao tratamento (EUGSTER et al., 2001).

Vários autores já relatam que não há diferença significativa na altura final em relação ao sexo (EUGSTER et al., 2001; BRUNELLI et al. 2005). Em relação às variantes clínicas da doença, Lemos-Marini et al. (2005) encontraram tendência para melhor prognóstico de altura entre os Perdedores de Sal, o que pode ser justificado pelo diagnóstico e/ou terapia precoces, embora se possa considerar que o uso ampliado de mineralocorticoides nos pacientes Virilizante Simples possa levar a melhores resultados nesses casos (BALSAMO et al., 2003).

Houve registro de uso mineralocorticoide em 65,5% dos pacientes estudados, sendo verificado uso apenas de fludrocortisona. Sabendo que pacientes Não Perdedores de Sal também podem apresentar discreta diminuição da síntese de aldosterona (ROSLER, et al. 1977), o uso de fludrocortisona em todos os pacientes da forma clássica tem sido preconizado para melhora da altura final (MANOLI, et al., 2002; DiMARTINO-NARDI, et al., 1986; BALSAMO et al., 2003).

6 CONCLUSÃO

Verificou-se que a distribuição dos pacientes nas formas clínicas segue a tendência mundial, com predomínio da forma Perdedora de Sal. Não houve diferença significativa na divisão por sexo em ambas as classificações. A frequente recorrência nas famílias é esperada pela herança autossômica recessiva, contudo, pode ser agravada pela elevada consanguinidade, presente no grupo estudado, o que pode refletir a falta de acesso ao aconselhamento genético.

A identificação das cidades que possuem casos de HCSR e que têm Campina Grande como referência para atendimento médico é um dado que pode ser aplicado de modo a alertar pediatras e demais profissionais de saúde desses municípios e região para o diagnóstico de HCSR, por meio do reconhecimento dos sinais mais prevalentes da doença. Dessa forma, possibilita-se uma idade média de diagnóstico e tratamento mais precoces do que o constatado neste estudo, viabilizando a redução das complicações desses pacientes, como intercorrências neonatais, com destaque para desidratação e virilização precoce.

O resultado dessa pesquisa apontou ainda a baixa utilização da triagem neonatal para rastreio de HCSR e a necessidade de expansão dessa triagem pelo SUS no estado, com a inclusão da 17-OHP, sobretudo em cidades onde foi verificada elevada prevalência da doença. Esta é uma ferramenta simples que pode permitir a captação dos pacientes em momento oportuno, garantindo bom prognóstico.

O tratamento requer fino ajuste e está susceptível a estados de hipercortisolismo ou hiperandrogenismo, sendo ambos prejudiciais. A idade óssea e o acompanhamento do crescimento podem ser utilizados para auxiliar as dosagens hormonais no controle terapêutico ideal, de forma individualizada. Apesar do aparente prejuízo no ganho estatural, evidenciados indiretamente pela queda nos percentis no gráfico altura x idade e pelo avanço na idade óssea, não se pode inferir inadequação do tratamento instituído, estando este de acordo com o preconizado.

A HCSR é uma doença genética com importantes implicações biopsicossociais. A avaliação do perfil epidemiológico e clínico de pacientes

ofereceu evidências para melhoria da política pública de saúde que podem ser aplicadas na região.

REFERÊNCIAS

ALVES, CAD. BALESTERI-JÚNIOR, V. TORALLES, MBP. **Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita: considerações sobre a elevação transitória da 17-hidroxiprogesterona.** RBPS 2006; 19 (4). 203-208.

AUCHUS, RJ. et al. **Guidelines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperplasia: guidance from the cares foundation initiative.** Int J Pediatr Endocrinol. 2010;2010:275213.

BALSAMO, A. et al. **CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency.** J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5680-8.

BENTO, LR. et al. **Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase, forma clássica: estudo da frequência em famílias de indivíduos afetados.** Rev Paul Pediatr 2007;25(3):202-6.

BHASKARAN, S. et al. **Audit of care of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency in a referral hospital in South India.** Indian Pediatr, v.43, n.5, p.419-423, 2006.

BODE, HH. et al. **Home monitoring of 17-hydroxyprogesterone levels in congenital adrenal hyperplasia with filter paper blood samples.** J Pediatr 1999; 134:185-189.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE CNDS. **Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos.** Journal of the Electrochemical Society. 1996:24.

BRASIL. MINSTERIO DA SAUDE. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal.** Brasilia: Editora Ms, 2002. 89 p.

BROOK, CG. et al. **Experience with long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia.** J Pediatr 1974;85:12-9.

BRUNELLI, V. L. et al. **Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience.** J Pediatr Endocrinol Metab, v.16, Suppl. 2, p.277-283, 2003.

CABRERA, M. S.; VOGIATZI, M. G.; NEW, M. I. **Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia.** J Clin Endocrinol Metab, v.86, n.7, p.3070-3078, 2001.

CALDATO, MCF. FERNANDES, VT. KATER, CE. **One year clinical evaluation of single morning dose prednisolone therapy for 21-hydroxylase deficiency.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;48:705-12.

CARDOSO, Cláudia B.M.A. et al. **Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita: experiência do estado do Rio de Janeiro.** Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2005, vol.49, n.1, pp.

CHARMANDARI, E. et al. **Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.** J Endocrinol. 2001;169:65-70.

CLAYTON, GW. **Patterns of growth from birth to maturity in infants and children with congenital adrenal hyperplasia.** Acta Endocrinol, 1986; v.279, p.295-304.

CLAYTON, PE. et al. **Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society.** Horm Res 2002; 58: 188–95.

CUNHA, HM. et al. **Different states of clinical control are associated with changes in IGF-I and IGFBPs in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.** Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:94-101.

DENEUX, C. et al. **Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.** J Clin Endocrinol Metab 2001 86:207–213.

DiMARTINO-NARDI, J. et al. **The effect of treatment of final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH).** Acta Endocrinol Suppl (Copenh), v.279, p.305-314, 1986.

EUGSTER, EA. et al. **Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis.** J Pediatr, v.138, n.1, p.26-32, 2001.

FINKIELSTAIN, GP. et al. **Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia.** J Clin Endocrinol Metab, December 2012, 97(12):4429–4438.

FONSECA, LG. FREIRE-MAIA, N. **Further data on inbreeding levels in Brazilian populations.** Social Biol, 1970; 17:324–328.

FREIRE-MAIA, N. **Genetic effects in Brazilian populations due to consanguineous marriages.** Am J Med Genet, 1989; 35:115–117.

FREIRE-MAIA, N. **Inbreeding in Brazil.** Am J Hum Genet, 1957; 9:284–298.

FRISCH, H. et al. **Circadian patterns of plasma cortisol, 17-hydroxyprogesterone, and testosterone in congenital adrenal hyperplasia.** Arch Dis Child. 1981;56:208-13

GIDLOF, S. et al. **One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study.** Lancet Diabetes Endocrinol, 2013;1, 35–42.

GOMES, LG. et al. **Mineralocorticoid replacement during infancy for salt wasting congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.** CLINICS 2013;68(2):147-151.

GUSSINYE, M. et al. **Adult height, pattern of growth and pubertal development in patients with congenital adrenal hyperplasia, salt losing form.** Med Clin (Barc), v.108, n.3, p.87-90, 1997.

HAGENFELDT, K. et al. **Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy.** Eur J Endocrinol 2000;143: 667–71.

HAN, TS. et al. **Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive.** European Journal of Endocrinology, 2013, 168: 887–893.

HARGITAL, G. et al. **Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency.** Results of a multicenter study. *Horm Res*, v.55, n.4,p.161-171, 2001.

HINDE, FR. JOHNSTON, DI. **Hypoglycaemia during illness in children with congenital adrenal hyperplasia.** *BMJ (Clin Res Ed)* 1984; 289:1603–04.

HINES, M. BROOK, C. CONWAY, GS. **Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH).** *J Sex Res* 2004; 41: 75–81.

HORNER, J. M.; HINTZ, R. L.; LUETSCHER, J. A. **The role of renin and angiotensin in saltlosing, 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia.** *J Clin Endocrinol Metab*, v.48, n.5, p.776-783, 1979.

HUGHES, IA. et al. **Monitoring treatment in congenital adrenal hyperplasia. Use of serial measurements of 17OH-progesterone in plasma, capillary blood, and saliva.** *Ann N Y Acad Sci.* 1985;458:193-202.

INSTITUTE OF MEDICAL GENETICS IN CARDIFF 2008. **The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff.** Available at <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=CYP21A2>.

JAASKELAINEN, J. VOUTILAINEN, R. **Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life.** *Acta Paediatr* 2000; 89: 183–87.

JÄÄSKELÄINEN, J.; VOUTILAINEN, R. **Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height.** *Pediatr Res*, v.41, n.1, p.30-33, 1997.

JOINT LWPES/ESPE CAH WORKING GROUP. **Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the lawson wilkins pediatric endocrine society and the european society for paediatric endocrinology.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4048-53.

KNOWLES, RL. et al. **Late clinical presentation of congenital adrenal hyperplasia in older children: findings from national paediatric surveillance.** Arch Dis Child 2014;99: 30–34.

KOH, JW. et al. **Clinical features of congenital adrenal insufficiency including growth patterns and significance of acth stimulation test.** J Korean Med Sci 2013; 28: 1650-1656.

KOHARA, SK. **Avaliação do crescimento e estatura final de pacientes com hiperplasia congênita de supra-renal.** 2007. 96 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Endocrinologia Pediátrica, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

KRONE, N. et al. **Congenital adrenalhyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency.** ClinEndocrinol(Oxf) 2007 66:162–172

KRONE, N. et al. **Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensivegenotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany.** J ClinEndocrinolMetab 2000; 85: 1059–65.

LABARTA, JIA. DE ARRIBA, AM. FERRÁNDEZ, ÁL. **Hiperplasia suprarrenal congénita.** Protoc diagn ter pediatr. 2011;1:117-28.

LEITE, FM. et al. **Estudo comparativo do uso de prednisolona versus acetato de hidrocortisona no tratamento da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase forma clássica.** Arq Bras Endocrinol Metab 2008, vol.52, n.1, pp. 101-108.

LEMOS-MARINI, SHV. et al. **Hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21- hidroxilase: altura final de 27 pacientes com a forma clássica.** Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2005, vol.49, n.6, pp.

LEVINE, LS. et al. **Genetic mapping of the21-hydroxylase-deficiency gene within the HLA linkage group.** N Engl J Med 1978; 299: 911–15.

MACKINNON, J. GRANT, DB. **Hypoglycaemia in congenital adrenal hyperplasia.** Arch Dis Child 1977; 52: 591–93.

MANOLI, I. et al. **Early growth, pubertaldevelopment, body mass index and final height of patients withcongenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome.** ClinEndocrinol (Oxf) 2002; 57: 669–76.

MCKUSIK, VA. OMIM: **Onlinemendelianinheritance in man**. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=201910>.

MERKE, DP. BORNSTEIN, SR. **Congenital adrenal hyperplasia**. Lancet 2005; 365: 2125–36.

MERKE, DP. CUTLER, GJR. **New approaches to the treatment of congenital adrenal hyperplasia**. JAMA1997;277:1073-6.

MERKE, DP. et al. **Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia**. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:441-5.

MERKE, DP. et al. **Adrenomedullarydysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylasedeficiency**. N Engl J Med 2000a; 343: 1362–68.

MERKE, DP. et al. **Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia**. J Clin Endocrinol Metab 2000b;85:1114-20.

MIGEON, CJ. WISNIEWSKI, AB. **Congenital adrenal hyperplasia owing to 21- hydroxylase defi ciency. Growth, development and therapeutic considerations**. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:193-206.

MUIRHEAD, S.; SELLERS, E. A.; GUYDA, H.; CANADIAN PEDIATRIC ENDOCRINE GROUP. **Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia**. J Pediatr, v.141, n.2, p.247-252, 2002.

MUTHUSAMY, K. et al. **Adult Height in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Metaanalysis**. J Clin Endocrinol Metab, September 2010, 95(9):4161–4172.

NEW, MI. et al. **Growthand final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency**. J Endocrinol Invest 1989;12(8Suppl. 3):91-5.

NSIS 2009 **National Newborn Screening Information System**. Available at <http://www2.uthscsa.edu/nnsis>.

OELKERS, WK. **Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure.** Steroids 1996;61:166-71.

OLGMÖLLER, B. et al. **Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value.** J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(12):5790-4.

ORPHANET. Juliane Leger. Inserm (Ed.). **Congenital adrenal hyperplasia. 2012.** Disponível em: <<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>>. Acesso em: 13 maio 2014.

PANG S, CLARK, A. **Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder.** Screening 1993; 2: 105–39.

PANG, S. **Congenital adrenal hyperplasia.** Endocrinol Metab Clin North Am 1997;26:853-91.

PANG, S. et al. **A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska.** J Clin Endocrinol Metab 1982; 55: 413–20.

PANG, S. **International Newborn Screening Collaborative Study on 21-hydroxylase deficiency.** Pediatric Research 2003; 53 155A–156A.

PANG, SY. et al. **Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.** Pediatrics, 1988; 81, 866–874.

PINCOCK, S. **World Medical Association delays decision on Helsinki declaration.** BMJ British Medical Journal. 2003;327(7416):642.

PUNTHAKEE, Z. LEGAULT, L. POLYCHRONAKOS, C. **Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: A re-evaluation of relative potency.** J Pediatr. 2003;143:402-5.

RAMOS, CCA. et al. **Avaliação do crescimento, do controle laboratorial e da corticoterapia em um grupo de pacientes com a forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase.** Rev Paul Pediatr 2007;25(4):317-23.

RASAT, R.; ESPINER, E. A.; ABBOTT, G. D. **Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens.** N Z Med J, 1995; v.108, n.1005, p.311- 314.

REINER, WG. GEARHART, JP. **Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal ectopy assigned to female sex at birth.** N Engl J Med 2004; 350: 333–41.

ROSLER, A. et al. **The interrelationship of sodium balance, plasma renin activity and ACTH in congenital adrenal hyperplasia.** J Clin Endocrinol Metab 1977;45:500-12.

SILVA, IN. et al. **Randomized controlled trial growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia.** Arch Dis Child 1997;77: 214-8.

SILVEIRA, EL. et al. **The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred: an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás.** J Pediatr Endocrinol Metab. 2008;21(5):455-60.

SOLIMAN, AT. et al. **Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog.** Metabolism 1997; 46: 513–17.

SPEISER, PW. **Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency.** Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:31-59.

SPEISER, PW. et al. **Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** J Clin Endocrinol Metab, September 2010, 95(9):4133–4160.

SPEISER, PW. WHITE, PC. **Congenital adrenal hyperplasia.** N Engl J Med 2003;349:776-88.

SPEISER, PW. WHITE, PC. **Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.** Endocr Rev 2000;21:245-91.

SWERDLOW, AJ. et al. **Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study.** J Pediatr 1998; 133: 516–20.

THERRELL BL. **Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia.** EndocrinolMetabClin North Am 2001; 30: 15–30.

THERRELL, B. L. Jr. **Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21- hydroxylase- deficient congenital adrenal hyperplasia.** Pediatrics, 1998; 101, 583–590.

VAN DER KAMP, HJ. et al. **Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients.** Arch Dis Child, v.87, n.2, p.139-144, 2002.

WELLER, M. et al. **Consanguineous Unions and the Burden of Disability: A Population-Based Study in Communities of Northeastern Brazil.** Am. J. Hum. Biol, 2012; 00:000–000.

WINTERER, J. et al. **Effect of hydrocortisone, dose schedule on adrenal steroid secretion in congenital adrenal hyperplasia.** Ann N Y Acad Sci. 1985;458:182-92.

YOUNG, MC. RIBEIRO, J. HUGHES, IA. **Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia.** Arch Dis Child 1989;64:1554-8.

ZIPF, WB. BACON, GE. KELCH, RP. **Hormonal and clinical responses to prednisone treatment in adolescents with congenital adrenal hyperplasia.** Horm Res. 1980;12:206-17.

APÊNDICE A**Avaliação do perfil clínico-epidemiológico de pacientes com hiperplasia congênita de suprarrenal****FORMULÁRIO****I. Dados Gerais**

1. Nome: _____
2. Nº do prontuário: _____
3. Data de nascimento: _____
4. Procedência: _____
5. Sexo do paciente
 - a. Genético: Masculino () Feminino ()
 - b. Social: Masculino () Feminino ()

II. História familiar

1. Casos relatados na família? SIM () NÃO () Quantos? _____
2. Grau de parentesco: Irmão/a () Primo/a () Outro () qual? _____
3. Existe consanguinidade entre os pais? SIM () NÃO ()

III. Dados Clínicos Iniciais

1. Queixa principal: _____
2. Idade do diagnóstico: _____
3. Classificação: Perdedor de Sal () Não Perdedor de Sal ()
4. Realizou teste do pezinho: SIM () NÃO ()
5. Intercorrência neonatal? SIM () NÃO () Se sim, qual? _____

IV. Dados clínicos no início do tratamento

1. Idade cronológica no início do tratamento: _____
2. Níveis de 17-OH progesterona: _____
3. Posição no gráfico altura x idade: Percentil _____
4. Idade óssea/ Idade cronológica do exame _____ / _____
5. Sinais de virilização/hiperandrogenismo? SIM () NÃO () Se sim, quais?
 Aumento de pênis ou testículo () Aumento do timbre da voz () Adrenarca ()
 Hirsurtismo () Acne () Pubarca ()
 Clitoromegalia/Ambiguidade genital ()
6. Glicocorticoide utilizado: _____
7. Mineralocorticoide utilizado: _____

V. Dados clínicos na última avaliação

1. Tempo de tratamento: _____
2. Níveis de 17-OH progesterona: _____
3. Níveis de Androstenediona: _____
4. Posição no gráfico altura x idade: Percentil _____
5. Idade óssea/ Idade cronológica do exame: _____ / _____
6. Sinais de Virilização/puberdade? SIM () NÃO () Se sim, quais?
 Aumento de pênis ou testículo () Aumento do timbre da voz () Adrenarca ()
 Hirsurtismo () Acne () Menarca () Pubarca ()
 Clitoromegalia/Ambiguidade genital ().