

200207095

**PATRÍCIA OLIVEIRA DE ALMEIDA FREIRE**

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

**HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRA-RENAIS POR  
DEFICIÊNCIA CLÁSSICA DA 21-HIDROXILASE:  
ESTUDO TRANSVERSAL DOS FATORES ENVOLVIDOS NA  
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA AREAL EM 45 CASOS.**

Este exemplar corresponde a versão final do exemplar da Dissertação de Mestrado apresentada à 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 Pediatria.

Campinas, 27 de setembro de 2001.

  
Prof. Dr. Gil Guerra Júnior

**CAMPINAS**

**2001**

**PATRÍCIA OLIVEIRA DE ALMEIDA FREIRE**

***HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRA-RENAIS POR  
DEFICIÊNCIA CLÁSSICA DA 21-HIDROXILASE:  
ESTUDO TRANSVERSAL DOS FATORES ENVOLVIDOS NA  
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA AREAL EM 45 CASOS.***

*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  
Pediatria.*

**ORIENTADOR: PROF. DR. GIL GUERRA JÚNIOR**

**CAMPINAS**

**2001**

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	T/ UNICAMP
	F883h
V.	
T.	47730
Pr.º	837/02
C	
D	X
PREC.º	R\$ 11,00
DATA	08-02-02
N.º CPD	

CM00162965-2

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

F883h Freire, Patrícia Oliveira de Almeida  
Hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência clássica da 21-hidroxilase: Estudo transversal dos fatores envolvidos na densidade mineral óssea areal em 45 casos / Patrícia Oliveira de Almeida Freire. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : Gil Guerra Júnior  
Tese ( Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Osteoporose. 2. Densitometria. 3. Glicocorticóides. 4. Andrógenos. I. Gil Guerra Júnior. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

---

**Banca Examinadora da Tese de MESTRADO**

---

---

**Orientador:**

**Prof. Dr. Gil Guerra Júnior**

---

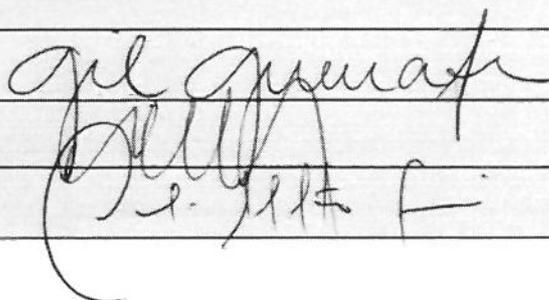
---

**Membros:**

**1. Prof. Dr. Gil Guerra Júnior**

**3. Prof. Dr. André Moreno Morcillo**

**2. Prof. Dr. Carlos Alberto Longui**



Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data: 2001**

---

## **DEDICATÓRIA**

*À Deus, pelo dom da vida.*

*Ao Alzirton, pelo amor e paciência em todos os momentos da nossa vida.*

*À minha mãe, Berenice e ao meu pai, Almeida por tudo o que eu sou.*

*Ao meu irmão Adriano, com carinho.*

## *AGRADECIMENTOS*

---

Ao Prof. Dr. Gil Guerra Júnior, pela amizade, pelo incentivo e competente orientação deste trabalho.

À Profa. Sofia Helena Valente de Lemos Marini, fundamental para a realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Andréa Trevas Maciel Guerra, minha primeira orientadora e incentivadora.

À Profa. Dra. Maria Tereza Matias Baptista, por suas valiosas opiniões.

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo, pela conferência das idades ósseas e por estar sempre presente quando precisei.

À Silvia Regina Reis Del Santo, amiga e irmã de coração, pela acolhida sempre que foi necessária.

À amiga Carla Campos Muniz Medeiros, pelo apoio nesta caminhada.

À Simone Cristina Ferreira, secretária da Subcomissão de Pós-Graduação em Pediatria, pela ajuda em todos as fases do trabalho.

À Comissão de Pesquisa – Estatística – FCM – UNICAMP, pela paciência e empenho na realização da análise estatística.

Ao Serviço de Arquivos Médicos – SAME, pela cooperação na coleta dos dados.

Ao Marcelo José Oliveira de Albuquerque, pelo importante apoio durante a revisão e digitação dos dados.

Aos pacientes do Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da FCM-UNICAMP, sem os quais este trabalho não seria possível.

---

	<b>PÁG.</b>
<b>RESUMO</b> .....	<i>xii</i>
<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	14
1.1. Fisiologia das supra-renais.....	15
1.2. Hiperplasia Congênita das Supra-Renais (HCSR) .....	18
1.2.1. HCSR por deficiência da CYP21A2 .....	21
1.2.2. Crescimento e HCSR por deficiência da CYP21A2 .....	23
1.3. Glicocorticóides e massa óssea .....	27
<b>Objetivos</b> .....	31
<b>2. CASUÍSTICA</b> .....	32
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	34
<b>4. RESULTADOS</b> .....	39
4.1. Dados em relação ao diagnóstico da HCSR.....	40
4.2. Dados em relação à consulta mais próxima da densitometria óssea.....	40
4.3. Dados da densidade mineral óssea (DMO).....	41
4.4. Análise comparativa das variáveis em relação à DMO para idade cronológica.....	42
4.5. Análise comparativa das variáveis em relação à DMO para idade altura.....	46
4.6. Análise comparativa das variáveis em relação à DMO para idade óssea.....	47
4.7. Análise de regressão: efeito das variáveis sobre o z score da DMO de L2 a L4 em relação à idade cronológica.....	49

<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>50</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>57</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>59</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>61</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>69</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

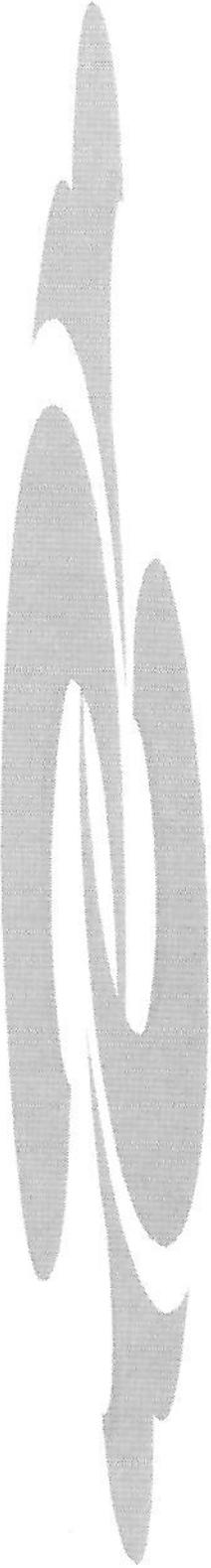
---

ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
COMPOSTO S	11-desoxicortisol
CRH	hormônio liberador de corticotrofina
DEXA	dupla emissão com fonte de Raio-X
DHEA	Deidroepiandrosterona
DMO	densidade mineral óssea
DOC	desoxicorticosterona
HCSR	hiperplasia congênita das supra-renais
IA	idade altura
IC	idade cronológica
IMC	índice de massa corporal
IO	idade óssea
PMO	pico de massa óssea
PS	perdedor de sal
SDHEA	sulfato de deidroepiandrosterona
SNC	sistema nervoso central
StAR	proteína reguladora da esteroidogênese aguda supra-renal
VS	virilizante simples
3- $\beta$ -HSD	3-beta-hidroxiesteróide desidrogenase
17-OH-PREG	17-hidroxipregnenolona
17-OH-PROG	17-hidroxiprogesterona
$\Delta$ 4-ANDRO	delta-4-androstenediona

		<b>PÁG.</b>
<b>Tabela 1:</b>	Dados clínicos e laboratoriais para o diagnóstico diferencial das formas clássicas de HCSR.....	20
<b>Tabela 2:</b>	Sexo em relação aos grupos de z score da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	42
<b>Tabela 3:</b>	z score do peso na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z score da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	43
<b>Tabela 4:</b>	z score do IMC na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z score da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	43
<b>Tabela 5:</b>	z score da estatura na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z score da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	43
<b>Tabela 6:</b>	Diferença entre idade óssea e idade cronológica em anos na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z score da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	44
<b>Tabela 7:</b>	Grupos da diferença entre idade óssea e idade cronológica em relação aos grupos de z score da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	44

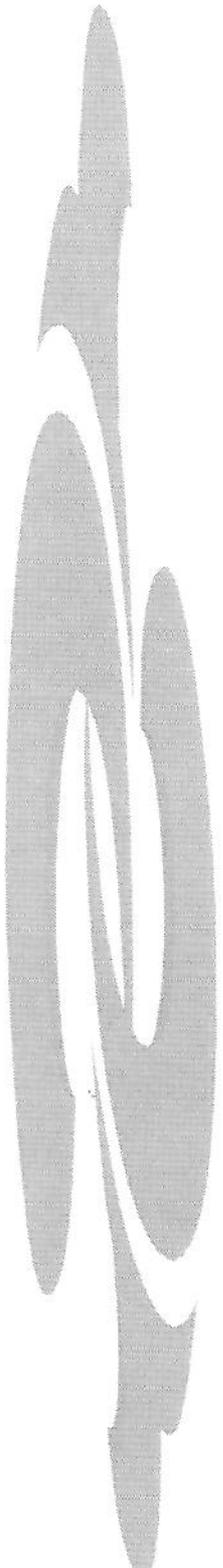
<b>Tabela 8:</b>	Idade óssea em anos na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	45
<b>Tabela 9:</b>	Tempo de tratamento em anos na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	45
<b>Tabela 10:</b>	Idade em anos na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	45
<b>Tabela 11:</b>	z escore do peso na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade altura de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	46
<b>Tabela 12:</b>	z escore do IMC na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade altura de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	47
<b>Tabela 13:</b>	Diferença entre idade óssea e idade cronológica em anos na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade óssea de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	48
<b>Tabela 14:</b>	Grupos da diferença entre idade óssea e idade cronológica em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade óssea de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.....	48

	<i>PÁG.</i>
<b>Figura 1:</b> Retrocontrole do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renais em situação fisiológica e em caso de hiperplasia congênita das supra-renais.....	16
<b>Figura 2:</b> Esteroidogênese supra-renal.....	17
<b>Figura 3:</b> Mecanismos envolvidos na osteopenia induzida pelos glicocorticóides.....	30



## ***RESUMO***

**JUSTIFICATIVA:** A Hiperplasia Congênita das Supra-Renais (HCSR) devido a deficiência clássica da 21-hidroxilase (CYP21A2) caracteriza-se por baixa produção de glicocorticóides acompanhada ou não de insuficiência mineralocorticóide e excesso de andrógenos adrenais. Tão logo é feito o diagnóstico é imprescindível o uso de glicocorticóides de forma substitutiva. A ação antagônica dos glicocorticóides e dos andrógenos sobre a aquisição da massa óssea justifica o estudo da densidade mineral óssea (DMO) dos pacientes com HCSR CYP21A2. **OBJETIVOS:** Avaliar a DMO em pacientes com HCSR CYP21A2 e procurar determinar os fatores clínicos e laboratoriais envolvidos na mineralização óssea destes pacientes. **CASUÍSTICA E METODOLOGIA:** Foram avaliados 45 pacientes com diagnóstico de HCSR CYP21A2, confirmado por estudo molecular, em acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da UNICAMP, sendo 28F:17M, 23 perdedores de sal e 22 com a forma virilizante simples, com idade média de 9,9 anos (variando de 5,1 a 16,3 anos) na época da realização da densitometria óssea. Foi utilizado o método de DEXA com cálculo do z escore areal da DMO em L2-L4. As variáveis analisadas em relação às DMO para idade cronológica (DMO/IC), idade altura (DMO/IA) e idade óssea (DMO/IO) foram o sexo, o tipo de HCSR, o peso (em kg e z escore), a estatura (em cm e z escore), o índice de massa corporal (IMC em kg/m<sup>2</sup> e z escore), o desenvolvimento puberal, a idade ao diagnóstico e na realização da densitometria óssea, a idade óssea, o tempo de tratamento, a dose média e o tipo de glicocorticóide utilizado, e os níveis de 17-OH-progesterona 12 e 36 meses antes da realização da densitometria. Na análise estatística utilizou-se dos testes de Fisher, Wilcoxon e Kruskal-Wallis, com  $\alpha = 0,05$ . **RESULTADOS:** A DMO/IC foi significativamente menor no sexo feminino e nos pacientes com maior tempo de tratamento. Houve uma associação positiva com os z escores do peso e do IMC, e a idade óssea avançada. Quando analisou-se o z escore areal da DMO/IA, encontrou-se valores significativamente maiores quanto maior o z escore do peso e do IMC. Em relação à DMO/IO, observou-se valores significativamente maiores no grupo em que a IO era mais próxima da IC. A DMO/IO foi significativamente menor quando calculada em relação às idades altura e cronológica. **CONCLUSÃO:** Na HCSR CYP21A2, a DMO areal em relação às IC e IA pode estar superestimada, sendo importante a avaliação pela IO; nesses pacientes o peso, o IMC e a IO foram as variáveis que mais influenciaram na determinação da massa óssea.



## ***1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS***

## 1.1. FISIOLOGIA DAS SUPRA-RENAIS

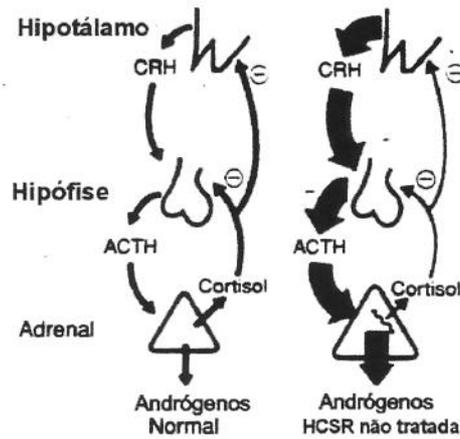
As glândulas adrenais ou supra-renais são assim denominadas por localizarem-se sobre o pólo superior dos rins. Pesam cerca de 4 gramas e compõem-se de duas partes distintas, a medula e o córtex (GUYTON & HALL, 1996).

A medula supra-renal, corresponde a 20% da glândula, está relacionada funcionalmente com o sistema nervoso simpático, sendo responsável pela secreção de dois hormônios, a epinefrina e a norepinefrina (GUYTON & HALL, 1996).

O córtex supra-renal sintetiza um grupo de hormônios, os corticosteróides, a partir do colesterol, e subdivide-se em três camadas, a glomerular, que está localizada na região subcapsular, uma intermediária, denominada fasciculada, e uma mais interna, a reticular, justaposta à medula supra-renal (GUYTON & HALL, 1996).

Mais de trinta hormônios esteróides são produzidos pelo córtex supra-renal, porém os de maior importância são os mineralocorticóides pela camada glomerular (representados principalmente pela aldosterona), que agem na regulação da retenção de sódio pelo rim, os glicocorticóides pelas camadas fasciculada e reticular (representados principalmente pelo cortisol), com ação principal sobre o metabolismo dos carboidratos, e os hormônios sexuais androgênicos, pelas camadas fasciculada e reticular (representados principalmente pela deidroepiandrosterona (DHEA) (GUYTON & HALL, 1996).

O retrocontrole do eixo hipotálamo-hipófise-córtex supra-renal é realizado de acordo com a concentração sérica do cortisol. O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) secretado pela hipófise anterior age sobre as células das camadas fasciculada e reticular, promovendo a conversão do colesterol em pregnenolona. O controle de sua secreção, da variação que sofre durante o dia e diante do *stress* é realizado pelo sistema nervoso central (SNC) por meio do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) (NEW & SPEISER, 1989) (Figura 1).

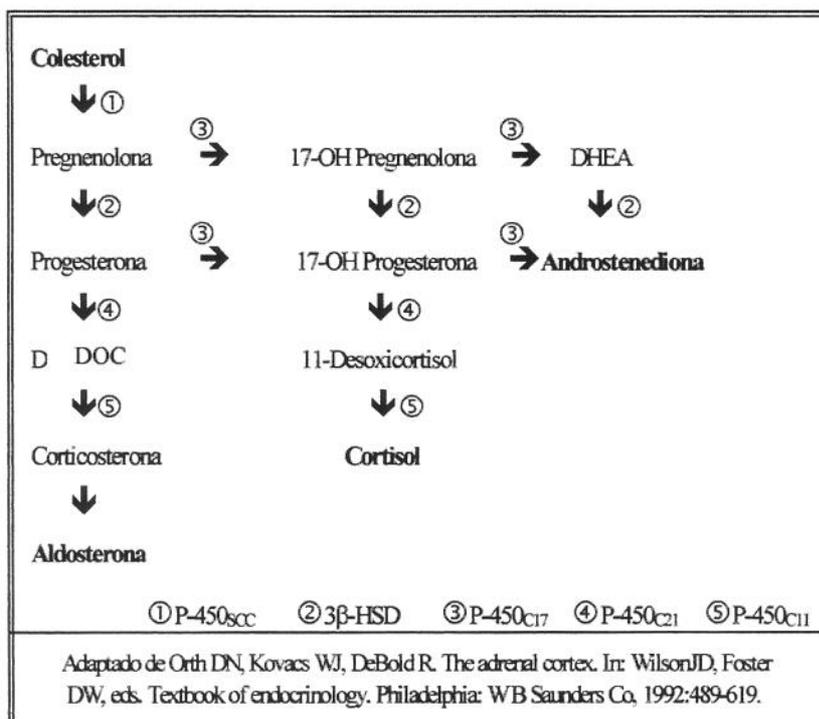


**Figura 1:** Retrocontrole do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renais em situação fisiológica e em caso de hiperplasia congênita das supra-renais (MERKE & CUTLER , 1997).

Qualquer situação que provoque uma diminuição da produção de cortisol acarretará imediatamente em incremento das concentrações séricas de ACTH e CRH. Nos casos de hipercortisolismo o inverso ocorrerá.

A regulação da secreção de aldosterona está na dependência do sistema renina-angiotensina e, de uma forma mais direta, do aumento das concentrações de potássio, sofrendo também a interferência das concentrações séricas de sódio e de ACTH. A depleção corporal de sódio, a diminuição da pressão arterial renal e a perda aguda de volume intravascular estimulam o aparelho justaglomerular a produzir renina que estimula a produção de angiotensina I pelo fígado, a qual imediatamente é convertida em angiotensina II, um potente ativador das células da camada glomerular das supra-renais (GUYTON & HALL, 1996).

A esteroidogênese supra-renal (Figura 2) inicia-se pela ação do ACTH, que se liga a receptores existentes na membrana celular estimulando a produção do AMP cíclico, que aumenta a síntese de enzimas que catalisam a transformação do colesterol em pregnenolona (GUYTON & HALL, 1996).



**Figura 2:** Esteroidogênese supra-renal normal

Para a produção dos mineralocorticóides é necessária a conversão da pregnenolona, um delta 5-esteróide, em progesterona, um delta 4-esteróide. A seguir, ocorre uma hidroxilação da progesterona na posição do carbono 21, obtendo-se a desoxicorticosterona (DOC), que possui capacidade retentora de sal 50 vezes menor que a aldosterona. Com outra hidroxilação, agora na posição do carbono 11, forma-se a corticosterona. Com a adição de um grupo aldeído na posição do carbono 18 ocorre a síntese da aldosterona (ORTH, KOVACS, DEBOLD, 1992).

Para a produção dos glicocorticóides e andrógenos há a necessidade da hidroxilação do carbono 17. Assim são obtidas a 17 hidroxipregnenolona (17-OH-PREG) e a 17 hidroxiprogesterona (17-OH-PROG), respectivamente a partir da pregnenolona e da progesterona. De maneira similar à via mineralocorticóide, a 17-OH-PREG é convertida em 17-OH-PROG. Esta, quando hidroxilada na posição 21, dá origem ao 11-desoxicortisol (COMPOSTO S), e a hidroxilação do carbono 11 deste composto dá origem ao cortisol, que responde por 95% da atividade glicocorticóide (ORTH *et al.*, 1992; GUYTON & HALL, 1996).

Para a síntese dos andrógenos há a necessidade da transformação dos elementos com 21 carbonos para 19. A partir da 17-OH-PREG é produzida a DHEA, um andrógeno fraco, que pode ser sulfatado em sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA). A DHEA transforma-se em delta-4-androstenediona ( $\Delta$ 4-ANDRO), com ação androgênica mais acentuada. Somente em situações especiais o córtex supra-renal segue além deste passo. Nessas ocasiões, há uma redução na posição 17 da  $\Delta$ 4-ANDRO pela enzima 17-cetoreductase originando a testosterona, que em alguns casos pode ser ainda convertida em estradiol, no córtex supra-renal, pela aromatase (ORTH *et al.*, 1992).

Cada um desses passos descritos da esteroidogênese é catalisado por uma enzima. A maioria dessas enzimas são membros da família do citocromo P450, que têm capacidade oxidativa e possuem um grupo heme em sua composição. Há quatro tipos de P450 para produção de esteróides. Dois deles são mitocondriais, o P450<sub>scc</sub> responsável pela conversão do colesterol em pregnenolona, e o P450<sub>c11</sub> envolvido nas conversões da DOC em corticosterona e desta em aldosterona, e do COMPOSTO S em cortisol. Os outros dois tipos estão localizados no retículo endoplasmático, o P450<sub>c17</sub> responsável pelas conversões de pregnenolona e progesterona em 17-OH-PREG e 17-OH-PROG, respectivamente, e dessas em DHEA e  $\Delta$ 4-ANDRO, e o P450<sub>c21</sub> responsável pelas conversões de progesterona em DOC e de 17-OH-PROG em COMPOSTO S. A 3- $\beta$ -OH-esteróide desidrogenase (3- $\beta$ -HSD) não pertence a esse grupo de enzimas (ORTH *et al.*, 1992).

## 1.2. HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRA-RENAIS

A Hiperplasia Congênita das Supra-Renais (HCSR) pode ser definida como um erro inato do metabolismo dos esteróides, no qual, por uma deficiência enzimática, a síntese do cortisol está prejudicada. Em alguns casos, a deficiência enzimática pode comprometer também a síntese da aldosterona e dos andrógenos supra-renais (KLINGENSMITH *et al.*, 1977; ORTH *et al.*, 1992; MERKE & CUTLER, 1997). São doenças de herança autossômica recessiva e, portanto, com risco de recorrência de 25% na irmandade.

As baixas concentrações de cortisol provocam o aumento da secreção de ACTH, devido ao sistema de retrocontrole, o qual estimula cronicamente as supra-renais (Figura 1), acarretando uma hiperplasia funcional das glândulas e um grande acúmulo dos hormônios anteriores ao bloqueio enzimático (Figura 2). Portanto, o quadro clínico relaciona-se tanto aos hormônios em excesso (pré-bloqueio) quanto aos deficientes (pós-bloqueio) (ORTH *et al.*, 1992).

As formas clínicas podem ser divididas de acordo com a gravidade da deficiência enzimática e com a época de seu aparecimento em *forma clássica*, que se manifesta já ao nascimento e com importante deficiência enzimática e a *forma não clássica*, de aparecimento na infância, puberdade ou vida adulta ou sem manifestação clínica, com deficiência enzimática menor; sendo esta última denominada *forma críptica* (ORTH *et al.*, 1992).

Com relação ao tipo de manifestação clínica, as formas clássicas apresentam-se com ambigüidade genital no sexo masculino e/ou feminino, e podem ser subdivididas em *perdedores de sal* (PS) ou *não perdedores de sal*, *hipertensivas*, *virilizantes* ou *feminizantes* (Tabela 1) (MILLER, 1994). Já as formas não clássicas apresentam expressão clínica variável, de acordo com a época de aparecimento de um ou mais dos seguintes sinais clínicos, como avanço da velocidade de crescimento e da maturação esquelética, hirsutismo ou pubarca precoce, clitoromegalia ou crescimento peniano sem aumento testicular correspondente, e acne na infância; irregularidade menstrual, hirsutismo e acne acentuada na puberdade; e irregularidade menstrual e infertilidade na vida adulta (MILLER, 1994).

São cinco as deficiências enzimáticas que podem causar HCSR em sua forma clássica: a P450scc (CYP11A1), a 3- $\beta$ -HSD, a P450c17 (CYP17), a P450c21 (CYP21A2) e a P450c11 (CYP11B1). Os quadros clínico e laboratorial destas deficiências enzimáticas estão resumidos na Tabela 1. Apenas as deficiências 3- $\beta$ -HSD, CYP21A2 e CYP11B1 podem manifestar-se como formas não clássicas tendo o seu diagnóstico laboratorial somente realizado pelo teste de estímulo agudo com ACTH exógeno, com as dosagens de pregnenolona e DHEA para deficiência da 3- $\beta$ -HSD, de 17-OH-PROG para deficiência da CYP21A2, e de COMPOSTO S para deficiência da CYP11B1 (NEW *et al.*, 1983 ; NEW & SPEISER, 1989).

A deficiência da enzima CYP11A1, responsável pela conversão do colesterol em pregnenolona, ocasiona a forma mais rara e grave de HCSR, descrita por PRADER & SIEBENMANN (*apud* KLINGENSMITH *et al.*, 1977) e conhecida como hiperplasia adrenal lipóide. Recentemente comprovou-se que os pacientes com quadro clínico e laboratorial desta deficiência enzimática não apresentam alteração molecular no respectivo gene (DI GEORGE & LEVINE, 1996).

Em todos, porém, há uma mutação do gene para a proteína reguladora da esteroidogênese aguda supra-renal (StAR) (DI GEORGE & LEVINE, 1996). Conclui-se, então, que o defeito primário desta doença está no gene da StAR (TEE *et al.*, 1995 ; BOSE *et al.*, 1996) sendo que a perda subsequente da esteroidogênese é dependente do dano celular provocado pelo depósito de ésteres de colesterol no córtex supra-renal (BOSE *et al.*, 1996).

**Tabela 1:** Dados clínicos e laboratoriais para o diagnóstico diferencial das formas clássicas de HCSR.

Deficiência	Gene	Ambigüidade genital	Virilização pós-natal	Hipertensão	Perda de sal
CYP11A1	8p11.2	+ (M)	-	-	+
3-β-HSD	1p13.1	+ (M e F)	+	-	-/+
CYP17	10q24.3	+ (M)	-	+	-
CYP21A2	6p21.3	+ (F)	+	-	- / +
CYP11B1	8q21	+ (F)	+	- / +	-

+ = presente    - = ausente    (F) = sexo feminino acometido    (M) = sexo masculino acometido

### 1.2.1. HCSR por deficiência da CYP21A2

Mais de 90% dos casos da forma clássica da HCSR são devidos a deficiência da enzima 21-hidroxilase (MILLER & LEVINE, 1987 ; WHITE, NEW, DUPONT, 1987; NEW & SPEISER, 1989; ORTH *et al.*, 1992; MILLER, 1994; MERKE & CUTLER, 1997). A incidência da forma clássica é, em média, de 1:10.000 nascidos vivos, variando entre 1:5.000 e 1:15.000 em população caucasóide e de 1:300 e 1:700 entre os esquimós Yupik do Alaska (PANG *et al.*, 1988) com base em estudos de triagem neonatal. A forma não clássica em determinados grupos étnicos da população caucasóide demonstra uma alta incidência, especialmente entre os judeus e árabes. Entre judeus Ashkenasi a frequência é de 1:27, entre espanhóis 1:53, entre italianos 1:333, e entre brancos não judeus 1:1000. Portanto, a HCSR por deficiência da CYP21A2, principalmente a forma não clássica, está entre as doenças hereditárias de maior incidência na população caucasóide.

Na forma clássica, a deficiência glicocorticóide pode manifestar-se precocemente, já nos primeiros dias de vida, por hipoglicemia. A deficiência mineralocorticóide geralmente é de aparecimento mais tardio, por volta da segunda semana de vida, com quadro de baixo ganho ponderal, vômitos, desidratação hiponatrêmica e hipercalêmica e choque hipovolêmico. Os pacientes podem também apresentar hiperpigmentação genital, areolar, gengival e palmo-plantar devido ao excesso de ACTH (MILLER, 1994).

Nos recém-nascidos do sexo feminino, o excesso androgênico manifesta-se por diversos graus de ambigüidade genital externa, desde uma simples clitoromegalia até uma genitália indistinguível da masculina, exceto pela ausência de gônadas palpáveis. A genitália interna é feminina, com útero, trompas, ovários e os dois terços superiores da vagina normais (MILLER, 1994).

Entretanto, os recém-nascidos do sexo masculino usualmente apresentam genitália externa normal ou pênis pouco aumentado de comprimento. Seu diagnóstico é mais tardio ou não suspeitado, especialmente nos perdedores de sal, com óbito antes do aparecimento da evidente virilização pós-natal (MILLER, 1994 ; GASPARINI *et al.*, 1997). A gravidade da deficiência enzimática determina a variabilidade fenotípica (MERKE & CUTLER, 1997).

Quando não tratados adequadamente, ambos os sexos apresentarão virilização pós-natal progressiva, com avanço da velocidade de crescimento e da maturação esquelética, aumento do clitóris ou do pênis sem aumento testicular, pubarca, hirsutismo, acne, engrossamento da voz, hipertrofia muscular e irritabilidade, ou seja, presença de sintomas e sinais compatíveis com uma pseudopuberdade precoce (MERKE & CUTLER, 1997).

Nas formas clássicas, cerca de  $\frac{2}{3}$  a  $\frac{3}{4}$  dos casos apresentam algum grau de perda salina sendo conhecidos como PS. Os casos que apresentam somente manifestação androgênica são chamados de virilizantes simples (VS). Entretanto, segundo alguns autores, todos os casos de HCSR por deficiência clássica da CYP21A2 são potencialmente PS, podendo apresentar uma crise de perda salina em algum momento da vida, especialmente em situações de *stress* grave. Portanto, quando existe elevação dos níveis de renina plasmática, mesmo sem sinais clínicos evidentes de distúrbios hidro-eletrolíticos, a reposição com mineralocorticóides está indicada (JANSEN, WIT, VAN DEN BRANDE, 1981; MILLER, 1994).

O diagnóstico laboratorial da forma clássica baseia-se no aumento acentuado das concentrações séricas basais de 17-OH-PROG e menos intenso da  $\Delta$ 4-ANDRO, além da progesterona, DHEA, testosterona e ACTH, com baixas concentrações de COMPOSTO S. Os PS apresentam ainda hiponatremia com hipercalemia, acidose metabólica e aumento da atividade da renina plasmática, com baixas concentrações séricas de aldosterona (NEW *et al.*, 1983; MILLER, 1994).

Havendo alterações na genitália externa (virilização das meninas afetadas), torna-se necessária intervenção cirúrgica, com clitoroplastia e introitoplastia geralmente nos primeiros 12 a 18 meses de vida, tentando minimizar problemas psicossociais que a doença poderá trazer ao indivíduo, além de possibilitar uma vida sexual normal (MIGEON & DONOHOUE, 1991).

O tratamento da HCSR, iniciado ao nascimento ou até mesmo na vida intrauterina (GIRGIS & WINTER, 1997), baseia-se na substituição do(s) hormônio(s) em falta, em especial o cortisol, diminuindo dessa forma a secreção de ACTH e a sua estimulação exagerada sobre o córtex supra-renal (NEW *et al.*, 1983 ; MILLER, 1994).

O início adequado do tratamento visa ainda a diminuição da secreção dos andrógenos supra-renais, interrompendo a progressão dos sinais de virilização (DI MARTINO-NARDI *et al.*, 1986), permitindo a instalação normal da puberdade (KLINGENSMITH *et al.*, 1977).

### **1.2.2.Crescimento e hcsr por deficiência da CYP21A2**

Desde que WILKINS *et al.* (*apud* KLINGENSMITH *et al.*, 1977) e BARTTER, FORBES, LEAF (*apud* KLINGENSMITH *et al.*, 1977) utilizaram pela primeira vez a terapia de reposição com acetato de cortisona, observou-se uma diminuição progressiva do número de óbitos que ocorria na infância, como consequência das crises de perda de sal (KLINGENSMITH *et al.*, 1977). Com a sobrevivência a longo prazo dos afetados por HCSR tornou-se possível a melhoria do potencial de crescimento, e uma altura final favorável transformou-se num dos principais objetivos do tratamento (JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN, 1997; EUGSTER *et al.*, 2001), independentemente do esquema terapêutico utilizado (WINTERER *et al.*, 1985).

A altura final de um indivíduo é alcançada por meio de um processo contínuo de crescimento, que se desenvolve durante a infância e a puberdade até a vida adulta. Sua avaliação é importante, podendo ser utilizada como um dos indicadores do estado de saúde da população (GUSSINYÉ *et al.*, 1997a). Na atualidade, a altura é um parâmetro que pode influenciar a vida do indivíduo de inúmeras formas, até mesmo no convívio social e oportunidades de trabalho.

Diversos fatores parecem interferir no alcance desta meta, entre eles a idade ao diagnóstico e/ou início do tratamento, o controle laboratorial a longo prazo e a utilização por tempo prolongado de doses inadequadas de glicocorticóides em relação às necessidades habituais (GUSSINYÉ *et al.*, 1997a; ERCAN *et al.*, 2000; EUGSTER *et al.*, 2001; SCHWARTZ, 2001).

BROOK *et al.* (1974) relataram uma melhor média do z escore de altura de pacientes adultos com HCSR tratados precocemente no início da infância quando comparados a pacientes não tratados. KLINGENSMITH *et al.* (1977) também observaram uma significativa melhora na média da altura final de pacientes tratados antes de um ano de idade em comparação a não tratados, o mesmo sendo observado nos estudos de ERCAN *et al.* (2000) e SCHWARTZ (2001). Em uma revisão recente com meta-análise, EUGSTER *et al.* (2001) verificaram que os pacientes com diagnóstico efetuado antes de 1 ano de idade parecem alcançar alturas finais melhores em relação àqueles diagnosticados após 1 ano de idade, corroborando os dados dos demais pesquisadores.

A terapêutica contínua com mineralocorticoide, o 9- $\alpha$ -fludrocortisona, na dose de 0,05 a 0,2 mg/dia em pacientes com concentrações elevadas de renina plasmática é reconhecida como um importante fator para a aquisição de um crescimento normal (YOUNG, RIBEIRO, HUGHES, 1989 ; YU & GRANT, 1995). Contudo, SILVA *et al.* (1997) não demonstraram, no que diz respeito àqueles sem evidência clínica de perda salina, qualquer diferença na velocidade de crescimento ou no controle laboratorial a longo prazo.

Vários estudos, entre eles os de DI MARTINO-NARDI *et al.* (1986), YOUNG & HUGHES (1990) e SILVA *et al.* (1997), mostram que a supressão completa ou mesmo a normalização das concentrações séricas de 17-OH-PROG e dos andrógenos não deve ser utilizada como objetivo do tratamento, pois na verdade pode indicar o uso excessivo de glicocorticóides, conseqüentemente, prejuízo na velocidade de crescimento.

Mesmo com valores de 17-OH-PROG excedendo sete vezes os de referência, SILVA *et al.* (1997) obtiveram velocidade de crescimento normal. No entanto, quando buscou-se a normalização da 17-OH-PROG piores velocidades de crescimento foram encontradas.

O tratamento convencional de reposição com glicocorticóides possui dois extremos que devem ser evitados. Um deles é o não tratamento ou uso de baixas doses, com conseqüente estado de hiperandrogenismo, responsável pela aceleração da maturação esquelética e fusão prematura das cartilagens de crescimento (JÄÄSKELÄINEN &

VOUTILAINEN, 1997; KLEEREKOPER, SCHIEBINGER, GUTAI, 1997; MERKE & CUTLER, 1997). Por outro lado, o uso de doses supra-fisiológicas, quer durante a manutenção, quer durante as intercorrências clínicas, especialmente nos primeiros dois anos de vida, resulta num hipercortisolismo iatrogênico que compromete o crescimento, sem recuperação futura, pela interferência na secreção do hormônio de crescimento e também por ação direta sobre a cartilagem epifisária (YU & GRANT, 1995 ; GIRGIS & WINTER, 1997; JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN, 1997 ; MERKE & CUTLER, 1997), o que corroborou os dados observados por KNORR & HINRICHSEN DE LIENAU (1988) e por YOUNG *et al.* (1989).

Os diversos esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento da HCSR não diferem em relação ao grau de supressão supra-renal. Entretanto, o mesmo não ocorre quanto aos efeitos colaterais sobre a inibição do crescimento (WINTERER *et al.*, 1985). O tipo de glicocorticóide, a dose, o modo de administração e o tempo de tratamento devem ser considerados na escolha de um tratamento de reposição a longo prazo na infância e adolescência (HUGHES, 1987).

Inicialmente, doses elevadas de hidrocortisona, maiores que 25 mg/m<sup>2</sup>/dia, especialmente durante o primeiro ano de vida, eram utilizadas visando alcançar uma rápida supressão da produção de andrógenos supra-renais. No entanto, estudos posteriores mostraram que houve uma redução da velocidade de crescimento, sem recuperação do crescimento após a diminuição subsequente da dose (YOUNG & HUGHES, 1990; GIRGIS & WINTER, 1997 ; GUSSINYÉ *et al.*, 1997a ; JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN, 1997). Posteriormente, optou-se por doses de 20 a 25 mg/m<sup>2</sup>/dia de acetato de hidrocortisona com melhora evidente da velocidade de crescimento, sem avanço significativo da idade óssea (JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN, 1997).

A demonstração da taxa de secreção fisiológica de cortisol por volta de 7mg/m<sup>2</sup>/dia, metade da dose previamente estimada, contribuiu para a indicação de uso de doses ainda menores (LINDER *et al.*, 1990). Deve-se enfatizar que a absorção intestinal de glicocorticóides é de aproximadamente apenas 60% da dose oral administrada. GASPARINI *et al.* (1997) sugeriram que doses entre 13,5 e 17,8 mg/m<sup>2</sup>/dia durante o 1º ano de vida são capazes de assegurar um crescimento normal e maturação óssea regular. O

uso de doses entre 10 e 15 mg/m<sup>2</sup>/dia mantêm a velocidade de crescimento normal, porém ainda com pequeno comprometimento da altura final, provavelmente como resultado da hipercortisolemia pós-absortiva transitória diária durante a infância precoce (GIRGIS & WINTER, 1997).

A hidrocortisona e a cortisona sob a forma de acetato, apesar da necessidade de administração a cada 8 horas, são os glicocorticóides de escolha para o tratamento das formas clássicas na infância, pela menor ação supressiva sobre o crescimento (GASPARINI *et al.*, 1997) e por tornarem possível pequenas alterações nas doses diárias de acordo com o crescimento e controle laboratorial (MILLER, 1994).

Em situações de *stress* como traumas, cirurgias, intercorrências infecciosas e vacinações, pela impossibilidade de um aumento fisiológico na secreção de cortisol, torna-se necessário o incremento nas doses de reposição com glicocorticóides. Em geral, estas elevações correspondem ao dobro da dose, podendo variar do triplo até dez vezes a dose habitual nos casos cirúrgicos. Como é difícil estabelecer a dose apropriada, geralmente utiliza-se doses excessivas expondo os pacientes aos efeitos adversos dos glicocorticóides. Esta tática a curto prazo é segura, porém pode mais adiante retardar o crescimento (MILLER, 1994).

Na forma não clássica, o tratamento de reposição com hidrocortisona ou acetato de hidrocortisona faz-se necessário apenas nos casos sintomáticos. Esquemas terapêuticos semelhantes aos da forma clássica podem ser utilizados, porém com doses muito menores.

LINDER, FEUILLAN, CHROUSOS (1989) verificaram que, mesmo em dias alternados, doses fisiológicas de prednisona conseguem manter o crescimento normal, sem sinais de excesso de glicocorticóides ou andrógenos e com desenvolvimento puberal normal, apesar das concentrações séricas elevadas de ACTH e 17-OH-PROG, o que sugere a existência de uma regulação diferente entre as zonas reticular e fasciculada do córtex supra-renal ou a presença de um hormônio estimulador de andrógenos adrenais, diferente do ACTH, afetado pelos glicocorticóides exógenos.

O índice de massa corporal (IMC) durante a infância parece também correlacionar-se com a estatura final. KNORR & HINRICHSEN DE LIENAU (1988) observaram que a obesidade induzida por doses excessivas de glicocorticóides associa-se com perda do potencial genético de crescimento. YU & GRANT (1995) confirmaram a observação sem definir, no entanto, a relação causal.

Apesar de um tratamento hormonal de reposição adequado na HCSR, alguma perda estatural final parece ser inevitável. No entanto, o diagnóstico precoce, bem como uma adequada aderência ao tratamento clínico, podem conferir algumas vantagens em relação a uma altura final satisfatória (KLINGENSMITH *et al.*, 1977; JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN, 1997 ; EUGSTER *et al.*, 2001).

A velocidade de crescimento normal juntamente com o avanço normal da maturação esquelética parecem ser os melhores índices para o acompanhamento a longo prazo da terapêutica de substituição glicocorticóide na HCSR visando uma altura final adequada (APPAN, HINDMARSH, BROOK, 1989; YOUNG *et al.*, 1989; JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN, 1997).

### **1.3. GLICOCORTICÓIDES E MASSA ÓSSEA**

Paralelamente ao crescimento físico ocorre o ganho de massa óssea, caracterizado como um processo dinâmico, sendo a infância e a adolescência épocas de especial interesse, pois nelas ocorrem o maior acúmulo, até o alcance do pico de massa óssea (PMO) (DEL RIO *et al.*, 1994; CARRASCOSA *et al.*, 1995; MOLGAARD, THOMSEN, MICHAELSEN, 1998).

O conhecimento dos fatores que influenciam a aquisição do PMO é, portanto, de fundamental importância para a prevenção da osteoporose e para um melhor controle do risco de fraturas na vida adulta (GILSANZ, 1998 ; SOYKA, FAIRFIELD, KLIBANSKI, 2000).

O PMO é resultado da interação de vários fatores alguns não modificáveis ou endógenos como sexo, raça e herança genética e outros passíveis de modificações ou exógenos como composição corporal (peso, estatura e massa muscular), ação hormonal e aspectos ambientais, dentre estes nutrição, atividade física e uso de medicamentos (McCORMICK *et al.*, 1991; DEL RIO *et al.*, 1994 ; LU *et al.*, 1994; CARRASCOSA *et al.*, 1995 ; SOYKA *et al.*, 2000). A herança é considerada o fator de maior valor preditivo (RUBIN *et al.*, 1993); entretanto, os outros fatores podem determinar se o potencial genético para o PMO será alcançado (BOUILLON & PRODONOVA, 2000).

São bem conhecidos os períodos de maior acréscimo de massa óssea, os primeiros 3 anos de vida, a transição entre os estádios III e IV de Tanner e entre o estádio IV e a vida adulta (DE SCHEPPER *et al.*, 1991 ; DEL RIO *et al.*, 1994 ; CARRASCOSA *et al.*, 1995). Entretanto, não existe consenso sobre a idade de ocorrência do PMO (GLASTRE *et al.*, 1990 ; DE SCHEPPER *et al.*, 1991 ; RUBIN *et al.*, 1993 ; LU *et al.*, 1994 ; SOYKA *et al.*, 2000). Sabe-se que a técnica utilizada para a avaliação da massa óssea e o local do esqueleto analisado podem determinar diferentes épocas de PMO (BOUILLON & PRODONOVA, 2000 ; SOYKA *et al.*, 2000).

Segundo CARRASCOSA *et al.* (1995), o conteúdo mineral ósseo aumenta de forma linear e progressiva da infância à vida adulta em ambos sexos até os 10 anos. A partir daí até os 12 anos, as meninas superam os meninos, provavelmente em consequência do desencadeamento mais cedo da puberdade. Entretanto, na vida adulta os meninos superam as meninas (RUBIN *et al.*, 1993 ; LU *et al.*, 1994 ; CARRASCOSA *et al.*, 1995).

Estudos densitométricos da coluna lombar têm mostrado que idade, peso, estatura, estádio puberal, superfície corporal, massa muscular, área corporal óssea e outras variáveis de crescimento estão correlacionadas com as variáveis de massa óssea (GILSANZ *et al.*, 1988; GLASTRE *et al.*, 1990; DE SCHEPPER *et al.*, 1991; LU *et al.*, 1994; MOLGAARD *et al.*, 1998).

A massa óssea vertebral na raça negra é superior à branca a partir dos 5 anos de idade (McCORMICK *et al.*, 1991) pois a reabsorção óssea, não se sabe por qual mecanismo, ocorre mais lentamente (WEINSTEIN & BELL, 1988). Entretanto, de acordo com a técnica de estudo utilizada, obteve-se resultados diferentes (GILSANZ *et al.*, 1991; SOUTHARD, MORRIS, MAHAN, 1991).

A aceleração do ganho de massa óssea, na adolescência, está intimamente relacionada ao estirão de crescimento puberal, à elevação dos esteróides sexuais e das concentrações séricas de GH/IGF-1 (LU *et al.*, 1994 ; SOYKA *et al.*, 2000).

Vários genes, entre eles o do colágeno tipo 1 alfa 1 (COL1A1), o IGF-1, dos receptores de vitamina D, estrógeno e andrógeno, e o *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPRA  $\gamma$ ), estão envolvidos com a determinação do PMO, e a partir de mutações sofridas o metabolismo mineral pode estar comprometido (BOUILLON & PRODONOVA, 2000 ; SOYKA *et al.*, 2000).

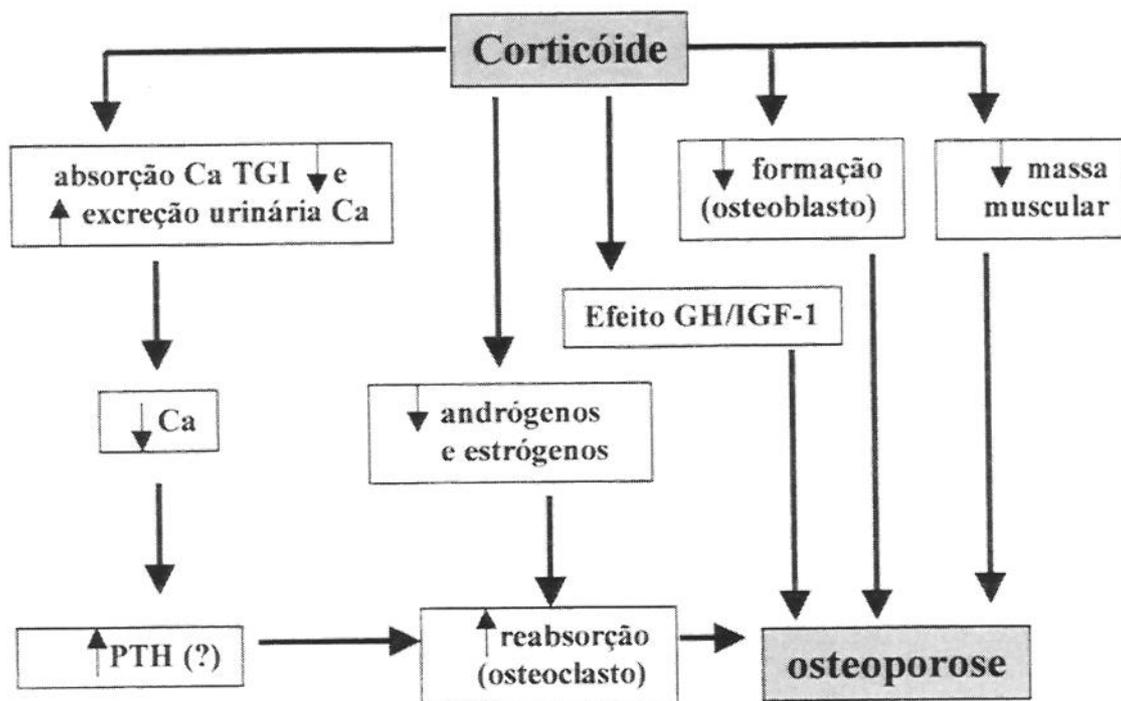
O aporte inadequado de cálcio, fósforo e outros micronutrientes também interferem na secreção de IGF-1, esteróides sexuais e gonadotrofinas hipofisárias alterando o metabolismo mineral ósseo (CARRASCOSA *et al.*, 1995 ; SOYKA *et al.*, 2000).

A intensidade, o tipo e a duração da atividade física correlacionam-se de forma positiva ou negativa com a densidade mineral óssea (DMO) (LANE & LUKERT, 1998; SOYKA *et al.*, 2000). Sabe-se que, durante a adolescência, o excesso de exercícios pode levar ao atraso puberal, à amenorréia e à diminuição na DMO (CARRASCOSA *et al.*, 1995; SOYKA *et al.*, 2000).

Uma das complicações induzidas pela terapia com glicocorticóides é a perda de massa óssea, a qual ocorre principalmente nos primeiros seis meses após o início do tratamento (SAMBROOK *et al.*, 1993 ; LANE & LUKERT, 1998 ; SOYKA *et al.*, 2000), mantendo-se em menor intensidade após este período, porém de forma constante (LANE & LUKERT, 1998). O osso trabecular e a borda cortical do corpo vertebral são os locais mais susceptíveis aos efeitos dos glicocorticóides. Os fatores envolvidos nessa perda óssea ainda não estão totalmente caracterizados, porém, sabe-se que a idade, o IMC, a duração e a dose de glicocorticóide utilizada já foram implicados (LANE & LUKERT, 1998 ; SOYKA *et al.*, 2000).

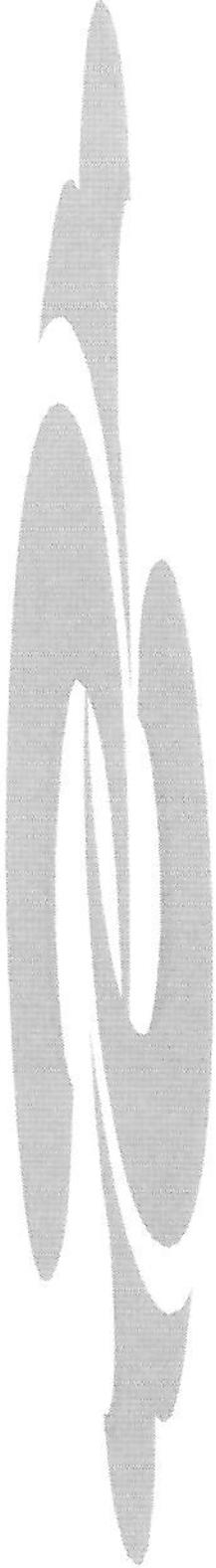
A osteopenia induzida pelos glicocorticóides é resultado do desequilíbrio na homeostase do cálcio, causado por diversos fatores, como a inibição na formação óssea, o aumento da reabsorção óssea, as alterações na função gonadal, a diminuição da massa muscular e da síntese e/ou ação dos fatores de crescimento com efeito anabólico (Figura 3) (SAMBROOK *et al.*, 1993 ; LANE & LUKERT, 1998 ; SOYKA *et al.*, 2000).

O comprometimento da formação óssea é o mecanismo principal da osteopenia glicocorticóide induzida e acontece devido à inibição da síntese de osteoblastos e indiretamente pela estimulação dos osteoclastos. Pode também ocorrer um aumento da reabsorção óssea devido à diminuição da absorção de cálcio pelo duodeno e ao aumento da excreção renal de cálcio, com hiperparatireoidismo secundário (SAMBROOK *et al.*, 1993; LANE & LUKERT, 1998 ; SOYKA *et al.*, 2000). De maneira indireta, os glicocorticóides interferem na função gonadal, por inibição da secreção de gonadotrofinas hipofisárias e de esteróides sexuais e por efeito direto sobre as gônadas. Ainda, promovem modificações no eixo GH/IGF-1 com inibição da síntese e/ou da ação dos mesmos, além de diminuição da força e da massa muscular com desencadeamento de uma miopatia que contribue para a desmineralização óssea (LANE & LUKERT, 1998 ; SOYKA *et al.*, 2000).



**Figura 3:** Mecanismos envolvidos na osteopenia induzida pelos glicocorticóides (SEGAL & LANE, 1997).

Devido à necessidade do uso crônico de glicocorticóides, como tratamento substitutivo para os portadores de HCSR, desde o diagnóstico e por sua influência sobre a massa óssea, os **objetivos** deste estudo foram determinar os valores de DMO em relação às idades cronológica (IC), altura (IA) e óssea (IO) nos pacientes com a forma clássica de HCSR por deficiência da enzima 21-hidroxilase, e verificar a correlação destas variáveis com o sexo, a idade ao diagnóstico, a forma clínica de apresentação da HCSR, o tratamento de reposição realizado, o desenvolvimento puberal, a idade óssea e o controle clínico e laboratorial a longo prazo.

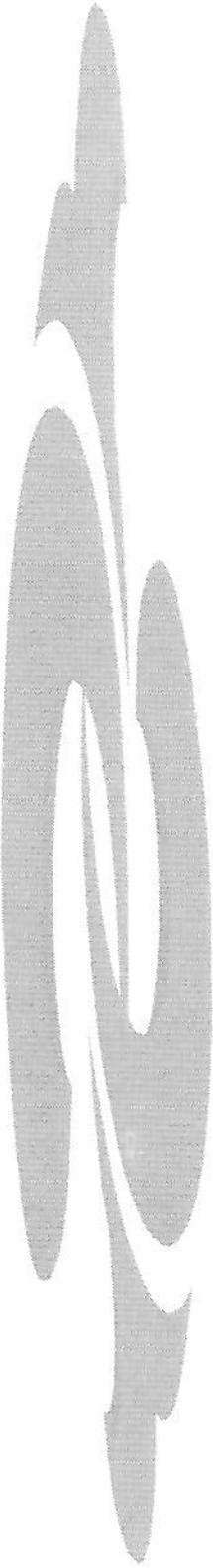


## ***2. CASUÍSTICA***

Foram avaliados 45 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial da forma clássica de HCSR por deficiência da enzima 21-hidroxilase, com confirmação deste diagnóstico pelo estudo das alterações moleculares no gene CYP21 (Anexo 1), acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) até o ano de 2000.

A coleta e análise dos dados foi realizada pela autora durante o período de março de 2000 a junho de 2001.

Do ponto de vista ético, cada paciente foi identificado por um número, preservando a privacidade, conforme as normas da Declaração de Helsinki.



### ***3. METODOLOGIA***

Para a coleta dos dados foi elaborada pela autora uma ficha padronizada e preenchida utilizando-se dados dos prontuários do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HC - UNICAMP. Esta ficha continha as seguintes informações: sexo, data de nascimento, data da 1ª consulta, dados antropométricos (peso e estatura), manifestações clínicas e achados laboratoriais na 1ª consulta, idade ao diagnóstico, classificação da puberdade, tipo e dose de glicocorticóide utilizado, exames laboratoriais de seguimento, IO e resultado da DMO (Anexo 2).

**Identificação** - Anotada por um número para garantir a privacidade do paciente.

**Data de nascimento** - Para cálculo da idade em anos.

**Sexo** - Se masculino ou feminino, em todos os casos houve semelhança entre os sexos social e genético.

**Tipo de HCSR** - Foram divididos em dois grupos: PS aqueles com manifestações clínicas de ambigüidade genital em recém-nascidos do sexo feminino com ou sem sinais de virilização precoce no sexo masculino e acompanhados de crises de perda salina e/ou alterações eletrolíticas com atividade plasmática da renina elevada, e VS aqueles que não apresentam deficiência clínica na produção de mineralocorticóides.

**Idade ao diagnóstico** - Foram subdivididos em dois grupos, correspondendo àqueles com idade menor ou igual a 18 meses e os maiores de 18 meses.

**Peso na 1ª consulta** - Aferido em kilogramas (kg) e utilizado para o cálculo do z escore do peso pelo programa SISCREs (MORCILLO, MARINI, GUIMAREY, 1998), que utiliza os dados da curva do NCHS (1977).

**Estatura na 1ª consulta** - Aferido em centímetros (cm) e utilizado para o cálculo do z escore da estatura pelo programa SISCREs (MORCILLO *et al.*, 1998), que utiliza os dados da curva do NCHS (1977).

**Dados antropométricos subseqüentes** - Foram analisados peso e estatura da consulta mais próxima ao dia da realização da densitometria óssea, com uma diferença não superior a 4 meses, para o cálculo dos z escores do peso e da estatura pelos mesmos programas acima citados. Foi também calculado o IMC, a partir da fórmula peso/altura<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) e utilizado para a obtenção do z escore do IMC de acordo com os dados de FRISANCHO (1993).

**Classificação puberal** - Foram classificados de acordo com os critérios de MARSHALL & TANNER (1969 e 1970), na consulta mais próxima da realização da densitometria, e divididos em 3 grupos: pré-púbere, puberdade em desenvolvimento (até estadio de Tanner grau III) e completa (estadio de Tanner grau IV ou mais e/ou menarca nas meninas).

**Tempo de tratamento** - Expresso em anos, decorridos a partir da data do início do tratamento até a última consulta avaliada na coleta de dados.

**Dose e tipo de glicocorticóide** - Foram anotados o tipo e a dose utilizada em mg/m<sup>2</sup>/dia descritas nas consultas dos últimos 36 meses que antecederam a realização da densitometria óssea. Foram também analisados separadamente os valores médios dos últimos 12 meses que antecederam à realização da densitometria óssea. Quanto ao tipo de glicocorticóide foram divididos em 3 grupos correspondendo aos pacientes que utilizavam dexametasona, prednisona ou hidrocortisona. Adotou-se como normatização a conversão de todas as doses de glicocorticóide utilizadas para hidrocortisona.

**Exames laboratoriais no seguimento** - Foram anotados os resultados de 17-OH-PROG,  $\Delta$ 4-ANDRO, renina, Na e K presentes nos prontuários para definição do tipo de HCSR e os valores de 17-OH-PROG dos últimos 36 meses antes da realização da densitometria óssea para o cálculo da média de 17-OH-PROG neste período. Foram também analisados separadamente os valores médios dos últimos 12 meses que antecederam a realização da densitometria óssea.

Os resultados de 17-OH-PROG foram classificados em 4 grupos: todos os exames normais,  $\frac{3}{4}$  dos exames normais,  $\frac{3}{4}$  dos exames alterados ou todos os exames alterados.

**Idade óssea** - Foi realizada a análise das IO anuais de cada paciente pelo autora, através do método de TW2-20 ossos (TANNER *et al.*, 1983) e conferida pelo Prof. Dr. André Moreno Morcillo. Os resultados das IO foram divididos em 3 grupos: normal, atrasado e avançado, de acordo com os valores publicados por TANNER *et al.* (1983). Foi considerado grupo normal aquele com IO entre -2 DP e +2 DP, atrasado o que apresentou valores < -2 DP, e avançado o com valores > + 2DP.

**Densitometria Óssea** - Foi realizada com a utilização do aparelho de dupla emissão com fonte de Raio X (DEXA - *Dual Energy X-Ray Absorptiometry*) disponível comercialmente (modelo DPX, Lunar Radiation Corporation, Madison, Wisconsin, software pediátrico versão 3.8), sendo obtido o conteúdo mineral ósseo e expresso em gramas (g) e a DMO expressa em gramas por centímetro quadrado ( $g/cm^2$ ), sendo a região analisada os corpos vertebrais de L2 a L4.

Foram anotados os resultados da DMO areal expressos em  $g/cm^2$  e o z score em relação à IC. Obtiveram-se também os mesmos resultados para a IA e para a IO. Dividiram-se os pacientes em 3 grupos, para cada uma destas análises (DMO por IC, IO e IA): aqueles com z > -1,0 DP, aqueles entre -1 e -2,5 DP, e aqueles com valores < -2,5 DP.

Os resultados da DMO, tanto em variável categórica (os 3 grupos) quanto em variável contínua (os valores absolutos do z score) foram comparados com as outras variáveis obtidas.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas em forma de tabelas de frequência e as variáveis contínuas na forma de estatísticas descritivas.

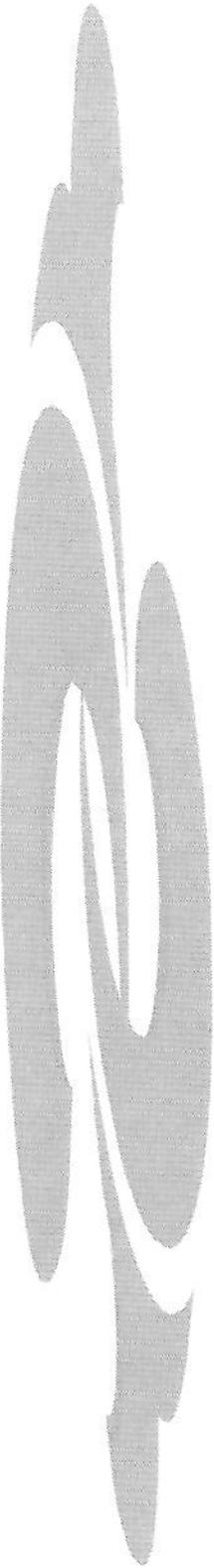
O teste exato de Fisher foi usado para avaliação da existência de associação entre as variáveis categóricas e os grupos de z score da DMO, e o teste não paramétrico de Mann-Whitney (ou Wilcoxon) foi utilizado para comparação das variáveis contínuas com os grupos de z score da DMO em relação à IC e IA (comparação entre 2 grupos). Na comparação das variáveis contínuas com os grupos de z score da DMO em relação à IO foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (comparação entre 3 grupos).

Para verificar quais das variáveis independentes poderiam estar afetando o resultado da densitometria óssea em relação à IC utilizou-se a análise de regressão linear pelo procedimento Stepwise. O coeficiente de correlação de Spearman (não-paramétrico) foi utilizado para verificar a existência de correlação entre as variáveis obtidas no modelo de regressão e a variável estudada, no caso o z score da DMO em relação à IC.

Para a comparação dos resultados do z score da DMO areal em relação às IC, IA e IO utilizou-se o teste não-paramétrico pareado de Wilcoxon.

Considerou-se o valor de  $p \leq 0,05$  para todos os testes estatísticos.

Para processamento e análise dos dados utilizou-se o programa SAS System for Windows, versão 6.12.



## ***4. RESULTADOS***

#### **4.1. DADOS EM RELAÇÃO AO DIAGNÓSTICO DA HCSR (Anexo 3):**

Foram estudados 45 pacientes acompanhados no Ambulatório de Endocrinologia Infantil do HC - UNICAMP com diagnóstico de HCSR, sendo 28 (62%) do sexo feminino e 17 (38%) do sexo masculino.

Em relação à forma clínica, 23 (51%) foram classificados como PS e 22 (49%) como VS. Dentre os PS, 16 eram do sexo feminino e 7 do sexo masculino, enquanto que entre os VS, 12 eram do sexo feminino e 10 do sexo masculino.

A média de idade na 1ª consulta foi 2,5 anos com desvio-padrão de 3,5 anos (variando de recém-nascido a 14 anos), enquanto que a idade média ao diagnóstico foi 1,4 anos com desvio-padrão de 2,6 anos (variando de recém-nascido a 9 anos). Quanto a idade ao diagnóstico, 36 (80%) foram diagnosticados antes e 9 (20%) após os 18 meses de idade.

A média do z escore do peso na 1ª consulta foi -0,34, a mediana -0,78, com desvio-padrão de 1,99 (variando de -3,48 a 6,0), enquanto que a média do z escore da estatura foi -0,44, a mediana -0,82, com desvio-padrão de 2,04 (variando de -5,06 a 4,84).

#### **4.2. DADOS EM RELAÇÃO À CONSULTA DA DENSITOMETRIA ÓSSEA (Anexo 4):**

Observou-se uma idade média de 9,9 anos com desvio-padrão de 3,3 anos (variando de 5,1 a 16,3 anos), com a IO variando de 4,6 a 17,1 anos (média de 11,6 anos e desvio-padrão de 3,7 anos), sendo 29 indivíduos (65%) considerados com IO compatível com a IC, 1 com IO atrasada (2%) e 15 avançada (33 %). A média de anos da diferença entre IO e IC foi de 1,7 com desvio-padrão de 2 anos (variando de -2,5 a 7,3 anos).

A média de z escore de peso foi 0,46 com desvio padrão de 1,40 (variando de -2,13 a 5,75); a média de z escore da estatura -0,38 com desvio-padrão de 1,24 (variando de -2,52 a 1,93) e a média do z escore do IMC 0,65 com desvio-padrão de 1,24 (variando de -2,3 a 4,97).

Em relação à puberdade, 21 (47%) indivíduos eram pré-púberes, 8 (18%) estavam com puberdade em desenvolvimento e 16 (35%) com puberdade completa.

O tempo médio de tratamento foi de 8,5 anos com desvio-padrão de 3,5 anos (variando de 1,6 a 15,5 anos).

Nos últimos 36 meses em relação à realização da densitometria óssea, a hidrocortisona foi o glicocorticóide que estava sendo utilizado em 38 indivíduos (85%), a prednisona em 6 (13%) e a dexametasona em 1 (2%). A dose média de glicocorticóide nesse período foi de 20,8 mg/m<sup>2</sup>/dia com desvio-padrão de 2,7 mg/m<sup>2</sup>/dia (variando de 12,5 a 30,5 mg/m<sup>2</sup>/dia), enquanto que nos últimos 12 meses, a dose média foi de 20,8 mg/m<sup>2</sup>/dia com desvio-padrão de 3,0 mg/m<sup>2</sup>/dia (variando de 12 a 29,2 mg/m<sup>2</sup>/dia).

Quanto aos resultados da 17-OH-PROG sérica, nos últimos 36 meses em relação à realização da densitometria óssea, 5 indivíduos (11%) apresentavam-se com todos os valores normais, 17 (38%) com  $\frac{3}{4}$  dos valores normais, 12 (27%) com  $\frac{3}{4}$  dos valores elevados e 11 (24%) com todos os valores elevados, enquanto que nos últimos 12 meses, 13 indivíduos (29%) apresentavam-se com todos os valores normais, 8 (18%) com  $\frac{3}{4}$  dos valores normais, 10 (22%) com  $\frac{3}{4}$  dos valores elevados e 14 (31%) com todos os valores elevados.

#### **4.3. DADOS DA DMO (Anexo 5):**

Em relação à IC, 37 indivíduos (82%) apresentaram z escore da DMO areal em L2-L4 > -1 desvio-padrão, 7 (16%) entre -1 e -2,5 desvios-padrão e 1 (2%) < -2,5 desvios-padrão. O z escore variou de -2,55 a 2,64 (média de 0,08 com desvio-padrão de 1,21).

Já, em relação à IA, 38 indivíduos (84%) apresentaram DMO > -1 desvio-padrão, 6 (14%) entre -1 e -2,5 desvios-padrão e em 1 indivíduo (2%) não foi possível determinar o z escore da DMO em relação à IA. O z escore variou de -2,01 a 4,00 (média de 0,29 com desvio-padrão de 1,33).

E em relação à IO, 24 indivíduos (54%) apresentaram DMO > -1 desvio-padrão, 15 (33%) entre -1 e -2,5 desvios-padrão, 5 (11%) < -2,5 desvios-padrão e em 1 indivíduo (2%) não foi possível determinar a DMO em relação à IO. O z escore variou de -3,41 a 1,92 (média de -0,90 com desvio-padrão de 1,24).

O z escore da DMO areal em L2-L4 em relação à IO foi significativamente menor que em relação à IC ( $p < 0,0001$  - teste de Wilcoxon) e à IA ( $p < 0,0001$  - teste de Wilcoxon). Não houve diferença estatística entre os valores de z escore da DMO areal em L2-L4 em relação às IC e IA ( $p = 0,41$  - teste de Wilcoxon).

#### 4.4. ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS EM RELAÇÃO À DMO PARA A IDADE CRONOLÓGICA (Anexo 4):

Para a análise da variável DMO em relação à IC foram avaliados 44 dos 45 pacientes, tendo em vista que apenas 1 apresentava DMO < -2,5 DP e foi retirado desta análise.

Observou-se diferença estatística significativa do sexo em relação aos grupos de z escore da DMO ( $p = 0,037$ ), ou seja, as pacientes do sexo feminino apresentaram comprometimento significativamente maior da DMO em relação ao sexo masculino (Tabela 2).

**Tabela 2:** Sexo em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Grupo DMO	Sexo Feminino	Sexo Masculino	Total
> -1 DP	21	16	37
Entre -1 e -2,5 DP	7	0	7
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>16</b>	<b>44</b>

Teste Exato de Fisher = 0,037

Em relação ao z escore do peso ( $p = 0,0023$ ) e do IMC ( $p = 0,0023$ ) na época da realização da densitometria óssea, também observou-se diferença estatística significativa, ou seja, quanto maior estes z escores, maiores os valores de DMO (Tabelas 3 e 4). Em relação ao z escore da estatura, pode-se considerar que houve uma tendência a apresentar diferença significativa ( $p = 0,0650$ ), com a mesma interpretação (Tabela 5).

**Tabela 3:** z escore do peso na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Grupo DMO	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
> -1 DP	37	0,76	1,31	-1,23	0,47	5,75
Entre -1 e -2,5 DP	7	-0,77	0,72	-1,64	-0,79	0,16

Teste de Mann - Whitney = 0,0023

**Tabela 4:** z escore do IMC na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Grupo DMO	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
> -1 DP	37	0,95	1,08	-0,58	0,76	4,97
Entre -1 e -2,5 DP	7	-0,50	0,86	-1,78	-0,09	0,57

Teste de Mann - Whitney = 0,0023

**Tabela 5:** z escore da estatura na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Grupo DMO	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
> -1 DP	37	-0,21	1,25	-2,52	-0,23	1,93
Entre -1 e -2,5 DP	7	-1,05	0,82	-2,14	-0,98	0,42

Teste de Mann - Whitney = 0,0650

O mesmo ocorreu em relação à diferença entre a IO e IC, observando-se uma diferença estatística significativa, quando analisados como variável contínua ( $p = 0,040$ ), ou seja, há um predomínio de DMO “normal” nos indivíduos considerados com IO avançada (Tabela 6). O mesmo não ocorreu quando esta variável foi analisada como categórica ( $p = 0,090$ ) (Tabela 7), ou em relação aos valores absolutos da IO em anos ( $p = 0,6552$ ) (Tabela 8).

**Tabela 6:** Diferença entre idade óssea e idade cronológica em anos na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z score da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Grupo DMO	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
> -1 DP	37	2,0	1,9	-2,5	1,6	7,3
Entre -1 e -2,5 DP	7	0,04	1,6	-2,0	0,5	1,8

Teste de Mann - Whitney = 0,040

**Tabela 7:** Grupos da diferença entre idade óssea e idade cronológica em relação aos grupos de z score da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Grupo DMO	Normal	Atrasada	Avançada	Total
> -1 DP	21	1	15	37
Entre -1 e -2,5 DP	7	0	0	7
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>44</b>

Teste Exato de Fisher = 0,090 (analisado entre normal e avançada)

**Tabela 8:** Idade óssea em anos na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Grupo DMO	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
> -1 DP	37	11,5	3,9	4,6	12,8	17,1
Entre -1 e -2,5 DP	7	12,1	3,0	7,0	13,7	15,0

Teste de Mann - Whitney = 0,6552

Também observou-se diferença estatística significativa em relação ao tempo de tratamento ( $p = 0,0123$ ), ou seja, quanto maior o tempo de tratamento mais alterada se encontrava a DMO (Tabela 9). Observou-se, ainda, uma tendência a diferença significativa em relação à idade em anos mais próxima da consulta da densitometria óssea ( $p = 0,0583$ ), ou seja, quanto maior a idade, mais alterada a DMO (Tabela 10).

**Tabela 9:** Tempo de tratamento em anos na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Grupo DMO	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
> -1 DP	37	7,9	3,2	1,6	7,5	15,5
Entre -1 e -2,5 DP	7	11,9	3,2	5,7	12,9	14,5

Teste de Mann - Whitney = 0,0123

**Tabela 10:** Idade em anos na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade cronológica de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Grupo DMO	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
> -1 DP	37	9,5	3,1	5,1	8,9	16,3
Entre -1 e -2,5 DP	7	12,3	3,5	5,9	13,0	15,4

Teste de Mann - Whitney = 0,0583

Não se observou diferença estatística significativa em relação às variáveis categóricas, como tipo de HCSR ( $p = 1,00$ ), grupo de idade ao diagnóstico ( $p = 0,314$ ), grupo de puberdade ( $p = 0,127$ ), tipo de glicocorticóide utilizado ( $p = 0,640$ ), grupo de 17-OH-PROG 12 meses ( $p = 0,735$ ) e 36 meses ( $p = 0,789$ ) antes da realização da densitometria óssea.

Em relação às variáveis contínuas, também não se observou diferença estatística em idade na 1ª consulta ( $p = 0,7704$ ), idade ao diagnóstico ( $p = 0,8598$ ), z score do peso ( $p = 0,7002$ ) e da estatura ( $p = 0,3689$ ) na 1ª consulta, dose média de glicocorticóide 12 meses ( $p = 1,00$ ) e 36 meses ( $p = 0,774$ ) antes da realização da densitometria óssea.

#### 4.5. ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS EM RELAÇÃO À DMO PARA A IDADE ALTURA (Anexo 4):

Para a análise da variável DMO em relação à IA foram avaliados 44 dos 45 pacientes, pois em 1 paciente não foi possível determinar o valor desta variável.

Observou-se diferença estatística significativa apenas em relação ao z score do peso ( $p = 0,0269$ ) e do IMC ( $p = 0,0038$ ) na época da realização da densitometria óssea, ou seja, quanto maior estes z escores, maiores os valores de DMO (Tabelas 11 e 12).

**Tabela 11:** z score do peso na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z score da DMO para a idade altura de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Grupo DMO	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
> -1 DP	38	0,60	1,32	-1,23	0,44	5,75
Entre -1 e -2,5 DP	6	-0,78	1,25	-2,13	-1,09	1,13

Teste de Mann - Whitney = 0,0269

Não se observou diferença estatística significativa em relação às variáveis categóricas, como sexo ( $p = 1,00$ ), tipo de HCSR ( $p = 0,6663$ ), grupo de idade ao diagnóstico ( $p = 1,00$ ), grupo de puberdade ( $p = 0,845$ ), grupo da diferença entre IO e IC ( $p = 0,4843$ ), tipo de glicocorticoide utilizado ( $p = 1,00$ ), grupo de 17-OH-PROG 12 meses ( $p = 0,779$ ) e 36 meses ( $p = 0,37$ ) antes da realização da densitometria óssea.

**Tabela 12:** z escore do IMC na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z escore da DMO para a idade altura de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Grupo DMO	n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
> -1 DP	38	0,84	1,11	-1,16	0,61	4,97
Entre -1 e -2,5 DP	6	-0,77	1,14	-2,30	-0,62	0,55

Teste de Mann - Whitney = 0,0038

Em relação às variáveis contínuas, também não se observou diferença estatística em idade na 1ª consulta ( $p = 0,4941$ ), idade ao diagnóstico ( $p = 0,6221$ ), z escore do peso ( $p = 0,8237$ ) e da estatura ( $p = 0,5989$ ) na 1ª consulta, tempo de tratamento ( $p = 0,1618$ ), idade em anos ( $p = 0,1801$ ), z escore da estatura ( $p = 0,4361$ ) e IO ( $p = 0,7855$ ) na consulta mais próxima à realização da densitometria óssea, diferença entre IO e IC ( $p = 0,1483$ ), dose média de glicocorticoide 12 meses ( $p = 0,9535$ ) e 36 meses ( $p = 0,6704$ ) antes da realização da densitometria óssea.

#### 4.6. ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS EM RELAÇÃO À DMO PARA A IDADE ÓSSEA (Anexo 4):

Para a análise da variável DMO em relação à IO foram avaliados 44 dos 45 pacientes, pois em 1 paciente não foi possível determinar o valor desta variável.

Observou-se diferença estatística significativa apenas em relação a diferença entre IO e IC, como variável contínua ( $p = 0,014$ ) e como categórica ( $p = 0,0395$ ), ou seja, os valores de DMO “normais” são encontrados com maior frequência no grupo de menor alteração entre IO e IC (Tabelas 13 e 14).

**Tabela 13:** Diferença entre idade óssea e idade cronológica em anos na consulta mais próxima da densitometria óssea em relação aos grupos de z score da DMO para a idade óssea de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

<b>Grupo DMO</b>	<b>n</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
<b>&gt; -1 DP</b>	24	0,9	1,5	-2,5	0,9	3,5
<b>Entre -1 e -2,5 DP</b>	15	2,5	2,0	-2,0	2,8	5,3
<b>&lt; -2,5 DP</b>	5	3,1	2,7	0,5	3,1	7,3

Teste de Kruskal - Wallis = 0,014

**Tabela 14:** Grupos da diferença entre idade óssea e idade cronológica em relação aos grupos de z score da DMO para a idade óssea de 44 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

<b>Grupo DMO</b>	<b>Normal</b>	<b>Atrasada</b>	<b>Avançada</b>	<b>Total</b>
<b>&gt; -1 DP</b>	19	1	4	<b>24</b>
<b>Entre -1 e -2,5 DP</b>	7	0	8	<b>15</b>
<b>&lt; -2,5 DP</b>	2	0	3	<b>5</b>
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>44</b>

Teste Exato de Fisher = 0,0395

Não se observou diferença estatística significativa em relação às variáveis categóricas, como sexo ( $p = 0,4938$ ), tipo de HCSR ( $p = 1,00$ ), grupo de idade ao diagnóstico ( $p = 0,2231$ ), grupo de puberdade ( $p = 0,062$ ), tipo de glicocorticoide utilizado ( $p = 0,2393$ ), grupo de 17-OH-PROG 12 meses ( $p = 0,688$ ) e 36 meses ( $p = 0,67$ ) antes da realização da densitometria óssea.

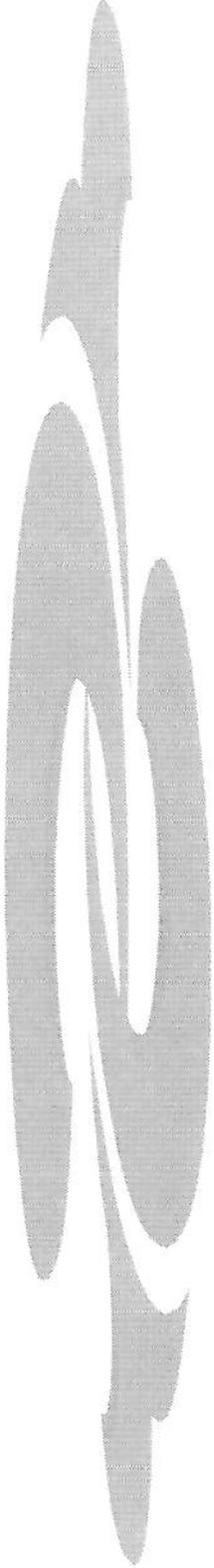
Em relação às variáveis contínuas, também não se observou diferença estatística em idade na 1ª consulta ( $p = 0,1759$ ), idade ao diagnóstico ( $p = 0,3476$ ), z escore do peso ( $p = 0,5515$ ) e da estatura ( $p = 0,9236$ ) na 1ª consulta, tempo de tratamento ( $p = 0,9892$ ), idade em anos ( $p = 0,4536$ ), z escore do peso ( $p = 0,6621$ ), da estatura ( $p = 0,9758$ ), do IMC ( $p = 0,2188$ ) e IO ( $p = 0,1146$ ) na consulta mais próxima à realização da densitometria óssea, dose média de glicocorticóide 12 meses ( $p = 0,1518$ ) e 36 meses ( $p = 0,2066$ ) antes da realização da densitometria óssea.

#### **4.7. ANÁLISE DE REGRESSÃO - efeito das variáveis sobre o z escore da DMO de L2 a L4 em relação à idade cronológica (Anexo 4):**

Avaliando-se o efeito das variáveis independentes (sexo, tipo de HCSR, grupo de puberdade, idade ao diagnóstico, z escore do peso e da estatura na 1ª consulta, z escore do peso, da estatura e do IMC na consulta mais próxima da densitometria óssea, diferença entre IO e IC, valores de 17-OH-PROG 12 e 36 meses antes da densitometria óssea, e dose média de glicocorticóide 12 e 36 meses antes da densitometria óssea) sobre a variável resposta (z escore da DMO de L2 a L4 em relação à IC) por um modelo de regressão, obteve-se um  $R^2$  de 0,448, com coeficiente de variação de 1185,63.

Tais resultados ( $R^2$  muito baixo com coeficiente de variação muito alto) indicam uma grande dispersão dos dados, dificultando um melhor ajuste do modelo. Os dados encontrados indicam apenas quais variáveis independentes analisadas afetaram mais a variável resposta. Foram elas: o z escore do IMC, a diferença entre IO e IC e o grupo de puberdade.

Utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman para as variáveis z escore do IMC ( $p = 0,2879$ ) e a diferença entre IO e IC ( $p = 0,4092$ ) e o teste de Kruskal-Wallis para grupo de puberdade ( $p = 0,3994$ ) em relação à variável resposta, confirmou-se a ausência de correlação entre estas variáveis analisadas.



## ***5. DISCUSSÃO***

No início dos anos 90 surgiu o interesse de correlacionar massa óssea com HCSR, por ser a perda da primeira uma das maiores complicações do tratamento crônico com glicocorticóides (MORA *et al.*,1996). Pretendia-se avaliar se a DMO e a composição corporal poderiam ser afetadas pelo tratamento crônico de reposição com glicocorticóides, mesmo em pacientes que apresentassem um bom controle bioquímico.

Caso fosse considerada um índice sensível dos efeitos do tratamento, a DMO poderia ser utilizada como parâmetro para a monitorização do mesmo, visto que na presença de excesso de andrógenos pode estar aumentada (SPEISER, NEW, GERTNER, 1993), e diminuída na presença de excesso de glicocorticóides (ADLER & ROSEN,1994).

Poucos trabalhos na literatura avaliaram a DMO nos indivíduos com HCSR, com grande variação de faixa etária dos pacientes, forma clínica de apresentação, controle laboratorial, dose e tipo de glicocorticóide usado, e a técnica de avaliação da DMO (SPEISER *et al.*, 1993 ; CAMERON *et al.*, 1995 ; GUO, WEETMAN, EASTELL, 1996; JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN, 1996 ; MORA *et al.*,1996).

A maior parte dos estudos realizou a comparação dos valores de z score da DMO encontrada com um grupo controle, analisando a correlação de diversas variáveis com o z score da DMO de L2-L4 com resultados diferentes (CAMERON *et al.*,1995; GUO *et al.*, 1996 ; MORA *et al.*,1996 ; GUSSINYÉ *et al.*, 1997b). Alguns estudos apenas descreveram os valores de z score da DMO encontrados (JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN, 1996 ; GIRGIS & WINTER, 1997).

Os resultados obtidos por esses estudos são freqüentemente não comparáveis, devido à existência de diversas técnicas desenvolvidas para a avaliação da massa óssea, que apresentam diferenças na obtenção dos dados quanto a sensibilidade, reprodutibilidade e aplicabilidade a todas as regiões do esqueleto.

A técnica ideal deve ser de fácil realização, baixo custo, não invasiva, indolor, precisa e reprodutível, sendo capaz de avaliar de forma individual os esqueletos axial e apendicular, e os dois componentes da massa óssea, ou seja, o conteúdo e a densidade, sem sofrer interferência do tamanho corporal, dos ossos, nem dos tecidos moles (GILSANZ, 1998).

A escolha da região a ser estudada é fundamental, bem como a composição da massa óssea. O esqueleto humano é composto 80% de osso cortical e 20% por osso trabecular, variando sua distribuição de acordo com a região estudada. O esqueleto apendicular é composto quase que exclusivamente por osso cortical, enquanto que no axial, representado pela coluna vertebral, predomina o osso trabecular (CARRASCOSA *et al.*, 1995).

O osso trabecular, por possuir uma maior relação superfície/volume, tem um *turnover* oito vezes maior que o osso cortical, daí ser o sítio de detecção precoce da perda de massa óssea e de monitorização do tratamento (GLASTRE *et al.*, 1990 ; DE SCHEPPER *et al.*, 1991; DEL RIO *et al.*, 1994). Portanto, os métodos de escolha para avaliação da massa óssea são aqueles que utilizam a pesquisa das alterações no osso trabecular, em especial na coluna vertebral (região lombar, entre L2 e L4), sendo por esse motivo também a região escolhida para este estudo.

Das técnicas existentes, a DEXA tem sido a mais utilizada, quer no estudo de indivíduos saudáveis, quer com doenças que resultem em perda mineral óssea, pois permite a baixo custo, com mínima exposição a radiação ionizante e de forma rápida, a mensuração do conteúdo e da DMO do osso trabecular e cortical com acurácia e precisão (GLASTRE *et al.*, 1990 ; DEL RIO *et al.*, 1994 ; LU *et al.*, 1994 ; CARRASCOSA *et al.*, 1995; GILSANZ, 1998). Esses foram os principais motivos para a escolha da avaliação da DMO areal por DEXA neste grupo de indivíduos com HCSR estudado.

As divergências entre os valores obtidos de DMO, avaliada por DEXA, em uma mesma região, são atribuídas aos protocolos utilizados, às diferenças nos aparelhos e ao tamanho corporal do indivíduo analisado (GILSANZ, 1998).

Em crianças, o uso da DEXA para estudos longitudinais apresenta como limitação o fato de não se poder corrigir a densidade mineral para a espessura ântero-posterior do osso, ou seja, calcular a densidade óssea volumétrica ( $\text{g/cm}^3$ ), principalmente na infância e na adolescência, épocas nas quais ocorrem as maiores modificações no tamanho do esqueleto. Desta forma, os dados obtidos podem não representar a verdadeira densidade óssea (GLASTRE *et al.*, 1990 ; GILSANZ, 1998). Portanto, deve-se ter sempre

cautela na avaliação dos resultados de DMO areal em crianças e em indivíduos com baixa estatura. No entanto, a avaliação da DMO volumétrica requer procedimentos e aparelhos especiais nem sempre disponíveis e de difícil reprodutibilidade dos resultados (GLASTRE *et al.*, 1990 ; GILSANZ *et al.*, 1991; LU *et al.*, 1994 ; GILSANZ, 1998 ; MOLGAARD *et al.*, 1998). Neste estudo foi realizada a avaliação da DMO areal em relação às IC, IA e IO, e comparados os diversos resultados encontrados.

Na tentativa de identificar quais os fatores que estariam associados às alterações da DMO entre os pacientes com HCSR, CAMERON *et al.* (1995) observaram a existência de uma correlação negativa entre o z escore da DMO de L2-L4, obtido por DEXA, e o sexo masculino. MORA *et al.* (1996), comparando por meio de DEXA um grupo de indivíduos entre 15 e 20 anos com HCSR e um grupo controle, não identificaram esta diferença significativa entre o z escore da DMO de L2-L4 e o sexo.

Ao avaliar a DMO areal em L2-L4 por DEXA em relação à IC de 45 indivíduos com HCSR, este estudo mostrou maior comprometimento da massa óssea nas pacientes do sexo feminino, provavelmente relacionado à gravidade e a forma clínica de apresentação da HCSR, apesar de não ter sido observada diferença estatística entre a DMO e o tipo de HCSR. As meninas portadoras das formas PS são freqüentemente diagnosticadas de forma precoce pelo fato de apresentarem ambigüidade genital, enquanto que no sexo masculino predominam as formas VS, pois as formas PS não são diagnosticadas, com alta incidência de mortalidade nesse grupo de pacientes.

Quanto aos dados antropométricos, observou-se neste estudo que o z escore da DMO areal em relação à IC e à IA foi significativamente maior, quanto maior o z escore do peso e do IMC, podendo indicar um melhor aspecto nutricional ou até mesmo obesidade destes pacientes. O z escore da estatura apresentou uma tendência à diferença significativa, sendo também maior nos pacientes com maior DMO. Portanto, estes resultados em conjunto indicam melhor controle destes pacientes com forma clássica da HCSR por deficiência da 21-hidroxilase, com uso de doses menores de glicocorticoide.

Também observou-se neste estudo, tanto em relação ao z escore da DMO para a IC, como para a IO, que os pacientes com DMO normal estão no grupo considerado de IO normal ou avançada. Este dado pode ser explicado pelo predomínio androgênico em relação ao glicocorticóide nos pacientes com HCSR, e, talvez também ao fato de que neste grupo de IO normal ou avançada encontram-se freqüentemente as crianças mais altas e com ossos maiores, não subestimando os valores de z escore da DMO pela simples análise areal.

MORA *et al.* (1996) não observaram correlação entre os valores de DMO e o controle metabólico a longo prazo da HCSR, bem como em relação a dose, a duração do tratamento ou o tipo de glicocorticóide utilizado. A explicação dada por estes autores baseia-se no uso de doses substitutivas fisiológicas ou no efeito anabólico dos esteróides sexuais nos ossos, contrabalançando a ação osteopênica dos glicocorticóides.

Contrariando os achados de MORA *et al.* (1996), JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN (1996) observaram adultos com HCSR, onde as doses utilizadas durante a infância, as atuais e aquelas avaliadas a longo prazo correlacionaram-se significativamente com a mineralização óssea, e de forma negativa quando a dose média a longo prazo foi maior que 20 mg/m<sup>2</sup>/dia de hidrocortisona. Segundo GUSSINYÉ *et al.* (1997b), a terapia de substituição a longo prazo com hidrocortisona, mesmo na dose de 20 a 25 mg/m<sup>2</sup>/dia, não trouxe prejuízo ao PMO nos pacientes com HCSR com função gonadal normal. Quando presente, as alterações de massa óssea em pacientes com HCSR são relacionadas por estes autores a fatores individuais, possivelmente genéticos.

JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN (1996) e GIRGIS & WINTER (1997) consideram que doses em torno de 10-15 mg/m<sup>2</sup>/dia de hidrocortisona são seguras em relação à mineralização óssea, não sendo necessária a avaliação da DMO de rotina nos pacientes que não apresentem outros fatores de risco, como ingestão de cálcio ou atividade física diminuídas.

Ainda, segundo JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN (1996), o z escore da DMO também correlacionou-se significativamente com o tipo de glicocorticóide, sendo obtidos os maiores valores entre os indivíduos em uso de hidrocortisona. Esta afirmação provavelmente se deve ao fato de que pacientes que utilizam dexametasona ou prednisona freqüentemente são tratados com doses maiores ou pela maior bioatividade destas apresentações.

GUO *et al.* (1996) não observaram correlação significativa entre os valores de 17-OH-PROG e o z escore da DMO em indivíduos com HCSR entre 19 e 65 anos, bem como em relação à idade inicial ao diagnóstico, à duração do tratamento e à dose de glicocorticóide nos últimos dois anos que antecederam a realização da DMO.

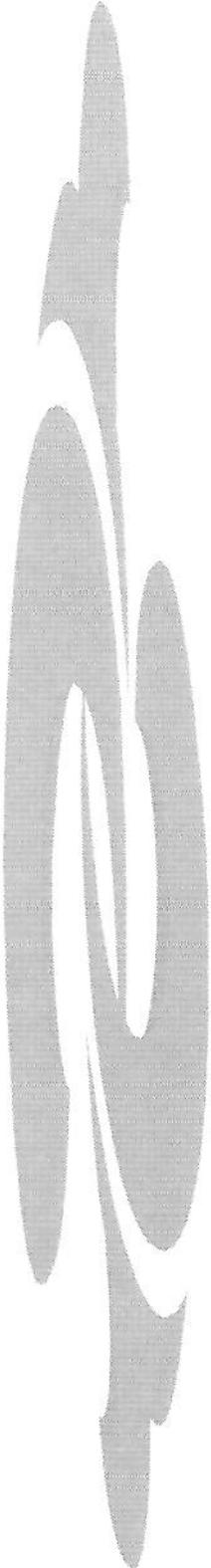
Quanto ao tratamento neste grupo de 45 indivíduos com a forma clássica de HCSR, este estudo não mostrou correlação significativa dos valores de 17-OH-PROG e  $\Delta 4$ -ANDRO com a dose e tipo de glicocorticóide utilizados. No entanto, os valores de DMO areal para a IC foram significativamente menores quanto maior o tempo de tratamento e maior a idade em anos na época da realização da densitometria óssea. Estes dados reforçam a possível interferência do controle da doença e das doses de glicocorticóide utilizadas na mineralização óssea, como nos estudos de JÄÄSKELÄINEN & VOUTILAINEN (1996) e GIRGIS & WINTER (1997), mesmo sendo a hidrocortisona a medicação preferencialmente utilizada.

Neste estudo observou-se uma diferença estatisticamente significativa quando comparados os dados do z escore da DMO areal em relação à IO, com os dados tanto em relação à IC, como IA, com valores menores obtidos em relação à IO. Não existem estudos na literatura que analisaram a DMO em relação à IO e IA.

Este resultado mostra que em indivíduos com HCSR a avaliação da DMO em relação às IC e IA podem estar superestimadas. Esta conclusão poderia ser confirmada em um estudo com pacientes adultos portadores da forma clássica de HCSR por deficiência da enzima 21-hidroxilase, verificando-se as diferenças da DMO naqueles que apresentaram atraso da IO e/ou baixa estatura por desnutrição e/ou excesso glicocorticóide, em relação àqueles com avanço da IO e/ou alta estatura inicial, porém baixa estatura como adulto por excesso androgênico, tendo-se como controle pacientes com bom controle clínico e metabólico durante o tratamento, com conseqüente crescimento, maturação esquelética e desenvolvimento puberal normais.

No entanto, devido às dificuldades técnicas para a avaliação da maturação esquelética e às amplas variações de estatura no grupo estudado, a DMO areal poderia também ser avaliada em relação à IA corrigida para a média da altura alvo e não para a média da população normal.

Portanto, os resultados deste estudo estimulam a realização de outros, com o objetivo de verificar a real interferência da HCSR e seu tratamento na aquisição de massa óssea nos pacientes portadores da forma clássica por deficiência da enzima 21-hidroxilase.



## ***6. CONCLUSÕES***

Com os resultados obtidos deste estudo com 45 indivíduos portadores da forma clássica de HCSR por deficiência da 21-hidroxilase, pode-se concluir que o z escore da DMO areal de L2-L4:

em relação à **idade cronológica** apresenta valores significativamente:

1. menores no sexo feminino;
2. maiores quanto maior o z escore do peso e do IMC;
3. maiores nos indivíduos com IO avançada;
4. e menores quanto maior o tempo de tratamento e a idade em anos.

E, em relação à **idade altura**, valores significativamente:

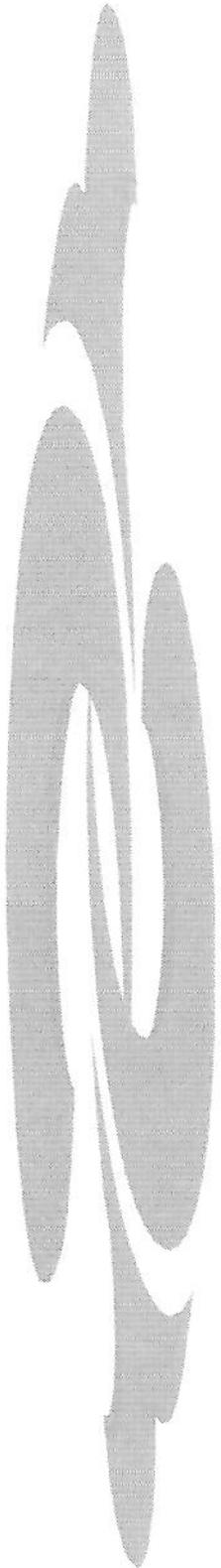
1. maiores quanto maior o z escore do peso e do IMC.

E, ainda, em relação à **idade óssea**, valores significativamente:

1. maiores no grupo com resultado normal da diferença entre IO e IC.

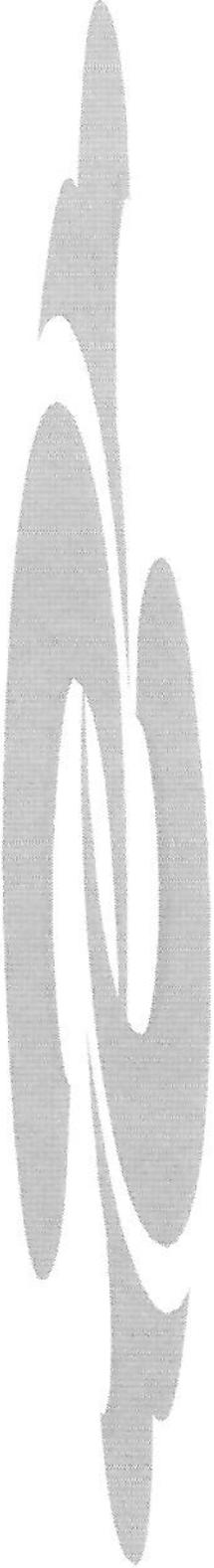
Conclui-se, também, que os valores do z escore da DMO areal de L2-L4 em relação à IO são significativamente menores quando comparados àqueles para a IC e para a IA.

Os valores do z escore da DMO areal de L2-L4 para às IC, IA e IO não apresentaram diferenças estatísticas significativas em relação à idade ao diagnóstico (como variável contínua e categórica), à forma de apresentação clínica da HCSR, ao grupo de puberdade bem como quanto ao tipo, a dose média de glicocorticóide utilizada e aos valores de 17-OH-PROG 12 e 36 meses antes da realização da densitometria óssea.



## ***7. SUMMARY***

**INTRODUCTION:** Glucocorticoids are essential in the treatment of patients with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH). The opposite actions of glucocorticoids and androgens in bone mass achievement justifies a study of bone mineral density (BMD) in patients with CAH due to classic 21-hydroxylase deficiency (CYP21A2). **OBJECTIVES:** To evaluate BMD in patients with CAH and to investigate the involvement of possible clinical and laboratory factors. **PATIENTS AND METHODS:** 45 patients with CAH, 28F:17M, 23 salt losers and 22 with the simple virilizing form, mean age of 9.9 years (aged 5.1 to 16.3 years), followed in the Pediatric Endocrinology Unit at State University of Campinas were studied. A bone densitometry using DEXA technique was performed. The values of the L2-L4 BMD z score were calculated in relation to chronologic age (CA) (BMD/CA), height age (HA) (BMD/HA) and bone age (BA) (BMD/BA) and then evaluated according compared to sex, CAH type, weight (in kg and z score), height (in cm and z score), body mass index (BMI in kg/m<sup>2</sup> and z score), pubertal development, CA in the diagnosis, CA and BA at the time of bone densitometry, duration of treatment, mean dose and type of glucocorticoids, and 17-hydroxyprogesterone levels 12 and 36 months before bone densitometry. Statistical analysis included Fisher, Wilcoxon and Kruskal-Wallis tests, with  $\alpha = 0,05$ . **RESULTS:** BMD/CA areal z score was significantly lower in females and in patients with longer duration of treatment. Higher values were positively associated with weight and BMI z scores, and with advanced BA. The BMD/HA areal z score was also positively significant with weight and BMI z scores. BMD/BA areal z score was higher in patients with the smallest difference between BA and CA. The BMD/BA was significantly lower than BMD/HA and BMD/CA, but there was not difference between. **CONCLUSION:** In patients with CAH CYP21A2 areal BMD/CA and BMD/HA may be overestimated; it is thus important to evaluate BMD in relation to BA. In these patients, weight, BMI and BA were the most important factors involved in bone mass determination.



## ***8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

- ADLER, R.A.; ROSEN, C.J. - Glucocorticoids and osteoporosis. **Endocrinol. Metab. Clin. N.Am.**,**23**:641-54,1994.
- APPAN, S.; HINDMARSH, P.C.; BROOK, C.G.D. - Monitoring treatment in congenital adrenal hyperplasia. **Arch. Dis. Child.**, **64**:1235-9,1989.
- BOSE, H.S.; SUGAWARA, T.; STRAUSS, J.F., III; MILLER, W.L.- The pathophysiology and genetics of congenital lipid adrenal hyperplasia. **N. Eng. J. Med.**,**335**:1870-8,1996.
- BROOK, C.G..D.; ZACHMANN, M.; PRADER, A.; MURSET, G. - Experience with long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia. **J.Pediatr.**, **85**:12-9,1974.
- CAMERON, F.J.; KAYMAKCI, B.; BYRT, E.A.; EBELING, P.R.; WARNE, G.L.; WARK, J.D. - Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**,**80**:2238-43,1995.
- CARRASCOSA, A.; GUSSINYÉ, M.; YESTE, D.; DEL RIO, L.; AUDÍ, L. - Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. **Acta Paediatr.**,**411** (suppl.): 18-23,1995.
- DEL RIO, L.; CARRASCOSA, A.; PONS, F.; GUSSINYÉ, M.; YESTE, D.; DOMENECH, F.M. - Bone mineral density of the lumbar spine in white mediterranean spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. **Pediatr. Res.**,**35**: 362-6,1994.
- DE SCHEPPER, J.; DERDE, M.P.; VAN DEN BROECK, M.; PIEPSZ, A.; JONCKHEER, M.H. - Normative data for lumbar spine bone mineral content in children: influence of age height, weight, and pubertal stage. **J. Nucl. Med.**,**32**:216-20,1991.
- DI GEORGE, A.M. & LEVINE, L.S. - Disorders of the adrenal glands In : BEHRMAN, R.E.; KLIEGMAN, R.M.; ARVIN, A.M., ed. - **Nelson Textbook of Pediatrics**. Philadelphia, W.B. Saunders Company,1996. p. 1612-23.

- DI MARTINO-NARDI, J.; STONER, E.; O'CONNELL, A. & NEW, M.I. - The effect of treatment of final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH). **Acta Endocrinol.**, 279 (suppl.):305-14,1986.
- ERCAN, O. ; HATEMI,S. ; KUTLU,E. ; TURAN, N. - Effect of treatment on growth in congenital adrenal hyperplasia. **Ind. J. Pediatr.**, 67:783-9,2000.
- EUGSTER, E.A.; DIMEGLIO, LA.; WRIGHT, J.C.; FREIDENBERG, G.R.; SESHADRI, R.; PESCOVITZ, O.H. - Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. **J. Pediatr.**,138:26-32,2001
- FRISANCHO, A.R. - Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan, The University of Michigan Press, 1993. 188 p.
- GASPARINI, N.; DI MAIO, S.; SALERNO, M.; ARGENZIANO, A.; FRANZESE, A.; TENORE, A. - Growth pattern during the first 36 months of life in congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). **Horm. Res.**, 47:17-22,1997.
- GILSANZ, V.; GIBBENS, D.T.; ROE, T.F.; CARLSON, M.; SENAC, M.O.; BOECHAT, M.I.; HUANG, H.K.; SCHULZ, E.E.; LIBANATI, C.R.; CANN, C.C. - Vertebral bone density in children: effect of puberty. **Radiology**,166:847-50,1988.
- GILSANZ, V.; ROE, T.F.; MORA, S.; COSTIN, G.; GOODMAN, W.G. - Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. **N. Eng. J. Med.**,325:1597-1600,1991.
- GILSANZ, V. - Bone density in children: a review of the available techniques and indications. **Eur. J. Radiol.**, 26:177-82,1998.
- GIRGIS, R. & WINTER, J.S.D. - 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.**, 82:3926-9,1997.

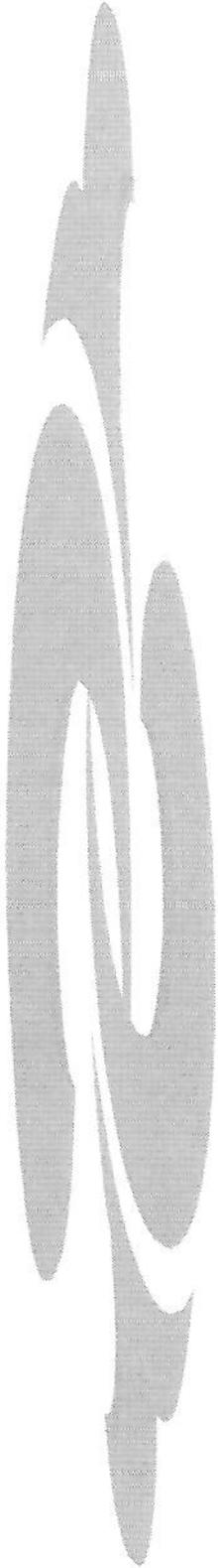
- GLASTRE, C.; BRAILLON, P.; DAVID, L.; COCHAT, P.; MEUNIER, P.J.; DELMAS, P.D. - Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**,**70**:1330-3,1990.
- GUO, C.Y.; WEETMAN, A.P.; EASTELL, R. - Bone turnover and bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia. **Clin. Endocrinol.**, **45**:535-41,1996.
- GUSSINYÉ, M.; POTAU, N.; VICENS-CALVET, E.; ALBISU, M.A.; YESTE, D.; IBÁÑEZ, L.; AUDÍ, L.; CARRASCOSA, A. - Talla adulta, patró de creixement i desenvolupament pubertal en pacients amb hiperplàsia suprarenal congènita, forma perdedora de sal. **Med. Clin.**,**108**:87-90, 1997a.
- GUSSINYÉ, M.; CARRASCOSA, A.; POTAU, N.; ENRUBIA, M.; VICENS-CALVET, E.; IBÁÑEZ, L.; YESTE, D. - Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. **Pediatrics**, **100**:671-4, 1997b.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. - The adrenocortical hormones. In: GUYTON, A.C. & HALL, J.E., ed. - **Textbook of medical physiology**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996. p. 957-970.
- HUGHES, I.A. - Steroids and growth. **B. Med. J.**, **295**:683-4,1987.
- JÄÄSKELÄINEN, J. & VOUTILAINEN, R. - Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. **Clin. Endocrinol.**, **45**:707-13,1996.
- JÄÄSKELÄINEN, J. & VOUTILAINEN, R. - Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. **Pediatr. Res.**,**41**:30-3,1997.
- JANSEN, M.; WIT, J.M.; VAN DEN BRANDE, J.L. - Reinstitution of mineralocorticoid therapy in congenital adrenal hyperplasia. **Acta Paediatr.**,**70**:229-33,1981.

- KLEEREKOPER, M.; SCHIEBINGER, R.; GUTAI, J.P. - Steroid therapy for adrenal disorders - getting the dose right. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**,**82**:3923-5,1997.  
[Editorial ]
- KLINGENSMITH, G.J.; GARCIA, S.C.; JONES JR, H.W.; MIGEON, C.J.; BLIZZARD, R.M. - Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility. **J. Pediatr.**, **90**:996-1004,1977.
- KNORR, D. & HINRICHSEN DE LIENAU, S.G.C. - Persistent obesity and short final height after corticoid overtreatment for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in infancy. **Acta Paediatr. Jpn.**, **30**: (suppl.):89-92,1988.
- LANE, N.E.; LUKERT, B. - The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. **Endocrinol. Metab. Clin. N.Am.**,**27**:465-81,1998.
- LINDER, B.; FEUILLAN,P.; CHROUSOS, G.P. - Alternative day prednisone therapy in congenital adrenal hyperplasia: adrenal androgen suppression and normal growth. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **69**:191-5,1989.
- LINDER, B.; ESTEBAN, N.V.; YERGEY, A.L.; WINTERER, J.C.; LORIAUX, D.L.; CASSORLA, F. - Cortisol production rate in childhood and adolescence. **J. Pediatr.**, **117**: 892-6,1990.
- LU, P.W.; BRIODY, J.N.; OGLE, G.D.; MORLEY, K.; HUMPHRIES, I.R.J.; ALLEN, J.; HOWMAN-GILES, R.; SILLENCE, D.; COWELL, C.T. - Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. **J. Bone Miner. Res.**, **9**:1451-7,1994.
- MARSHALL, W.A.; TANNER, J.M. - Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Arch. Dis. Child.**,**44**:291-303,1969.
- MARSHALL, W.A.; TANNER, J.M. - Variations in pattern of pubertal changes in boys. **Arch. Dis. Child.**,**45**:13-23,1970.

- McCORMICK, D.P.; PONDER, S.W.; FAWCETT, H.D.; PALMER, J.L. - Spinal bone mineral density in 335 normal and obese children and adolescents: evidence for ethnic and sex differences. **J.Bone Miner. Res.**, 6:507-13,1991.
- MERKE, D.P.; CUTLER JR, G.B. - New approaches to the treatment of congenital adrenal hyperplasia. **Jama**,277:1073-6,1997.
- MIGEON, C.J. & DONOHOUE, P.A. - Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. **Endocrinol. Metabol. Clin. N. Am.**, 20:277-96,1991.
- MILLER, W.L. & LEVINE, L.S. - Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. **J. Pediatr.**, 111:1-17,1987.
- MILLER, W.L. - Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**,78:241-6,1994.
- MOLGAARD, C.; THOMSEN, B.L.; MICHAELSEN, K.F. - Influence of weight, age and puberty on bone size and bone mineral content in healthy children and adolescents. **Acta Paediatr.**, 87:494-9,1998.
- MORA, S.; SAGGION, F.; RUSSO, G.; WEBER, G.; BELLINI, A.; PRINSTER, C.; CHIUMELLO, G. - Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. **Bone**, 18:337-40,1996.
- MORCILLO, A.M.; MARINI, S.H.L.; GUIMAREY, L.M. - SISCRE: Sistema para análise antropométrica ,1998.
- NEW, M.I.; WHITE, P.C.; PANG, S.; DUPONT, B. & SPEISER, P.W. - Congenital adrenal hyperplasia and related conditions. In: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.C.; SLY, W.S. & VALLE, D. - **The metabolic basis of inherited diseases**. New York, McGraw-Hill, 1983, p.1881-97.
- NEW, M.I. & SPEISER, P.W. - Congenital adrenal hyperplasia In: BROOK, C.G.D. - **Paediatric Endocrinology**. New York, Haven Press; 1989. p. 441-62.

- ORTH, D.N.; KOVACS, W.J.; DEBOLD, C.R. - The adrenal cortex In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W. - **Textbook of endocrinology**. Philadelphia, W.B. Saunders Company,1992. p.489-619.
- PANG, S.Y.; WALLACE, M.A.; HOFMAN, L.; THULINE, H.C.; DORCHE, C.; LYON, I.C.; DOBBINS, R.H.; KLING, S.; FUJIEDA, K. & SUWA, S. - Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Pediatrics**,**81**: 866-74,1988.
- RUBIN, K; SCHIRDUAN, V.; GENDREAU, P.; SARFARAZI, M.; MENDOLA, R.; DALSKY, G. - Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. **J. Pediatr.**,**123**:863-70,1993.
- SAMBROOK, P.; BIRMINGHAM, J.; KELLY, P.; KEMPLER, S.; NOUYEN, T.; POCOCK, N.; EISMAN, J. - Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. **N. Eng. J. Med.**, **326**:1747-52,1993.
- SCHWARTZ, R.P. - Back to basics: early diagnosis and compliance improve final height outcome in congenital adrenal hyperplasia. **J. Pediatr.**,**138**:3-5,2001. [Editorial]
- SEGAL, L.G.; LANE, N.E. - Controlling steroid osteoporosis. **J. Musculoskelet. Med.**,**14**:43-56,1997.
- SILVA, I.N.; KATER, C.E.; CUNHA, C.F.; VIANA, M.B. - Randomised controlled trial growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. **Arch. Dis. Child.**, **77**:214-8,1997.
- SOUTHARD, R.N.; MORRIS, J.D.; MAHAN, J.D. et al. - Bone mass healthy children: measurement with quantitative DXA. **Radiology**,**179**:735-8,1991.
- SOYKA, L.A.; FAIRFIELD, W.P.; KLIBANSKI, A - Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**,**85**:3951-63,2000.

- SPEISER, P.W.; NEW, M.I.; GERTNER, J.M. - Increased bone mineral density in congenital adrenal hyperplasia (CAH). **Pediatr. Res.**,**33** (suppl.5): S81,1993. (Abstract, 465)
- TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H.; CAMERON, N.; MARSHALL, W.A.; HEALY, M.J.R.; GOLDSTEIN, H. - Assessment of skeletal maturation and prediction of adult height (TW2 method). New York, Academic Press,1983.
- TEE, M.K.; LIN, D.; SUGAWARA, T.; HOLT, J.A.; GUIGUEN, Y.; BUCKINGHAM, B.; STRAUSS, J.F., III ; MILLER, W.L. - T-to-A transversion 11 bp from a splice acceptor site in the human gene for steroidogenic acute regulatory protein causes congenital lipid adrenal hyperplasia. **Hum. Molec. Genet.**, **4**:2299-305,1995.
- WEINSTEIN, R.S.; BELL, N.H. - Diminished rates of bone formation in normal black adults. **N. Eng. J. Med.**,**319**:1698-1701,1988.
- WHITE, P.C.; NEW, M.I. & DUPONT, B.O. - Medical progress: congenital adrenal hyperplasia. **N. Eng. J. Med.**,**316**:1519-24,1987.
- WINTERER, J.; CHROUSOS, G.P.; LORIAUX, D.L.; CUTLER JR, G.B. - Effect of hydrocortisone dose schedule on adrenal steroid secretion in congenital adrenal hyperplasia. **J. Pediatr.**,**106**:137-42,1985.
- YOUNG, M.C.; RIBEIRO, J.; HUGHES, I.A . - Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. **Arch. Dis. Child.**, **64**:1554-8,1989.
- YOUNG, M.C. & HUGHES, I.A . - Response to treatment of congenital adrenal hyperplasia in infancy. **Arch. Dis. Child.**,**65**:441-4,1990.
- YU, A.C.M. & GRANT, D.B. - Adult height in woman with early-treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier childhood. **Acta Paediatr.**,**84**:899-903,1995.



## **9. ANEXOS**

## ANEXO 1

Alterações moleculares no gene CYP21 dos 45 indivíduos com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

Paciente		
1	delta 8	R356
2	splice	?
3	splice	Conversão
4	conversão	I172
5	I172	IVS2
6	splice	Deleção
7	Q318+R356	Conversão
8	deleção	Deleção
9	L108	I172
10	IVS2	I172
11	splice	Q318X
12	conversão	Q318X
13	splice	?
14	splice	Splice
15	Q318	Q318
16	conversão	Q318+R356
17	I172	Conversão
18	I172	Q318
19	IVS2	?
20	I172	Q318
21	R356	I172
22	splice	?
23	deleção	Conversão
24	conversão	I172

25	splice	R356
26	conversão	Conversão
27	splice	Splice
28	splice	Splice
29	Q318	Splice
30	I172	Deleção
31	conversão	Conversão
32	I172	IVS2DS, G→A, +3; V281L
33	Q318	Q318
34	I172	Splice
35	conversão	I172
36	R356	R356
37	splice	Splice
38	inserção	Inserção
39	L108	I172
40	R356	I172
41	splice	?
42	conversão	Splice
43	conversão	Splice
44	deleção	Deleção
45	splice	I172

? = estudo molecular em andamento - alteração não identificada

## ANEXO 2

Ficha de coleta de dados dos 45 indivíduos com HCSR forma clássica por deficiência da enzima 21-hidroxilase

Nome: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_\_ Data nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo:  F  M

Idade ao diagnóstico: \_\_\_\_\_ Tempo de tratamento: \_\_\_\_\_ 1ª consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Manifestações clínicas

- ambiguidade genital       pseudo-puberdade precoce  
 baixo ganho ponderal       desidratação  
 desnutrição progressiva       vômitos       outras \_\_\_\_\_

Quadro laboratorial

17-OH-PROG: \_\_\_\_\_  $\Delta$ 4-ANDRO: \_\_\_\_\_ Testosterona total: \_\_\_\_\_

Testosterona livre: \_\_\_\_\_ SDHEA: \_\_\_\_\_ Renina: \_\_\_\_\_

Na: \_\_\_\_\_ K: \_\_\_\_\_ Cariótipo : \_\_\_\_\_

Idade óssea: \_\_\_\_\_

data	peso (kg)	estatura (cm)	glico (mg/m <sup>2</sup> /d)	tipo glico	mineralo (mg/d)

<b>Data</b>								
<b>17-OH-PROG</b>								
<b>Δ4-ANDRO</b>								
<b>Renina</b>								
<b>Na</b>								
<b>K</b>								

IDADE ÓSSEA

<b>Data</b>							
<b>IC</b>							
<b>G.P.</b>							
<b>TW2 20</b>							

DENSITOMETRIA ÓSSEA

<b>Data:</b> / /		<b>Tanner:</b>	
<b>L2-L4</b>			
<b>g /cm<sup>2</sup></b>	<b>T DMO</b>	<b>z DMO</b>	<b>INTERP</b>

### ANEXO 3

Dados em relação ao diagnóstico dos 45 pacientes com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

	Sexo	Tipo	Idade diagnóstico (anos)	Idade 1ª consulta (anos)	z peso 1ª consulta	z estatura 1ª consulta
1	F	PS	1,0	1,0	-1,40	-0,16
2	F	VS	0,3	1,4	-0,17	-1,76
3	F	PS	0,1	0,3	-2,51	-2,08
4	F	VS	1,1	1,1	0,98	0,13
5	F	VS	0,04	0,1	-1,43	-0,97
6	F	VS	0,1	0,1	-0,27	0,82
7	F	PS	0,1	0,2	-1,11	-1,99
8	F	PS	0,03	0,0	-1,80	-1,70
9	M	VS	3,0	3,2	1,85	1,74
10	M	VS	7,2	11,4	0,89	1,32
11	M	VS	0,4	6,4	4,11	1,59
12	M	PS	0,01	0,1	-1,05	-1,80
13	M	PS	0,04	0,0	-0,67	-0,93
14	M	VS	7,8	8,0	2,68	2,88
15	M	PS	0,09	0,1	-2,08	-1,26
16	F	PS	0,1	1,1	-3,06	-3,74
17	F	VS	0,07	0,2	-0,55	-0,39
18	F	VS	0,04	0,1	-0,84	0,54
19	F	PS	0,07	0,4	-0,01	-0,30
20	M	VS	6,6	6,6	6,00	4,69
21	F	VS	0,08	0,1	0,13	0,92
22	F	PS	0,09	0,1	-2,22	-1,56
23	F	PS	0,05	0,2	-0,38	-0,45
24	M	VS	7,4	8,3	1,42	1,59
25	M	PS	0,2	0,6	-2,08	-1,99
26	F	VS	0,4	0,5	-0,78	-1,48
27	M	VS	3,7	3,7	0,72	1,65
28	F	PS	0,06	1,3	-2,38	-1,70
29	F	PS	0,2	6,9	0,17	-1,90
30	M	VS	3,4	3,3	1,44	3,01
31	M	VS	0,3	0,3	-0,89	-2,31
32	F	PS	0,1	0,1	-1,96	-2,31
33	F	PS	0,07	0,1	-2,13	-1,57
34	F	PS	0,06	0,1	-0,81	-0,52
35	F	VS	0,08	14,0	-0,94	-2,07
36	M	PS	0,1	0,3	-3,48	-3,22
37	F	PS	0,1	3,5	-1,12	-1,77
38	F	PS	0,06	6,5	-0,07	-0,82
39	F	VS	0,03	0,1	0,07	0,05
40	F	VS	9,0	9,1	0,89	1,91
41	F	PS	0,08	0,1	-2,07	-1,76
42	F	VS	1,4	1,5	2,02	0,50
43	M	PS	1,2	1,0	-1,48	-0,54
44	M	PS	0,2	0,5	-3,15	-5,06
45	M	VS	7,1	7,1	4,15	4,84

### ANEXO 4

Dados em relação à consulta mais próxima da densidade mineral óssea (DMO) dos 45 pacientes com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

	Tempo tratamento (anos)	Idade na DMO (anos)	z peso na DMO	z estatura na DMO	z IMC na DMO	Grupo de puberdade	Idade óssea (anos)	IO - IC (anos)	Grupo de IO - IC	Dose média glico 12m	Dose média glico 36m	17OH-PROG 12m	17OH-PROG 36m
1	6,27	7,29	-0,06	-0,23	0,00	PP	8,20	0,91	N	20,9	22,2	1	3
2	11,59	11,86	1,03	-0,51	1,20	PC	17,00	5,14	AV	29,0	28,9	4	4
3	12,93	13,05	-1,61	-2,14	-1,15	PC	11,00	-2,05	N	25,3	24,6	1	2
4	14,07	15,12	0,08	-1,14	0,57	PC	13,70	-1,42	N	20,7	20,4	3	3
5	11,23	11,28	1,08	1,34	0,39	PC	13,20	1,93	N	18,8	19,6	4	4
6	7,44	7,55	1,36	0,65	1,18	PP	9,00	1,45	N	20,1	20,8	1	2
7	9,04	9,17	0,45	0,67	0,12	PD	12,80	3,63	AV	24,4	23,2	4	4
8	6,16	6,20	0,53	-0,61	0,89	PP	5,50	-0,70	N	21,5	21,2	2	2
9	10,05	13,09	0,53	-0,31	0,66	PC	16,00	2,91	AV	23,9	22,4	3	3
10	7,13	14,34	0,26	0,67	-0,17	PC	15,90	1,56	N	23,8	21,5	2	2
11	7,98	8,41	2,40	1,03	2,15	PP	10,00	1,59	N	19,4	20,6	1	1
12	5,11	5,13	-0,15	-1,11	0,76	PP	4,90	-0,23	N	17,7	18,3	1	1
13	6,36	6,40	0,77	-0,93	1,32	PP	8,80	2,40	N	21,5	21,8	1	2
14	1,63	9,48	2,12	1,92	1,26	PD	13,80	4,32	AV	23,3	21,7	3	3
15	13,82	13,91	-0,62	-0,19	-0,58	PC	14,90	0,99	N	18,0	18,9	4	3
16	12,49	12,59	-0,79	-1,81	-0,04	PC	14,30	1,71	N	22,3	21,4	3	4
17	9,53	7,60	-1,03	-0,80	-1,16	PP	9,40	1,80	N	19,2	20,3	1	1
18	7,60	7,64	0,20	-0,54	0,55	PP	8,00	0,36	N	19,5	19,9	1	1
19	7,22	7,29	0,47	0,17	0,35	PP	8,90	1,61	N	18,7	19,0	1	2
20	7,59	14,18	0,40	-1,68	1,36	PC	17,00	2,82	AV	16,2	17,0	2	2
21	7,51	7,59	5,75	1,93	4,97	PP	8,40	0,81	N	12,0	12,5	3	2
22	7,66	7,74	1,82	1,20	1,45	PD	13,00	5,26	AV	23,3	21,0	4	4
23	14,48	14,53	-1,64	-0,94	-1,78	PC	15,00	0,47	N	18,8	19,3	2	2
24	3,65	11,01	0,44	0,36	0,23	PD	14,30	3,29	AV	19,9	20,9	1	2
25	5,11	5,28	0,30	-1,41	1,65	PP	6,80	1,52	N	22,3	21,1	3	3
26	8,83	9,24	-0,04	-1,78	0,77	PP	10,10	0,86	N	20,4	20,4	3	3

n	Tempo tratamento (anos)	Idade na DMO (anos)	z peso na DMO	z estatura na DMO	z IMC na DMO	Grupo de puberdade	Idade óssea (anos)	IO - IC (anos)	Grupode IO - IC	Dose média glicó 12m	Dose média glicó 36m	17OH-PROG 12m	17OH-PROG 36m
27	1,79	5,51	0,49	0,47	0,19	PP	9,00	3,49	AV	23,7	22,6	2	2
28	6,98	7,05	-0,50	-1,80	0,51	PP	7,30	0,25	N	17,2	18,8	1	1
29	9,65	9,89	0,46	-0,39	0,77	PD	13,00	3,11	AV	20,9	21,7	1	2
30	6,99	10,38	1,13	1,24	0,55	PD	13,80	3,42	AV	18,9	19,4	3	2
31	7,43	7,72	0,19	-1,92	1,48	PP	5,20	-2,52	AT	18,4	19,6	3	3
32	5,56	5,70	1,54	-0,80	2,32	PP	4,60	-1,10	N	17,9	18,3	3	3
33	15,49	15,55	-0,73	-0,47	-0,40	PC	17,00	1,45	N	20,9	20,7	4	4
34	7,79	7,86	1,66	0,24	2,00	PP	8,70	0,84	N	19,1	18,8	4	2
35	14,38	14,46	-1,23	-2,14	-0,35	PC	17,00	2,54	AV	23,0	23,0	4	4
36	8,58	8,68	0,15	-2,52	1,84	PP	9,70	1,02	N	21,1	21,1	2	2
37	5,75	5,86	-0,57	-0,98	-0,09	PP	7,00	1,14	N	20,8	22,0	2	3
38	13,36	13,43	-0,91	-1,78	-0,21	PC	14,30	0,87	N	20,1	20,2	4	4
39	9,88	9,91	3,25	0,49	3,17	PD	12,90	2,99	AV	21,2	20,5	4	4
40	7,34	16,34	-0,99	-2,38	0,24	PC	17,00	0,66	N	20,8	21,2	4	4
41	8,88	8,95	1,02	1,23	0,36	PD	13,50	4,55	AV	22,2	21,1	1	2
42	14,07	15,44	0,16	0,42	0,14	PC	14,10	-1,34	N	19,4	20,4	4	3
43	4,94	6,10	2,52	0,75	1,81	PP	9,30	3,20	AV	20,2	20,6	2	3
44	10,38	10,54	-2,13	-1,89	-2,30	PP	11,80	1,26	N	22,4	18,6	4	2
45	2,67	9,76	1,09	1,42	0,42	PC	17,10	7,34	AV	29,2	30,5	4	4

PP = pré-púberes; PD = puberdade em desenvolvimento; PC = puberdade completa; N = normal; AV = avançada; AT = atrasada; 1 = todos os exames normais; 2 = ¼ dos exames normais; 3 = ¼ dos exames alterados; 4 = todos exames alterados

### ANEXO 5

Dados da densidade mineral óssea (DMO) dos 45 pacientes com HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase.

	z L2-L4 DMO/IC	G DMO/IC	z L2-L4 DMO/IA	G DMO/ IA	z L2-L4 DMO/IO	G DMO/ IO
1	-0,08	1	-0,08	1	-0,28	1
2	2,28	1	2,28	1	-1,12	2
3	-1,89	2	-1,21	2	-1,21	2
4	-1,32	2	0,72	1	0,04	1
5	0,48	1	-0,20	1	-0,88	1
6	-0,16	1	-0,36	1	-0,56	1
7	-0,08	1	-0,76	1	-2,12	2
8	0,67	1	0,87	1	0,87	1
9	1,83	1	1,83	1	-1,57	2
10	1,87	1	1,02	1	1,02	1
11	-0,11	1	-	-	-	-
12	-0,17	1	-0,17	1	-0,17	1
13	-0,57	1	-0,30	1	-1,11	2
14	-0,35	1	-0,89	1	-2,01	2
15	0,54	1	0,54	1	-0,31	1
16	-1,09	2	-0,41	1	-2,45	2
17	-1,11	2	-1,00	1	-1,60	2
18	-0,57	1	-0,57	1	-0,77	1
19	0,45	1	0,45	1	0,25	1
20	0,84	1	2,54	1	-1,71	2
21	0,66	1	0,26	1	0,46	1
22	1,72	1	1,32	1	-1,40	2
23	-2,50	2	-1,14	2	-3,18	3
24	-0,28	1	-0,55	1	-2,52	3
25	0,76	1	0,76	1	0,49	1
26	-0,45	1	-0,05	1	-1,13	2
27	0,94	1	0,67	1	-0,14	1
28	-0,81	1	-0,61	1	-1,01	2
29	-0,21	1	-0,21	1	-2,93	3
30	-0,82	1	-1,09	2	-2,21	2
31	0,51	1	0,78	1	1,05	1
32	0,78	1	0,78	1	0,78	1
33	2,64	1	4,00	1	1,96	1
34	-0,75	1	-0,95	1	-0,95	1
35	0,63	1	2,67	1	-0,73	1
36	-0,59	1	-0,05	1	-0,86	1
37	-1,77	2	-1,77	2	-2,17	2
38	0,62	1	1,98	1	-0,06	1
39	2,27	1	1,59	1	0,23	1
40	-0,41	1	2,99	1	-0,41	1
41	0,82	1	-0,06	1	-2,10	2
42	-1,07	2	-1,75	2	-0,39	1
43	0,32	1	0,32	1	-0,49	1
44	-2,55	3	-2,01	2	-2,82	3
45	1,65	1	0,84	1	-3,41	3

1 = > -1 DP ; 2 = entre -1 e -2,5 DP ; 3 = < -2,5 DP

