

Gabrielle Sormanti Schnaider Rezek

AVALIAÇÃO METABÓLICA DE MULHERES
JOVENS COM HIPERPLASIA ADRENAL
CONGÊNITA

Campinas

2011



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

AVALIAÇÃO METABÓLICA DE MULHERES JOVENS
COM HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

Gabrielle Sormanti Schnaider Rezek

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, sob orientação da Profa Dra Lilia Freire Rodrigues de Souza Li e co-orientação da Profa Dra Sofia Helena Valente de Lemos Marini

Campinas, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

R339a Rezek, Gabrielle Sormanti Schnaider, 1977-
Avaliação metabólica de mulheres jovens com
hiperplasia adrenal congênita. -- Campinas, SP : [s.n.],
2011.

Orientador : Lilia Freire Rodrigues de Souza Li
Coorientador : Sofia Helena Valente de Lemos Marini
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. 17-alfa-hidroxiprogesterona. 2. Hidrocortisona. 3.
Insulina. 4. Dislipidemias. 5. Obesidade. I. Li, Lilia
Freire Rodrigues de Souza. II. Marini, Sofia Helena
Valente de Lemos. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Metabolic evaluation in young women with congenital adrenal hyperplasia

Palavras-chave em inglês:

17-alpha-hydroxyprogesterone

Hydrocortisone

Insulin

Dyslipidemias

Obesity

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente

Banca examinadora:

Lilia Freire Rodrigues de Souza [Orientador]

Sofia Helena Valente de Lemos Marini [Coorientador]

Ângela Maria Spinola e Castro

Bruno Geloneze

Data da defesa: 05-08-2011

Programa de Pós-Graduação: Faculdade de Ciências Médicas

FOLHA DE APROVAÇÃO

Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado

Aluna Gabrielle Sormanti Schnaider Rezek

Orientador: Profa. Dra. Lília Freire Rodrigues de Souza Li

Membros:	
Professora Doutora Lília Freire Rodrigues de Souza Li	
Professora Doutora Ângela Maria Spinola-Castro	
Professor Doutor Bruno Geloneze	

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

Data: 05/08/2011

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Taylor e Vera, por tornarem possível mais esta vitória;

Ao meu marido, Gustavo, pela paciência e compreensão nos momentos de ausência;

Ao meu filho Augusto, pelas horas que tivemos que nos amar apenas pelos pensamentos;

À Dra Sofia Helena Valente de Lemos Marini e ao Dr Gil Guerra Junior, por me ensinarem os primeiros passos na Endocrinologia Pediátrica com tanta dedicação, sabedoria e amizade,

Dedico esta pesquisa, fruto de trabalho e idealismo.

AGRADECIMENTOS

A todas as pacientes e aos seus familiares, pela colaboração irrestrita à elaboração deste estudo e à confiança em nós depositada;

À Dra Lilia Freire Rodrigues de Souza Li, pela disponibilidade, dedicação e amizade nestes meses de convivência, pesquisa e estudos;

Ao Dr André Moreno Morcillo, pelo auxílio na análise estatística;

Ao Dr Roger Frigério Castilho pelo auxílio nas dosagens laboratoriais;

E ao Dr Taylor Brandão Schnaider, pelo apoio necessário ao cumprimento deste trabalho,

Toda a minha gratidão

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”.

Leonardo da Vinci

RESUMO

Introdução: Pacientes adultos com hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência de 21-hidroxilase apresentam maior incidência de obesidade, adiposidade visceral, hiperinsulinismo, resistência insulínica e hiperandrogenismo que indivíduos normais. A disfunção adrenomedular e o hipercortisolismo intermitente parecem estar associados a estas anormalidades, o que predispõe estes pacientes a um risco aumentado de desenvolvimento de síndrome metabólica e doença aterosclerótica.

Objetivo: Avaliar a presença de resistência insulínica e dislipidemia em pacientes adultas jovens com HAC e investigar a associação com o índice de massa corporal (IMC) e a dose de glicocorticoide prescrita.

Metodologia: Foram estudadas 18 pacientes entre 15 e 23 anos, avaliadas com medidas de IMC, circunferência abdominal, dose de glicocorticoide, glicemia, insulinemia, colesterol total e frações e triglicérides.

Resultados: O IMC estava normal em 12 pacientes, cinco apresentavam sobrepeso e uma obesidade. A circunferência abdominal estava aumentada em sete pacientes. A insulinemia de jejum e o HOMA IR estavam aumentados em 7 e 8 pacientes, respectivamente. Apenas duas das pacientes apresentaram aumento de colesterol total e/ou de triglicérides, e duas diminuição dos níveis de HDL-colesterol. A resistência insulínica não apresentou associação com o IMC, a circunferência abdominal ou a dose de glicocorticoide prescrita.

Conclusão: Mulheres jovens com hiperplasia adrenal congênita não apresentaram dislipidemia mas mostraram uma alta incidência de resistência insulínica e obesidade central, independente do IMC e da dose de glicocorticoide prescrita.

ABSTRACT

Introduction: Adult patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to classical 21-hydroxylase deficiency (21OHD) present higher incidence of obesity, visceral adiposity, hyperinsulinism, insulin resistance and hyperandrogenism compared to normal individuals. The adrenomedullary dysfunction and the intermittent hypercortisolism tend to be associated to these abnormalities, what predispose these patients to metabolic syndrome and atherosclerosis disease.

Aim: To evaluate insulin resistance and lipid profile in patients with 21OHD CAH and its association with Body Mass Index (BMI) and corticosteroid dosage prescribed.

Methods: Eighteen young women (19.3 ± 3.0 years) with 21OHD CAH were evaluated with measures of BMI, waist circumference, glucocorticoid dosage, glucose, insulin and lipid profile.

Results: BMI was normal in 12 patients, 5 were overweight and 1 obesity. Waist circumference was high in 7. Fasting insulin and HOMA-IR were elevated in seven and eight patients, respectively. Total cholesterol and triglycerides levels were high in only one patient and HDL-cholesterol was low in two. Insulin resistance was not associated with BMI, waist circumference or glucocorticoid dosage.

Conclusions: Young women with 21OHD CAH did not show dyslipidemia, but presented high incidence of insulin resistance and central obesity independent of BMI or corticosteroid dosage.

LISTA DE ABREVIATURAS

α	Alfa
AHA	<i>American Heart Association</i>
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
β	Beta
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	Centímetro
CRH	hormônio corticotrófico
DP	desvio padrão
EUA	Estados Unidos da América
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HAC	hiperplasia adrenal congênita
HDL	<i>high density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HOMA-IR	<i>Hoemostasis model assesment for insulin resistance</i>
IDF.....	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	<i>low density lipoprotein</i> (lipoproteína de baixa densidade)
LH.....	hormônio luteinizante
mEq/L	miliequivalente por litro
mg.....	Miligrama
mg/dL	miligrama por decilitro
mg/m ² SC/dia	miligrama por metro quadrado de superfície corporal por dia

mL	Mililitro
mmHg	milímetros de mercúrio
mmol/L	milimol por litro
mU/mL	miliunidade por mililitro
μU/mL	microunidade por mililitro
mU/L.....	miliunidade por litro
N.....	número de pacientes
OMS	Organização Mundial de Saúde
p.....	Probabilidade
PAD	pressão arterial diastólica
PAS.....	pressão arterial sistólica
RI	resistência insulínica
SHBG	<i>Sex hormone binding globulin</i>
SOP	Síndrome de Ovários Policísticos
Tanner M	estadiamento mamário de Tanner
Tanner P	estadiamento de pilificação pubiana de Tanner
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
%	Porcentagem

LISTA DE FIGURAS

Figura 1

Ficha protocolo para coleta dos dados 53

Figura 2

Características da população em relação à dose de hidrocortisona prescrita 33

Figura 3

Resistência insulínica em relação à dose de hidrocortisona prescrita 34

LISTA DE TABELAS

Tabela I

Características gerais da amostra estudada 54

Tabela II

Estatística descritiva das variáveis analisadas 30

Tabela III

Avaliação da associação entre o IMC e as variáveis: circunferência abdominal, PAS, PAD, dose de glicocorticoide, insulinemia, HOMA-IR, colesterol total e frações, HDL, LDL e triglicérides 55

Tabela IV

Avaliação da associação entre insulinemia e as variáveis: IMC, circunferência abdominal, dose de glicocorticoide, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides 56

Tabela V

Avaliação da associação entre HOMA-IR e as variáveis: IMC, circunferência abdominal, dose de glicocorticoide, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides 57

Tabela VI

Presença de resistência insulínica em relação ao IMC 32

Tabela VII

Avaliação da associação entre a circunferência abdominal e as variáveis: IMC, PAS, PAD, dose de glicocorticóide, insulinemia, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides 58

Tabela VIII

Avaliação da associação entre a dose de glicocorticóide em uso e as variáveis: IMC, circunferência abdominal, PAS, PAD, insulinemia, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides 59

Tabela IX

Presença de resistência insulínica em relação à dose de glicocorticóide prescrita 60

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
INTRODUÇÃO.....	15
Hiperplasia Adrenal Congênita	15
<i>Deficiência da enzima 21-hidroxilase</i>	15
<i>Tratamento</i>	16
Efeitos Metabólicos dos Glicocorticoides	17
Alterações Metabólicas na Hiperplasia Adrenal Congênita	18
Teoria da Reprogramação	18
Fatores de Risco Cardiovascular	19
Resistência Insulínica	21
<i>Insulinemia de Jejum e Índice HOMA IR</i>	23
OBJETIVO	25
METODOLOGIA	26
RESULTADOS	30
DISCUSSÃO	35
CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41
ANEXOS	51
APÊNDICES	53

INTRODUÇÃO

Hiperplasia Adrenal Congênita:

Hiperplasia adrenal congênita (HAC) é a denominação de um grupo de doenças hereditárias, autossômicas recessivas, que se caracterizam por um déficit na biossíntese de cortisol devido a um bloqueio de uma das cinco enzimas ou complexos enzimáticos necessários para transformar o colesterol em cortisol⁽¹⁾. A deficiência enzimática implica na diminuição da síntese dos hormônios situados abaixo da cadeia metabólica e no aumento dos metabólitos precursores à enzima afetada. O ponto em comum de todas elas é o aumento da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, que se deve à perda do retrocontrole negativo, exercido pelo cortisol⁽¹⁻³⁾.

Os sinais clínicos consequentes a estas alterações estão relacionados ao déficit de produção de cortisol, à deficiência ou excesso de mineralocorticóides e a um aumento ou diminuição da produção de andrógenos⁽¹⁻³⁾. Há a variante denominada clássica em que a deficiência enzimática é extrema. A produção inadequada de cortisol manifesta-se por hipoglicemia, fadiga e pouca tolerância ao estresse consequente a infecções ou traumas.⁽³⁾ As alterações da produção de mineralocorticóides que costumam ocorrer podem causar hipo ou hipertensão. As diferenças na secreção de hormônios sexuais podem causar tanto a virilização do feto do gênero feminino (distúrbio da diferenciação sexual XX), quanto a masculinização incompleta do feto do gênero masculino (distúrbio da diferenciação sexual XY)⁽³⁾. Os defeitos enzimáticos parciais produzem distúrbios menos graves que podem manifestar-se somente na infância tardia ou na vida adulta e são variantes não clássicas ou tardias da doença⁽⁴⁾

Deficiência da enzima 21-hidroxilase:

A deficiência da enzima 21-hidroxilase é a forma mais frequente de hiperplasia adrenal congênita. A incidência estimada da variante clássica é de um caso para cada dez a vinte mil nascidos vivos. Uma em cada sessenta pessoas é heterozigota para um alelo da doença⁽³⁻⁴⁾.

A 21-hidroxilase é responsável pela conversão de progesterona em desoxicorticosterona e de 17-hidroxiprogesterona em desoxicortisol. A deficiência hormonal resultante leva à insuficiência adrenal por deficiência de cortisol e ao acúmulo de andrógenos⁽¹⁻³⁾. O fenótipo observado pelo acúmulo dos andrógenos é a virilização dos órgãos genitais externos, que está presente em variada gravidade. No gênero feminino, podemos notar desde uma simples hipertrofia de clitóris até a aparência de um genital típico masculino com criptorquidia bilateral⁽⁴⁾. O déficit associado de secreção de aldosterona é variável e é responsável pela perda de sal presente na forma clássica. A insuficiência de mineralocorticóide é causa de desidratação, com presença de hiponatremia grave, hipercalemia e acidose metabólica. A desidratação, o choque e o consequente colapso cardiovascular, podem levar ao óbito na ausência de tratamento rápido e adequado⁽³⁾.

Quando o tratamento não é realizado no período neonatal, o paciente pode apresentar sinais de hiperandrogenismo, como progressão da virilização da genitália externa, pubarca precoce, acne e hirsutismo, além de pseudo-puberdade precoce, aceleração do crescimento e da idade óssea e transtornos menstruais⁽⁴⁻⁵⁾.

Tratamento:

O tratamento consiste na reposição dos hormônios deficientes através da administração de glicocorticoide e, quando necessário, de mineralocorticóide, e visa desde a sobrevivência do paciente, até a estabilização do retrocontrole negativo do ACTH, permitindo ganho ponderoestatural adequado, puberdade normal e função reprodutora sem prejuízos^(1-3,5-8).

A reposição de glicocorticoide pode ser feita por uso de hidrocortisona, prednisona, prednisolona ou dexametasona. Os estudos clássicos recomendam a administração de hidrocortisona na dose de dez a vinte miligramas por metro quadrado de superfície corporal ao dia, dividida em três tomadas, ou seja, a cada oito horas^(1,5-8). Os demais glicocorticoides citados devem ser evitados na infância pelo conhecido risco de inibição do crescimento, com prejuízo da altura final, podendo ser utilizados após a puberdade. A dose pode ser calculada levando-se em consideração a potência relativa antiinflamatória, comparadas ao

cortisol. Assim, sabemos que a prednisolona e a prednisona apresentam uma potência aproximadamente quatro vezes maior que a hidrocortisona quanto à ação antiinflamatória e bioequivalência semelhante na retenção de sódio. A dexametasona apresenta uma potência vinte e quatro vezes maior que o cortisol quanto à ação antiinflamatória e não tem ação na retenção de sódio⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Nos pacientes com clínica de perda de sal, deve-se instituir reposição de mineralocorticóide através da administração de acetato de fludrocortisona oral, na dose de 0,05 a 0,2 miligramas ao dia, podendo ser dividido em duas a três tomadas. Nos lactentes, há a necessidade de se aumentar o aporte de cloreto de sódio à dieta, visando à normalização dos eletrólitos^(1-3,5-8).

Efeitos Metabólicos dos Glicocorticoides:

O efeito metabólico mais amplamente conhecido do cortisol e de outros glicocorticoides é sua capacidade de estimular a gliconeogênese pelo fígado. O cortisol também provoca uma redução moderada na taxa de utilização de glicose pela maior parte das células do organismo⁽¹⁰⁾. Embora a causa desta redução não seja conhecida, pesquisadores acreditam que o cortisol retarde diretamente a velocidade de utilização de glicose em algum ponto entre sua entrada nas células e sua degradação final. Tanto o aumento da taxa de gliconeogênese quanto a redução moderada na velocidade de utilização da glicose pelas células provocam a elevação da concentração sanguínea de glicose. Esta elevação, por sua vez, estimula a secreção de insulina⁽¹¹⁾. As maiores concentrações de insulina, entretanto, não são tão efetivas na manutenção da glicose plasmática quanto em condições normais. Por motivos não inteiramente compreendidos, os altos níveis de glicocorticoides reduzem a sensibilidade de muitos tecidos, especialmente do músculo esquelético e tecido adiposo, aos efeitos estimulantes da insulina sobre a captação e utilização da glicose. Uma possível explicação consiste em que altos níveis de ácidos graxos, causados pelo efeito de glicocorticoides sobre a mobilização de lipídios a partir dos depósitos de gordura, poderiam prejudicar as ações da insulina nos tecidos⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

O cortisol também parece exercer um efeito direto sobre o aumento da oxidação de ácidos graxos nas células. A maior mobilização de gorduras, combinada à maior oxidação de ácidos graxos nas células, contribui para que os sistemas metabólicos celulares deixem de utilizar glicose para a geração de energia e passem a utilizar ácidos graxos em momentos de jejum ou outros estresses⁽¹²⁾.

A inabilidade em se reproduzir o ciclo do cortisol endógeno, em pacientes com hiperplasia adrenal congênita, induz disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, já que a reposição hormonal com hidrocortisona, além de favorecer concentrações supra-fisiológicas uma a duas horas após a administração oral da droga, devido à sua curta meia-vida (cinco a seis horas), pode levar à secreção aumentada de hormônio hipotalâmico liberador do ACTH (CRH) e ACTH, com consequente aumento da produção de andrógenos⁽¹³⁾.

Alterações Metabólicas na Hiperplasia Adrenal Congênita:

Pacientes adultos com hiperplasia adrenal congênita clássica apresentam maior incidência de obesidade, adiposidade visceral, hiperinsulinismo, resistência insulínica e hiperandrogenismo que indivíduos normais⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. A disfunção adrenomedular e o hipercortisolismo intermitente parecem estar associados a estas anormalidades, o que predispõe estes pacientes a um risco aumentado de desenvolvimento de síndrome metabólica e doença aterosclerótica^(1,5-8). A hiperplasia adrenal congênita é uma das etiologias da síndrome dos ovários policísticos (SOP)⁽¹⁶⁾.

Teoria da Reprogramação:

Variações ambientais precoces na vida intrauterina podem ter impacto profundo e permanente no crescimento e na função de diversos órgãos do corpo (teoria da reprogramação)⁽¹⁷⁾. A privação fetal torna o indivíduo incapaz de responder adequadamente a altas taxas calóricas, a concentrações séricas elevadas de gordura e a dietas hipernatrêmicas, tornando-o um adulto com risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, hipertensão, resistência insulínica, intolerância à glicose, diabetes tipo 2 e

obesidade⁽¹⁷⁻²⁴⁾. Estudos têm apresentado uma origem intra-uterina à SOP⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Assim sendo, a exposição fetal a níveis elevados de andrógenos seria capaz de induzir alterações na diferenciação tecidual, levando ao fenótipo da síndrome na vida adulta⁽¹⁸⁻²⁰⁾. A exposição transitória a andrógenos precocemente na vida reprodutiva pode ter um efeito adverso prolongado na sensibilidade à insulina⁽¹⁸⁻²⁴⁾.

Estudos em modelos animais sugerem que a exposição pré-natal e neonatal a andrógenos resultam em aumento da adiposidade, resistência insulínica e alterações na lipólise na idade adulta, aumentando a possibilidade de que os andrógenos exerçam um efeito do tipo reprogramação no tecido adiposo⁽¹⁸⁻²⁴⁾. Pesquisas com meninas nascidas com baixo peso (pequenas para a idade gestacional) demonstram que elas são mais suscetíveis a desenvolver pubarca precoce, hiperandrogenismo, resistência insulínica e dislipidemia durante a adolescência⁽²¹⁾. Juntos, estes estudos sugerem que intervenções que previnam exposição a andrógenos no início da vida podem ter grandes benefícios na prevenção de sequelas metabólicas a longo prazo⁽¹⁸⁻²⁴⁾.

Fatores de Risco Cardiovascular:

As doenças cardiovasculares são a primeira causa de morte nos países desenvolvidos e também vem crescendo muito nos países de economia em transição e subdesenvolvidos. Pelos riscos de desenvolvimento de aterosclerose e, conseqüentemente, doenças cardiovasculares, existe uma grande preocupação atual em investigar precocemente as alterações do metabolismo lipídico e a resistência insulínica. Estima-se que, no Brasil, a mortalidade por doenças cardiovasculares em 2040 seja maior que nos Estados Unidos (EUA) e em Portugal⁽²⁵⁻²⁶⁾.

Aterosclerose é uma doença das artérias de tamanho médio e grande em que as lesões de gordura chamadas de placas ateromatosas se desenvolvem dentro das superfícies das paredes arteriais⁽²⁷⁻²⁹⁾. Depois que ocorre a lesão no endotélio vascular, os monócitos e lipídios circulantes (principalmente lipoproteínas de baixa densidade) começam a se

acumular no local da lesão. Os monócitos atravessam o endotélio, penetram a camada íntima da parede do vaso, e se diferenciam em macrófagos, que então ingerem e oxidam as lipoproteínas acumuladas, adquirindo um aspecto coloidal. Estes macrófagos coloidais então se agregam no vaso sanguíneo e formam uma estria gordurosa visível. Com o passar do tempo, as estrias de gordura aumentam e coalescem, e os tecidos dos músculos lisos e fibrosos adjacentes proliferam para formar placas cada vez maiores. Os macrófagos também liberam substâncias que causam inflamação e uma maior proliferação de músculo liso e tecido fibroso nas superfícies interiores da parede arterial. Os depósitos de lipídios e a proliferação celular podem tornar-se tão grandes que as placas se destacam na luz da artéria e reduzem muito o fluxo do sangue, chegando às vezes a obstruir completamente o vaso⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Atualmente, considera-se que o efeito aterogênico dos diversos fatores de risco associados podem iniciar-se já no período intrauterino e progredir lentamente durante as três primeiras décadas de vida, de forma assintomática, para expressar-se clinicamente a partir da quarta década, na forma de aterosclerose coronariana, aórtica, cerebral e vascular periférica⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Dislipidemias são definidas como qualquer alteração nas concentrações dos lipídios circulantes, em relação a valores referenciais para uma amostra populacional considerada⁽³⁰⁻³¹⁾.

A ação dos hormônios sexuais tem um papel decisivo na diferenciação do perfil lipídico. Assim, observa-se que o estrógeno eleva os níveis séricos de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) e diminui o colesterol total e o quociente LDL/HDL. Por outro lado, a testosterona diminui os níveis de HDL e eleva o quociente LDL/HDL. Além disso, a distribuição regional de gordura tem um efeito considerável na aterogênese e no perfil lipídico, desde a infância até a máxima expressão na vida adulta⁽²⁹⁻³¹⁾.

A distribuição andróide (central) de gordura corporal é acompanhada de aumento nos níveis de LDL-colesterol, diminuição do HDL, hipertensão, resistência à insulina e maior risco cardiovascular, expressão da síndrome metabólica^(17,25). A distribuição de gordura ginecóide (glútea e femoral) se acompanha de um perfil lipídico menos aterogênico e com menor risco cardiovascular. Tanto a insulina quanto os andrógenos livres estão

independentemente associados ao acúmulo de gordura central em adolescentes com história de baixo peso de nascimento e pubarca precoce, independente do gênero, indicando que tanto o hiperinsulinismo quanto o aumento da atividade androgênica podem promover a distribuição andróide de gordura corporal⁽²⁴⁾.

Diversos fármacos podem atuar sobre o metabolismo lipídico, induzindo alterações nos níveis de colesterol total, lipoproteínas e apolipoproteínas. Pacientes portadores de asma, transplantados renais e cardíacos e aqueles com doenças reumáticas, durante o curso de tratamento com corticosteroides, apresentam aumento das concentrações séricas de lipídios^(9-10,12,32).

O mecanismo pelo qual os glicocorticoides induzem a dislipidemia tem sido associado à resistência insulínica que esta classe de medicamento produz^(9-10,13). Os glicocorticoides aumentam as concentrações séricas de glicose, estimulam a liberação de insulina e inibem a captação de glicose pelas células musculares. Além disso, estimulam a lipase, com consequente aumento da lipólise⁽¹²⁻¹³⁾.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), em sua IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose, estabelece como aumentados os valores de colesterol total maior que 200 mg/dL, LDL-colesterol maior que 160 mg/dL e triglicerídeos maior que 150 mg/dL. Para o HDL-colesterol, aceitam-se como desejáveis valores maiores que 50 mg/dL para as mulheres⁽³¹⁾.

Resistência Insulínica:

A resistência insulínica é definida como uma resposta anormal da insulina a uma dada concentração de glicose⁽³³⁻³⁴⁾. Assim como outros receptores hormonais, a duração, a amplitude do estímulo da insulina e a diferente sensibilidade nos vários tecidos corporais, interferem na variabilidade de expressão clínica observada. O fenótipo inclui obesidade central, acantose nigricans, estrias, acne, hirsutismo, calvície frontal, diátese alérgica, hipertensão e dislipidemia, esteatose hepática, hiperandrogenismo adrenal e ovariano⁽³³⁻³⁴⁾. Estudos associam a resistência insulínica à aterosclerose e à morbidade cardiovascular^(27-31,33-34).

A insulina apresenta diversos efeitos que levam ao armazenamento das gorduras no tecido adiposo. Em primeiro lugar, a insulina aumenta a utilização da glicose pela maioria dos tecidos do corpo, o que automaticamente reduz a utilização da gordura. Entretanto, a insulina também promove a síntese de ácidos graxos nas células hepáticas que são então transportados através das lipoproteínas séricas para serem armazenados nas células adiposas. A insulina ainda inibe a ação da lipase hormônio-sensível. Esta enzima provoca a hidrólise dos triglicerídeos previamente armazenados. Consequentemente, a liberação dos ácidos graxos do tecido adiposo para o sangue circulante é inibida. A insulina também promove o transporte da glicose através da membrana celular para as células adiposas da mesma maneira que promove o transporte da glicose para dentro das células musculares⁽¹¹⁾.

Na ausência de insulina ou na resistência insulínica, todos os efeitos que a insulina provoca no armazenamento das gorduras são revertidos. A enzima lipase hormônio-sensível nas células adiposas torna-se intensamente ativada. Isto leva à hidrólise dos triglicerídeos armazenados, liberando grandes quantidades de ácidos graxos e glicerol no sangue circulante. A não funcionalidade da insulina promove a conversão hepática de alguns ácidos graxos em fosfolípidos e colesterol. Esta elevada concentração de lipídios no sangue promove o desenvolvimento da aterosclerose^(11,27-31).

A insulina estimula a proliferação (hiperplasia) e o crescimento (hipertrofia) de células da camada muscular vascular, através do estímulo da mitogênese e da produção de endotelina-1, além de promover o aumento de outros fatores de crescimento como o fator de crescimento derivado de plaquetas⁽¹¹⁾. Assim como outros receptores hormonais, a duração, a amplitude do estímulo da insulina e a diferente sensibilidade nos vários tecidos corporais, interferem na variabilidade de expressão clínica observada⁽³³⁻³⁴⁾.

O glucagon, o hormônio de crescimento, o cortisol, a progesterona e o estrogênio aumentam diretamente a secreção de insulina ou potencializam o estímulo da glicose para a secreção de insulina. A importância dos efeitos estimulatórios destes hormônios é que a secreção prolongada de qualquer um deles em grandes quantidades pode ocasionalmente levar à resistência insulínica ou à exaustão das células beta das ilhotas de Langerhans e, consequentemente, aumentar o risco de diabetes mellitus tipo 2⁽¹¹⁾.

Em comparação ao tecido adiposo subcutâneo, a gordura visceral apresenta um maior número de receptores de glicocorticoide, e consequentemente, uma maior concentração hormonal local. O tecido adiposo do omento apresenta grande atividade da enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, promovendo a conversão de cortisona inativa em cortisol. O aumento da ação e da biodisponibilidade dos glicocorticoides no tecido adiposo, principalmente na gordura visceral, provavelmente contribui para a patogênese da resistência insulínica^(11-12,33-34).

O hiperinsulinismo potencializa o hiperandrogenismo através da supressão da SHBG (*sex hormone binding globulin*), aumentando a biodisponibilidade da testosterona, além de estimular a secreção de LH pela hipófise, promovendo a ação das enzimas 17-hidroxilase e 17,20-liase no ovário, contribuindo para uma maior produção androgênica^(11,33-34).

Insulinemia de Jejum e Índice HOMA IR:

Estudos utilizam a insulinemia de jejum para avaliação da resistência insulínica. Estas pesquisas estabelecem valores de corte acima de 15 mU/mL como aumentados, porém não levam em conta os valores de glicemia no momento da coleta⁽³³⁻³⁵⁾.

Partindo dos resultados obtidos em estudos experimentais com animais e humanos, foi construído um modelo matemático para estimar o nível de funcionamento das células β e a sensibilidade à insulina, os quais seriam proporcionais aos níveis de glicemia e insulinemia de jejum. A partir desse modelo, seria possível avaliar a disfunção das células β e a resistência à insulina. Matthews e colaboradores, no ano de 1985 publicaram o modelo matemático denominado HOMA IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*). A partir desse modelo teórico, postulou-se que a resistência insulínica poderia ser determinada através da equação: $\text{HOMA IR} = \text{insulinemia de jejum (mU/L)} \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)} / 22,5$ ⁽³⁶⁾.

Embora o índice HOMA IR venha sendo amplamente utilizado, não há consenso quanto aos pontos de corte para a classificação de resistência insulínica, o que dificulta sua utilização em pesquisa. Geloneze e colaboradores, em seus estudos, propõem um valor de

HOMA IR acima de 2,71 como resistência insulínica, após a avaliação de 1317 brasileiros⁽³⁷⁾.

Apesar do clampe euglicêmico-hiperinsulinêmico ser considerado na atualidade como a técnica padrão-ouro e de maior acurácia para avaliação da resistência insulínica, é demorado, invasivo e de custo elevado, não sendo simples sua aplicação em estudos populacionais e na prática clínica⁽³⁵⁻³⁷⁾.

A associação de obesidade, dislipidemia, resistência insulínica e *diabetes mellitus* tipo 2 leva a uma diminuição da expectativa de vida⁽²⁶⁾.

Existem poucos estudos sobre o efeito da hipofunção adrenal crônica e da exposição precoce ao hiperandrogenismo sobre a secreção de insulina e tendência à obesidade. Muitas destas informações não estão suficientemente consolidadas, dificultando ao médico clínico, que atende pacientes com hiperplasia adrenal congênita, a tomar decisões fundamentadas em preceitos terapêuticos.

O interesse em estudar o metabolismo lipídico e a resistência insulínica destes pacientes vem da crescente necessidade de prevenção de doenças crônicas como a aterosclerose desde a infância, visto que a principal causa de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos na atualidade são as doenças cardiovasculares.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar o perfil metabólico de pacientes adultas jovens portadoras de hiperplasia adrenal congênita, forma clássica, correlacionando com dados de índice de massa corporal e dose de glicocorticoide utilizada.

METODOLOGIA

Participaram desse estudo 18 pacientes jovens, todas do gênero feminino, com idade entre 14 e 23 anos, apresentando diagnóstico prévio de hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase, forma clássica, com estadiamento puberal de Tanner M5P5 e clinicamente compensadas. As pacientes foram acompanhadas por uma mesma Endocrinologista Pediatra, no Ambulatório do Hospital das Clínicas da UNICAMP por um tempo médio de 18,2 anos ($\pm 3,0$). Todas as pacientes receberam abordagem terapêutica dietético-comportamental desde o início do seu acompanhamento no serviço. Foram escolhidas apenas pacientes que tinham atingido estatura final para que não houvesse interferência da puberdade nos valores androgênicos. Considerou-se estatura final velocidade de crescimento menor que 2 cm no último ano. Nenhuma paciente encontrava-se em uso de drogas hipoglicemiantes ou hipolipemiantes. O estudo realizado foi do tipo clínico transversal. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, sob o número 133/2008 (Anexo 1).

A avaliação antropométrica e as dosagens laboratoriais foram realizadas entre janeiro de 2006 e abril de 2008. O diagnóstico da doença foi feito nos primeiros anos de vida através de dosagens hormonais e confirmado posteriormente por estudo molecular⁽³⁸⁻³⁹⁾.

As pacientes foram avaliadas clinicamente com medidas de peso, estatura, pressão arterial, circunferência abdominal e estadiamento puberal, além da especificação do tipo de reposição hormonal em uso.

As medidas antropométricas foram feitas pelo pesquisador ou por um médico assistente, devidamente treinado, utilizando fita métrica, antropômetro vertical, balança digital Filizolla® e aparelho de pressão não invasivo Tykos®. O estadiamento puberal foi obtido por meio de exame físico, utilizando para tanto as pranchas de Tanner e Marshall⁽⁴⁰⁾.

As pacientes foram submetidas à determinação sérica de glicemia, insulinemia, colesterol total e frações e triglicérides de jejum. O material para análise foi coletado pela manhã, com o paciente em jejum de 12 horas, no Laboratório de Fisiologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Foram coletados 11 ml de sangue, sendo 4 ml colocados em tubo plástico com gel para dosagem de insulinemia, 4 ml em tubo seco para determinação de colesterol total e frações e triglicérides, e 3 ml em tubo com anticoagulante para avaliação da glicemia. A insulinemia foi avaliada por quimioluminescência e os demais exames por método colorimétrico enzimático. Para a dosagem de insulina foi utilizado o kit Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltda, junto ao Analisador Immulite®, apresentando coeficiente de variação entre-ensaios de 6,4%, sendo detectável 8,5% de reação cruzada com proinsulina, não sendo detectada reação cruzada com peptídeo C ou glucagon. A faixa de normalidade da insulinemia varia de 6,0 a 28,4 µU/mL para o kit utilizado.

Considerou-se IMC normal de 18,5 a 24,9, sobrepeso de 25 a 29,9 e obesidade valores acima de 30, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽⁴¹⁾. A circunferência abdominal foi considerada aumentada quando maior ou igual a 80, segundo orientação da *International Diabetes Federation* (IDF)⁽⁴²⁾. Os níveis pressóricos adotados como elevados foram os maiores ou iguais a 130mmHg para a pressão sistólica e maiores ou iguais a 85 mmHg para a diastólica, segundo a IDF⁽⁴²⁾, a *American Heart Association* (AHA)⁽⁴³⁾ e a SBC⁽³¹⁾.

Os valores de referência para colesterol total e frações e triglicérides adotados foram os definidos pela SBC, em sua IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose, que estabelece como aumentados os valores de colesterol total maior que 200 mg/dL, LDL-colesterol maior que 160 mg/dL e triglicérides maior que 150 mg/dL. Para o HDL-colesterol, aceitam-se como desejáveis valores maiores que 50 mg/dL⁽³¹⁾.

Para avaliar a resistência insulínica (RI) foi considerada a insulinemia de jejum e o *homeostasis model assesment* (HOMA IR), obtido através da equação: glicemia de jejum (mmoL/L) multiplicada pela insulinemia de jejum (μ U/mL) divididos por 22,5⁽³⁶⁾. Considerou-se resistência insulínica a insulinemia de jejum maior ou igual a 15 μ U/mL para o método pré-estabelecido⁽³³⁾.

Foram utilizados valores de corte de HOMA IR segundo dados de pesquisa com brasileiros, considerando resistência insulínica quando igual ou superior a 2,71⁽³⁷⁾.

Quanto à dose de glicocorticoide prescrita, transformou-se a prednisona, a prednisolona e a dexametasona em equivalentes à hidrocortisona, multiplicando-se a dose de prednisona e prednisolona por 4 e a de dexametasona por 24⁽⁹⁻¹⁰⁾. O resultado obtido foi dividido pela superfície corporal, para que os dados pudessem ser comparáveis. Como diversos trabalhos utilizam o ponto de corte de dose de hidrocortisona de 20 mg/m²SC/dia para avaliações clínicas, as pacientes deste estudo foram divididas em dois grupos, sendo o primeiro constituído por aquelas em uso de doses abaixo de 20 mg/m²SC/dia e o segundo por doses acima deste índice^(6-8,13).

Considerou-se síndrome metabólica se a mesma paciente apresentasse obesidade central acompanhada de duas ou mais das seguintes alterações: aumento de triglicérides,

redução de HDL-colesterol, aumento da pressão sanguínea ou uso de drogas anti-hipertensivas e aumento da glicemia de jejum ou diagnóstico prévio de *diabetes mellitus* tipo 2 (critérios da International Diabetes Federation)⁽⁴²⁾.

Os dados obtidos foram registrados em fichas (Figura 1) e posteriormente processados com os softwares Epi Info versão 3.5.1, SPSS versão 16.0 para Windows[®] (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) e Microsoft Excell 2000 para Windows XP[®].

Para as variáveis quantitativas foram determinados a média, a mediana, o desvio padrão, o mínimo e o máximo. Para avaliação da associação entre as variáveis empregou-se o teste exato de Fisher bilateral. A correlação entre as variáveis foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Spearman. Fixou-se em 0,05 ou 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

A idade das pacientes variou entre 14,3 e 23,3 anos ($19,3 \pm 2,8$). O tempo médio de acompanhamento destas pacientes no Ambulatório do Serviço foi de 18,2 anos ($\pm 3,0$). Dez pacientes apresentavam a forma perdedora de sal e oito a forma não-perdedora. A média da altura final delas foi de 156,0cm. (Tabela I – Apêndice)

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi expressa na Tabela II.

Tabela II – Estatística descritiva das variáveis analisadas

	N	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Estatura (cm)	18	156,0	6,6	147,5	155,6	166,5
Peso (kg)	18	57,2	10,3	39,5	56,4	83,4
IMC (kg/m ²)	18	23,5	3,9	15,7	23,8	31,1
Circunferência abdominal (cm)	18	77,8	9,3	66,0	75,5	100,0
Superfície Corporal (m ²)	18	1,6	0,1	1,4	1,6	1,9
PAS (mmHg)	18	105,0	12,9	80,0	105,0	130,0
PAD (mmHg)	18	69,4	10,6	50,0	70,0	90,0
Glicemia (mg/dL)	18	77,9	6,4	65,0	78,0	92,0
Insulina (μU/mL)	18	13,4	8,1	4,6	10,5	33,8
HOMA IR	18	2,6	1,7	0,9	2,0	7,3
Colesterol Total (mg/dL)	18	170,3	29,2	126,0	166,0	265,0
HDL-colesterol (mg/dL)	18	61,0	14,9	32,0	64,0	83,0
LDL-colesterol (mg/dL)	18	92,5	22,0	48,0	94,0	152,0
Triglicérides (mg/dL)	18	85,2	52,2	42,0	75,5	229,0

IMC – índice de massa corporal

PAS – pressão arterial sistólica

PAD – pressão arterial diastólica

HOMA IR – *Homeostasis Model Assessment*

HDL-colesterol – lipoproteína de alta densidade

LDL-colesterol – lipoproteína de baixa densidade

O IMC foi normal em 12 pacientes. Sobrepeso encontrou-se presente em cinco pacientes e apenas uma paciente apresentou obesidade.

A circunferência abdominal estava aumentada em sete pacientes.

Foi verificado aumento de pressão sistólica em uma paciente e de diastólica também apenas em uma.

A glicemia de jejum foi normal em todas as pacientes.

O colesterol total estava elevado em duas pacientes e o HDL-colesterol baixo em quatro. O LDL-colesterol apresentou-se dentro da normalidade em todas as pacientes. Os triglicérides estavam elevados em duas pacientes.

Em relação ao índice de massa corporal, cinco das seis pacientes que estavam com excesso de peso apresentaram aumento da circunferência abdominal contra apenas duas das 12 que apresentaram peso normal. A circunferência abdominal apresentou associação significativa com o IMC (teste exato de Fisher: $p=0,013$). (Tabela III – Apêndice)

Considerando-se os valores de insulinemia de jejum, sete pacientes apresentavam resistência insulínica. Levando em consideração os valores de corte de HOMA IR, observou-se resistência insulínica em oito pacientes. (Tabela IV – Apêndice)

Quanto à resistência insulínica, três das pacientes com excesso de peso apresentaram aumento de insulinemia de jejum e quatro aumento do HOMA IR, semelhante ao grupo de pacientes com peso normal, onde quatro apresentaram insulinemia de jejum elevada e quatro mostraram aumento do HOMA-IR. A presença de resistência insulínica neste grupo não foi associada ao excesso de peso, estando presente independente

do IMC (teste exato de Fisher: insulinemia de jejum, $p=0,627$; HOMA-IR $p=0,321$). (Tabela V – Apêndice).

Tabela VI – Presença de resistência insulínica em relação ao IMC

IMC	Insulinemia de jejum ($\geq 15 \mu\text{U/mL}$)		HOMA-IR $\geq 2,71$	
	Normal	Resistência	Normal	Resistência
≥ 25	3	3	2	4
< 25	8	4	8	4
Total	11	7	10	8

Teste exato de Fisher: insulinemia de jejum $p=0,627$; HOMA IR $p=0,321$

Após avaliação das sete pacientes com aumento da circunferência abdominal, notou-se que duas apresentaram insulinemia de jejum elevada e três estavam com aumento do HOMA-IR. Das 11 pacientes com circunferência abdominal normal, cinco apresentavam insulinemia de jejum elevada e cinco estavam com aumento do HOMA-IR. Portanto, não houve associação entre circunferência abdominal e resistência insulínica (teste exato de Fisher: insulinemia $p=0,637$; HOMA-IR $p=1,0$). (Tabela VII – Apêndice).

Quanto ao glicocorticoide em uso no momento da coleta das amostras, cinco pacientes estavam em uso de hidrocortisona, oito em uso de prednisona ou prednisolona e cinco em uso de dexametasona. Treze pacientes também faziam uso de fludrocortisona. As doses de glicocorticoide utilizadas, transformadas em equivalentes à hidrocortisona, variaram de 6,67 a 29,25 $\text{mg/m}^2\text{SC/dia}$ ($18,3 \pm 6,1$). Sete pacientes estavam em uso de doses maiores que 20 $\text{mg/m}^2\text{SC/dia}$ e 11 em uso de doses abaixo deste índice. A presença de dislipidemia neste grupo foi independente da dose de glicocorticoide prescrita (teste exato de Fisher: colesterol total, $p=0,497$; HDL-colesterol, $p=1,0$; triglicérides, $p=1,0$). Não

houve associação entre a dose de glicocorticoide prescrita e o excesso de peso, ou aumento da circunferência abdominal ou aumento da pressão sanguínea (teste exato de Fisher: excesso de peso, $p=1,0$; circunferência abdominal, $p=1,0$; PAS, $p=0,389$; PAD, $p=1,0$). (Tabelas VIII e IX – Apêndice).

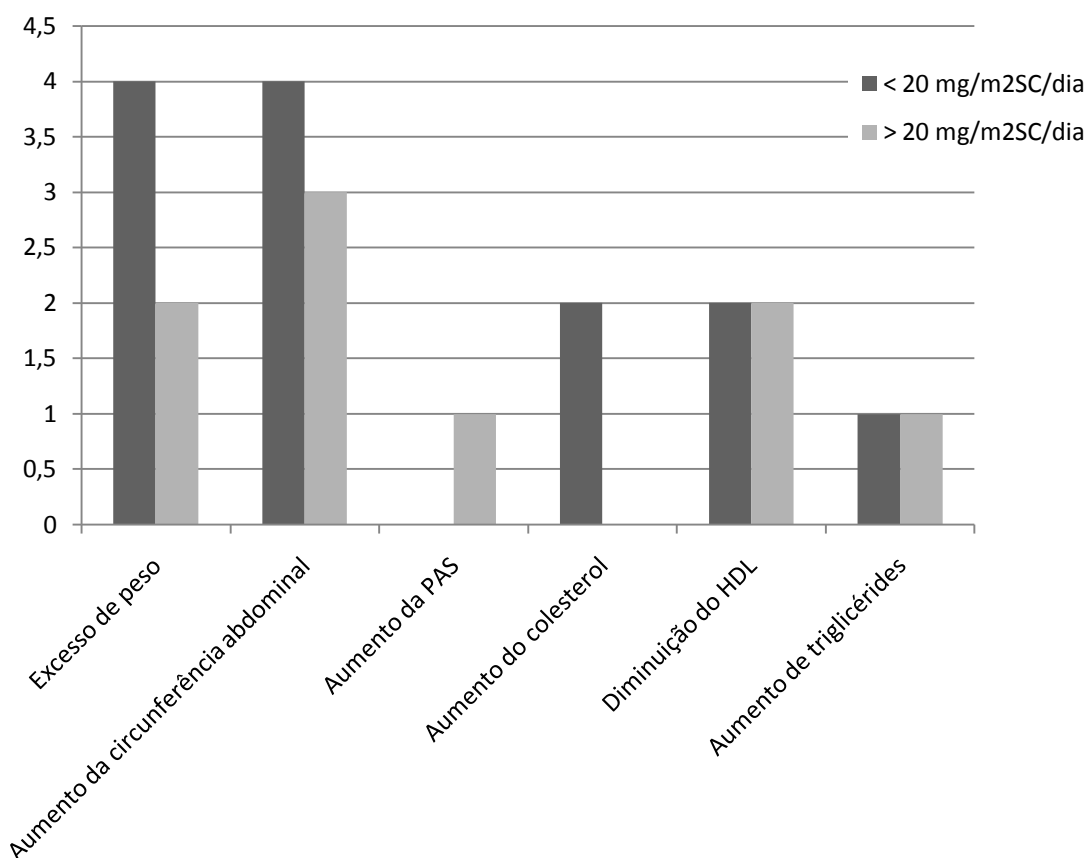


Figura 2 – Características da população em relação à dose de hidrocortisona prescrita

Não houve também, neste grupo, associação entre a dose de glicocorticoide e resistência insulínica (teste exato de Fisher - insulinemia: $p=1,0$; HOMA-IR: $p=0,630$). Não

houve ainda correlação entre a dose de glicocorticoide e os níveis de HOMA IR encontrados (coeficiente de Spearman = 0,145; $p = 0,567$).

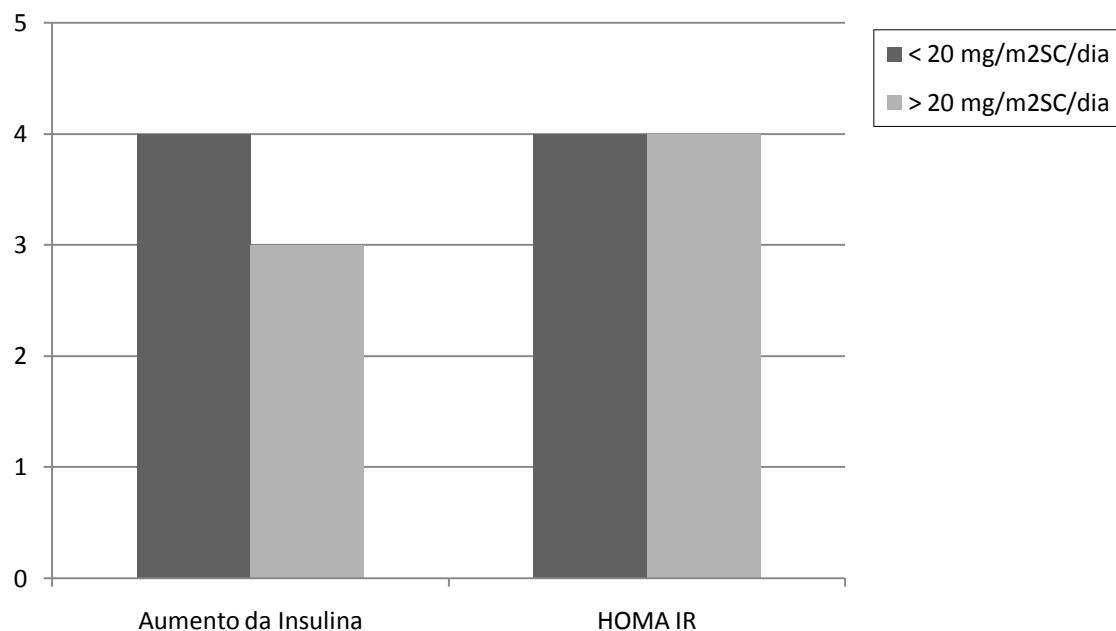


Figura 3 – Resistência insulínica em relação à dose de hidrocortisona prescrita

Nenhuma paciente apresentou síndrome metabólica segundo parâmetros da International Diabetes Federation (IDF).

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi elucidar se os mecanismos de risco cardiovascular ou de diabetes mellitus tipo 2 estão associados a fatores inerentes à própria doença ou às co-morbididades habitualmente presentes nestas pacientes (obesidade, dislipidemia, hipertensão e sinais de excesso de glicocorticoides)⁽⁴⁴⁾. Ao contrário da maioria dos estudos publicados na literatura sobre pacientes com HAC, não encontramos tendência maior à obesidade ou à dislipidemia⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾. Acreditamos que o fato de nossas pacientes serem acompanhadas desde o momento de seu diagnóstico até os dias atuais pelo mesmo profissional, de forma ativa e rigorosa, receberem orientações adequadas priorizando a adesão ao tratamento e alimentação controlada, tornou este grupo, de certa forma, especial para o estudo em questão.

Na maior parte dos estudos em mulheres adultas com HAC, estas ou encontravam-se em uso de doses excessivas de glicocorticoides para controle do hiperandrogenismo inerente à doença em questão, ou sem tratamento prévio, diferentemente da nossa casuística, em que as pacientes estão em tratamento desde os primeiros meses de vida. Os estudos em crianças e adolescentes com hiperplasia adrenal congênita, além de apresentarem um número pequeno de pacientes, não são passíveis de comparação com os dados de nossa casuística, uma vez que até mesmo os valores de referência de normalidade para dados antropométricos e dosagens hormonais na faixa etária pediátrica são diferentes^(29,34,41, 45-48).

A exposição pré-natal e neonatal a andrógenos pode provocar aumento da adiposidade, resistência insulínica e alterações na lipólise na idade adulta, sugerindo que os

andrógenos exerçam um efeito do tipo reprogramação no tecido adiposo. Estudos com ovelhas mostraram que o hiperandrogenismo na vida fetal não só induz o desenvolvimento de ovários multicísticos, como está associado ao retardo de crescimento intrauterino e à rápida recuperação do crescimento pós-natal, fatores já sabidamente determinantes de risco para resistência insulínica, intolerância a carboidratos e *diabetes mellitus* tipo 2 na vida adulta⁽²⁰⁾. Modelo de hiperandrogenismo reproduzido em fêmeas de macacos *Rhesus*, através da introdução precoce na vida intra-uterina de testosterona, demonstra aumento na produção pós-natal de andrógenos adrenais, causando hiperandrogenismo semelhante ao observado na SOP⁽¹⁹⁾. Além disso, foram observadas alterações metabólicas que incluem distribuição aberrante do tecido adiposo, defeitos na secreção e na ação da insulina e acúmulo de gordura visceral independente de obesidade⁽¹⁹⁾.

Observamos que tanto o hiperinsulinismo quanto o aumento da atividade androgênica podem promover a distribuição andróide de gordura corporal observada em nossa população⁽⁵⁵⁾. Todavia, o peso e o índice de massa corporal não são parâmetros suficientemente sensíveis para a detecção da gordura corporal. O que se observou nessa pesquisa, foi um aumento da circunferência abdominal (7 das 18 pacientes estudadas), indicando que as alterações na composição corporal observadas neste grupo são provavelmente inerentes à própria doença em questão e sugerindo que o hiperandrogenismo foi responsável por um acúmulo de gordura do tipo central.

Stikkelbroeck e colaboradores⁽⁵⁴⁾, avaliando a composição corporal através do uso de DEXA, demonstraram uma semelhança na distribuição de massa magra, mas uma porcentagem significativamente maior de massa gorda em tronco nas pacientes com hiperplasia adrenal congênita em relação a seus controles pareados pela idade, através do

uso de DEXA. Porém, em sua casuística, há uma incidência de 67% de sobrepeso nas pacientes estudadas (oito em 12), ao contrário de nosso estudo, onde apenas 3 das 18 pacientes apresentaram IMC superior a 25 mg/m². Gonçalves e colaboradores⁽⁵³⁾ também realizaram estudo de composição corporal através de impedância bioelétrica em 16 pacientes com HAC por deficiência de 21-hidroxilase e verificaram maior proporção de massa gorda em relação a seus controles pareados pela idade, sem tendência a aumento do IMC. Apesar desse estudo ter sido realizado no mesmo centro de referência de nossa pesquisa, incluindo algumas das pacientes deste estudo, foram avaliados pacientes de ambos os sexos, com idade extremamente variável (oito a 18 anos), não sendo possível descartar a variabilidade de gênero e da própria puberdade nessa população estudada.

A frequência aumentada de resistência insulínica que encontramos foi notória. Sete das 18 pacientes apresentaram aumento de insulinemia de jejum e oito das 18 aumento do HOMA IR, independente do IMC e da dose de glicocorticoide prescrita, sugerindo que a resistência insulínica seja inerente à própria doença de base. Este dado é reforçado pelos estudos de Speiser e colaboradores⁽⁵⁶⁾, ao avaliarem seis pacientes recém-diagnosticadas com a forma não-clássica e aos de Zhang e colaboradores⁽⁵⁷⁾, em 30 mulheres com hiperplasia adrenal congênita sem tratamento prévio, que demonstram a presença de resistência insulínica sem a interferência do uso de glicocorticoides. Entretanto, em nossa casuística, o HOMA IR foi ainda mais elevado que nas chinesas estudadas por Zhang⁽⁵⁷⁾ ($2,6 \pm 1,7$ versus $1,81 \pm 0,99$), talvez também devido a diferenças étnicas entre essas duas populações. Saygili e colaboradores⁽⁵⁸⁾, em estudo de 18 mulheres com HAC na Turquia, encontraram também índices HOMA IR muito elevados ($3,2 \pm 0,8$) e foram os únicos autores que tiveram o cuidado de parear seus controles pelo IMC, descartando a

interferência da obesidade na resistência insulínica. Entretanto, nenhuma das pacientes estudadas tinha confirmação diagnóstica por análise molecular e todas, além de apresentarem a forma não-clássica, também estavam sem tratamento medicamentoso na ocasião do estudo.

Arlt e colaboradores⁽⁵⁹⁾ relataram uma maior incidência de resistência insulínica, aumento de circunferência abdominal e até mesmo de diabetes gestacional na população estudada (duas das 199 pacientes relatadas com HAC). Diferentemente de nossas pacientes, a maioria de suas mulheres eram obesas (52,2%), com sinais clínicos e laboratoriais de excesso de uso de glicocorticoides (estrias, osteoporose e dosagens androgênicas suprimidas), além de não terem confirmação diagnóstica por estudo molecular, serem tratadas em centros de estudos diferentes, e não terem realizado as dosagens hormonais em um mesmo laboratório.

Apesar do risco aumentado de *diabetes mellitus* tipo 2 também presente em nossa casuística, secundário à resistência insulínica e ao aumento da circunferência abdominal observados, não se pode dizer que estas pacientes apresentam síndrome metabólica, já que não foi encontrada alteração significativa nos níveis pressóricos ou de lípides em relação à população de referência^(25-26,60). Este dado é semelhante ao encontrado por Falhammar e colaboradores⁽⁶⁰⁾, que não evidenciaram aumento nos valores séricos de colesterol total, LDL, HDL ou triglicérides nas 27 pacientes com hiperplasia adrenal congênita entre 18 e 30 anos, em relação a seus controles pareados pela idade.

Os estudos de Sartorato e colaboradores⁽⁶²⁾ evidenciam que a resistência insulínica per si é capaz de gerar doença aterosclerótica, podendo-se inferir que esta população, além

de apresentar risco aumentado de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, também está susceptível ao aparecimento de doenças cardiovasculares.

Após avaliação de nossas pacientes, podemos inferir que o tratamento adequado, tanto medicamentoso quanto a orientação dietético-comportamental, quando realizado desde os primeiros anos de vida, diminui os riscos de aparecimento de alguns dos componentes da síndrome metabólica.

CONCLUSÃO

Este grupo estudado de pacientes, com hiperplasia adrenal congênita, apresentou baixa frequência de dislipidemia e alta prevalência de resistência insulínica e obesidade central, independente do IMC e da dose de glicocorticoide prescrita.

REFERÊNCIAS

1. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9): 4133-60.
2. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW, Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9): 4048-53.
3. Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Guerra-Junior G. Hiperplasia Congênita das Supra-Renais. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C, editors. *Endocrinologia para o Pediatra*. 3^a ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p.269-76.
4. Santos CTM, Lemos-Marini SHV, Soardi FC, Mello MP. Hiperplasia Adrenal Congênita. In: Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G, editors. *Menino ou Menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p.155-81.
5. Kovács J, Votava F, Heinze G, Sólyom J, Lebl J, Pribilincová Z et al. Extensive Personal Experience: Lessons From 30 Years of Clinical Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia in Five Middle European Countries. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(7): 2958-64.
6. Labarta JJ, Bello E, Ruiz-Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, et al. Childhood-onset congenital adrenal hyperplasia: long-term outcome and optimization of therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17(3): 411-22.

7. Schaeffer TL, Tryggestad JB, Mallapa A, Hanna AE, Krishnan S, Chernausek SD et al. An Evidence-Based Model of Multidisciplinary Care for Patients and Families Affected by Classical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010:692439. Epub 2010 Mar 18.
8. Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, Aisenberg J, Azziz R, Bachega TA et al. Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010:275213. Epub 2011 Jan 10.
9. Longui CA. Corticoterapia. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C, editors. *Endocrinologia para o Pediatra*. 3^a ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p.317-24.
10. Chrousos GP. Adrenocorticosteróides e Antagonistas Adrenocorticais. In: Katsung BG, editor. *Farmacologia Básica e Clínica*. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p.573-88.
11. Guyton AC, Hall JE. Insulina, Glucagon e Diabetes Melito. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. p. 961-9.
12. Zimmerman J, Fainaru M, Eisenberg S. The effects of prednisone therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins: a prospective study. *Metabolism*. 1984; 33(6): 521-6.
13. Charmandari E, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol*. 2001; 169(1): 65-70.

14. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. Future Directions in the Study and Management of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 320-34.
15. Merke DP. Approach to the Adult with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3): 653-60.
16. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental etiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update.* 2005; 11(4): 357-74.
17. Cameron N, Demerath EW. Critical periods in human growth and their relationship to diseases of aging. *Am J Phys Anthropol.* 2002; Suppl 35: 159-84.
18. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol.* 2002; 174(1): 1-5.
19. Recabarren SE, Sir-Petermann T, Maliqueo M, Lobos A, Rojas-García P. La exposición prenatal a andrógenos como factor de reprogramación fetal. *Rev Med Chil.* 2006; 134(1): 101-8.
20. Xita N, Tsatsoulis A. Fetal origins of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1205: 148-55.
21. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, Mouzon SH, et al. Perinatal Risk Factors for Childhood Obesity and Metabolic Dysregulation. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90: 1303-13.

22. Burns TL, Letuchy EM, Paulos R, Witt J. Childhood Predictors of the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults: The Muscatine Study. *J Pediatr*. 2009; 155(3): 17-26.
23. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Rogol AD, Lovejoy JC, Sheffield-Moore M, et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev*. 2005; 26(1): 114-46.
24. Aucouturier J, Meyer M, Thivel D, Taillardat M, Duché P. Effect of Android to Gynoid Fat Ratio on Insulin Resistance in Obese Youth. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009; 163(9): 826-31.
25. Coutinho JG, Gentil PC, Toral N. A desnutrição e obesidade no Brasil: o enfrentamento com base na agenda única da nutrição. *Cad. Saúde Pública*. 2008; 24 (Suppl 2): S332-40.
26. Mansur AP, Souza MFM, Timermann A, Ramires JAF. Trends of the Risk of Death due to Circulatory, Cerebrovascular, and Ischemic Heart Diseases in 11 Brazilian Capitals from 1980 to 1998. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79(3): 277-84.
27. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC Jr; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006; 118(4): 1447-55.
28. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular Health in Childhood: A Statement for Health Professionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of

- the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002. Baltimore. Acesso em 5 nov 2009. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/106/1/143>.
29. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 85(suppl6): 8-36.
30. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009; 119(4): 628-47.
31. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Rassi-Jr A. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(suppl1): 1-18.
32. Debono M, Price JN, Ross RJ. Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009; 23(2): 221-32.
33. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care*. 2003; 26(4): 1297-303.

34. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6): 2526-39.
35. Vasques AC, Rosado LE, Alfenas RCG, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- β pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(1): 32-9.
36. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28(7): 412-9.
37. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 72(2): 219-20.
38. Paulino LC, De-Araujo M, Guerra-Junior G, Lemos-Marini SHV, De-Mello MP. Mutation distribution and CYP21/C4 locus variability in Brazilian families with the classical form of the 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 275-83.
39. Soardi FC, Barbaro M, Lau IF, Lemos-Marini SHV, Baptista MT, Guerra-Junior G, et al. Inhibition of CYP21A2 enzyme activity caused by novel missense mutations identified in Brazilian and Scandinavian patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2416-20.
40. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch Dis Childh.* 1969; 44: 291-303.

41. World Health Organization. Body Mass Index Classification. Genebra, 2006. Acesso em: 15 abr 2010. Disponível em: <http://apps.who.int/bmi>.
42. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Bruxelas. Acesso em 15 abr 2010. Disponível em: <http://www.bibalex.org/supercourse/metabolic/IDF1.pdf>.
43. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009. Baltimore. Acesso em 16 jan 2011. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/120/16/1640>.
44. Charmandari E, Chrousos GP. Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia: do they predispose to atherosclerotic cardiovascular disease and secondary polycystic ovary syndrome? *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1083: 37-53.
45. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(5): 2114-20.
46. Botero D, Arango A, Danon M, Lifshitz F. Lipid profile in congenital adrenal hyperplasia. *Metabolism*. 2000; 49(6): 790-3.

47. Williams RM, Deeb A, Ong KK, Bich W, Murgatroyd PR, Hughes IA, et al. Insulin Sensitivity and Body Composition in Children with Classical and Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clin Endocrinol* 2010; 72: 155-60.
48. Roche EF, Charmandari E, Dattani M, Hindmarsh PC. Blood Pressure in Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia (21-Hydroxylase Deficiency): a Preliminary Report. *Clin Endocrinol*. 2003; 58: 589-96.
49. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21-hydroxylase deficient patients. *Arch Dis Child*. 1998; 78(3): 261-3.
50. Völkl TMK, Simm D, Beier C, Dörr HG. Obesity Among Children and Adolescents With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Pediatric* 2006; 117: 98-105.
51. Hagenfeldt K, Ritzén EM, Ringertz H, Helleday J, Carlström K. Bone Mass and Body Composition of Adult Women with Congenital Virilizing 21-Hydroxylase Deficiency After Glucocorticoid Treatment Since Infancy. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 667-71.
52. Isguven P, Arslanoglu I, Mesutoglu N, Yildiz M, Erguven M. Bioelectrical impedance analysis of body fatness in childhood congenital adrenal hyperplasia and its metabolic correlates. *Eur J Pediatr*. 2008; 167(11): 1263-8.
53. Gonçalves EM, Lemos-Marini SHV, Mello MP, Baldin AD, Carvalho WRG, Farias ES, et al. Body composition in females with 21-hydroxylase deficiency: comparison of anthropometric methods and bioelectric impedance in relation to a control group. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010; 54(3): 274-81.

54. Stikkelbroeck NM, Oyen WJ, Van der Wilt GJ, Hermus AR, Otten BJ. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(3): 1036-42.
55. Corbould A. Effects of Androgens on Insulin Action in Women: is Androgen Excess a Component of Female Metabolic Syndrome? *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24: 520-32.
56. Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75(6): 1421-4.
57. Zhang HJ, Yang J, Zhang MN, Liu CQ, Xu M, Li XJ, et al. Metabolic disorders in newly diagnosed young adult female patients with simple virilizing 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine.* 2010; 38(2): 260-5.
58. Saygili F, Oge A, Yilmaz C. Hyperinsulinemia and insulin insensitivity in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the relationship between serum leptin levels and chronic hyperinsulinemia. *Horm Res.* 2005; 63(6): 270-4.
59. Arlt W, Willis DS, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(11): 5110-21.
60. Barbosa PJB, Lessa I, Almeida-Filho N, Magalhães LBNC, Araújo J. Criteria for Central Obesity in a Brazilian Population: Impact on the Metabolic Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87: 366-373.

61. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjöld A, Hagenfeldt K, et al. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1): 110-6.
62. Sartorato P, Zulian E, Benedini S, Mariniello B, Schiavi F, Bilora F et al. Cardiovascular Risk Factors and Ultrasound Evaluation of Intima-Media Thickness at Common Carotids, Carotid Bulbs, and Femoral and Abdominal Aorta Arteries in Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 1015-8.

ANEXOS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 25/03/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 133/2008 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0102.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "AVALIAÇÃO DA DISLIPIDEMIA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM PACIENTES ADULTAS JOVENS PORTADORAS DE HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRA-RENAIS, FORMA CLÁSSICA".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Gabrielle Sormanti Schnaider Rezek

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas / UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 11/03/2008

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 25/03/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar o perfil lipídico e a presença de resistência insulínica em pacientes femininas, púberes e portadoras de hiperplasia adrenal congênita, forma clássica.

III - SUMÁRIO

Estudo clínico do tipo transversal. Participarão 15 a 20 pacientes adultas jovens, com idade entre 15 a 25 anos, que serão avaliadas clinicamente e especificação do tipo de reposição hormonal em uso e submetidas a determinação sérica de colesterol total e suas frações, triglicérides, glicemia de jejum, insulinemia basal, ACTH 17-hidroxi-progesterona, androstenediona e testosterona total. A análise estatística será realizada utilizando-se programas SPSS versão 9.0 para Windows e Microsoft Excell 20000 para Windows XP e o teste de Mann-Whitney para dados não-paramétricos.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O presente projeto tem metodologia bem definida pelo pesquisador. Os métodos de avaliação dos sujeitos estão de acordo com os objetivos do trabalho. As condições de aplicabilidade da metodologia proposta parecem adequadas. Os sujeitos incluídos não parecem estar expostos a nenhum dano moral. O Termo de Consentimento está de acordo com os termos das resoluções CNS- MS- 196/96 e suas complementares.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas - SP

PHONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada. O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

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

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

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

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

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

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na III Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de março de 2008.


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

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- 2 -

APÊNDICES

*Hospital das Clínicas da UNICAMP
Centro de Investigação em Pediatria - CIPED
Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP*

DISLIPIDEMIA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM PACIENTES ADULTAS JOVENS PORTADORAS DE HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRA-RENAIS, FORMA CLÁSSICA

FICHA – PROTOCOLO

Nº do paciente: _____ HC: _____ Data da avaliação: ____/____/____

Nome: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Peso: _____g

Estatura: _____cm

Circunferência abdominal: _____cm

Quadril: _____cm

PAS: _____ mmHg

Estadiamento puberal: _____

PAD: _____ mmHg

IMC: _____

Medicamentos em uso:

Dose:

Patologias associadas: () Sim () Não

Quais: _____

Data da coleta de exames: ____/____/____

Resultados obtidos:

Glicemia	mg/dL
Insulinemia	μU/mL
Colesterol total	mg/dL
HDL	mg/dL
LDL	mg/dL
VLDL	mg/dL
Triglicérides	mg/dL

OBS: _____

Figura 1 – Ficha protocolo para coleta dos dados

Tabela I – Características Gerais da Amostra Estudada

Paciente número	Idade anos	IMC	CA cm	Hidro mg/m ² SC/ dia	Glicemia mg/dL	Insulina μU/mL	HOMA IR	Colesterol mg/dL	HDL mg/dl	LDL mg/dl	Trig mg/dl
1*	17	29,4	81,0	19,9	79,0	11,3	2,2	205,0	72,0	117,0	82,0
2**	22	19,7	76,0	17,48	77,0	8,4	1,6	184,0	75,0	93,0	78,0
3*	22	26,9	90,0	9,99	75,0	9,7	1,8	265,0	67,0	152,0	229,0
4**	18	25,1	100,0	24,7	78,0	16,3	3,1	154,0	38,0	99,0	86,0
5**	16	24,1	75,0	18,49	78,0	4,7	0,9	165,0	59,0	88,0	89,0
6**	22	19,7	68,0	20,35	77,0	7,2	1,4	174,0	72,0	92,0	51,0
7*	15	19,1	73,0	16,22	71,0	17,6	3,1	153,0	60,0	78,0	73,0
8*	15	20,2	71,0	24,65	72,0	8,1	1,4	177,0	81,0	88,0	42,0
9**	17	24,7	81,5	21,85	69,0	8,6	1,5	149,0	61,0	96,0	48,0
10**	23	15,7	66,0	18,5	79,0	6,0	1,2	156,0	67,0	73,0	81,0
11*	17	27,5	81,0	23,6	92,0	14,2	3,2	171,0	35,0	95,0	207,0
12**	21	22,5	71,0	10,66	87,0	33,8	7,3	160,0	67,0	81,0	60,0
13**	16	23,5	73,0	29,25	80,0	24,1	4,8	126,0	54,0	62,0	50,0
14**	22	22,5	68,0	17,33	86,0	5,2	1,1	144,0	32,0	99,0	64,0
15*	14	31,1	92,0	8,67	81,0	23,0	4,6	172,0	59,0	109,0	45,0
16*	22	24,9	85,0	6,67	79,0	4,6	0,9	155,0	83,0	48,0	118,0
17**	18	25,5	78,0	18,47	68,0	19,7	3,3	167,0	47,0	95,0	80,0
18*	22	21,0	70,0	22,7	78,0	18,3	3,5	179,0	69,0	100,0	51,0

*Forma não perdedora de sal

**Forma perdedora de sal

IMC – índice de massa corporal

CA – circunferência abdominal

Hidro - hidrocortisona

HOMA IR – *homeostasis model assessment*

HDL – lipoproteína de alta densidade

LDL – lipoproteína de baixa densidade

Trig - triglicérides

Tabela III – Avaliação da associação entre o IMC e as variáveis: circunferência abdominal, PAS, PAD, dose de glicocorticoide, insulinemia, HOMA-IR, colesterol total e frações, HDL, LDL e triglicérides:

	IMC			
	< 25	≥ 25	Total	p*
Circunferência abdominal				
< 80 cm	10	1	11	0,013
≥ 80 cm	2	5	7	
PAS				
< 130 mmHg	12	5	17	0,333
≥ 130 mmHg	0	1	1	
PAD				
< 85 mmHg	12	5	17	0,333
≥ 85 mmHg	0	1	1	
Dose de glicocorticoide				
< 20 mg/m²SC/dia	7	4	11	1,000
≥ 20 mg/m²SC/dia	5	2	7	
Insulinemia				
< 15 µU/mL	8	3	11	0,627
≥ 15 µU/mL	4	3	7	
HOMA-IR				
< 2,71	8	2	10	0,321
≥ 2,71	4	4	8	
Colesterol total				
< 200 mg/dL	12	4	16	0,098
≥ 200mg/dL	0	2	2	
HDL				
< 50 mg/dL	11	3	14	0,083
≥ 50 mg/dL	1	3	4	
LDL				
< 160 mg/dL	12	6	18	
≥ 160 mg/dL	0	0	0	
Triglicérides				
< 150 mg/dL	12	4	16	0,098
≥ 150 mg/dL	0	2	2	

* Probabilidade do Teste Exato de Fisher bilateral

Tabela IV - Avaliação da associação entre insulinemia e as variáveis: IMC, circunferência abdominal, dose de glicocorticoide, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides

	Resistência Insulínica segundo insulinemia			
	Normal	Resistência	Total	p*
	(< 15 µU/mL)	(≥ 15 µU/mL)		
IMC				
< 25	8	4	12	0,627
≥ 25	3	3	6	
Circunferência abdominal				
< 80 cm	6	5	11	0,637
≥ 80 cm	5	2	7	
Dose de glicocorticoide				
≤ 20 mg/m²SC/dia	7	4	11	1,000
> 20 mg/m²SC/dia	4	3	7	
Colesterol total				
< 200 mg/dL	9	7	16	0,497
≥ 200 mg/dL	2	0	2	
HDL				
< 50 mg/dL	9	5	14	1,000
≥ 50 mg/dL	2	2	4	
LDL				
< 160 mg/dL	11	7	18	
≥ 160 mg/dL	0	0	0	
Triglicérides				
< 150 mg/dL	9	7	16	0,497
≥ 150 mg/dL	2	0	2	

* Probabilidade do Teste Exato de Fisher bilateral

Tabela V - Avaliação da associação entre HOMA-IR e as variáveis: IMC, circunferência abdominal, dose de glicocorticoide, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides

Resistência Insulínica segundo HOMA-IR				
	Normal ($< 2,71$)	Resistência ($\geq 2,71$)	Total	p*
IMC				
< 25	8	4	12	0,321
≥ 25	2	4	6	
Circunferência abdominal				
< 80 cm	6	5	11	1,000
≥ 80 cm	4	3	7	
Dose de glicocorticoide				
< 20 mg/m ² SC/dia	7	4	11	0,630
≥ 20 mg/m ² SC/dia	3	4	7	
Colesterol total				
< 200 mg/dL	8	8	16	0,477
≥ 200 mg/dL	2	0	2	
HDL				
< 50 mg/dL	9	5	14	0,275
≥ 50 mg/dL	1	3	4	
LDL				
< 160 mg/dL	10	8	18	
≥ 160 mg/dL	0	0	0	
Triglicérides				
< 150 mg/dL	9	7	16	1,000
≥ 150 mg/dL	1	1	2	

* Probabilidade do Teste Exato de Fisher bilateral

Tabela VII – Avaliação da associação entre a circunferência abdominal e as variáveis: IMC, PAS, PAD, dose de glicocorticoide, insulinemia, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides:

	Circunferência abdominal			p*
	< 80 cm	≥ 80 cm	Total	
IMC				
< 25	10	2	12	0,013
≥ 25	1	5	6	
PAS				
< 130 mmHg	11	6	17	0,389
≥ 130 mmHg	0	1	1	
PAD				
< 85 mmHg	11	6	17	0,389
≥ 85 mmHg	0	1	1	
Dose de glicocorticoide				
< 20 mg/m²SC/dia	7	4	11	1,000
≥ 20 mg/m²SC/dia	4	3	7	
Insulinemia				
< 15 µU/mL	6	5	11	0,637
≥ 15 µU/mL	5	2	7	
HOMA-IR				
< 2,71	6	4	10	1,000
≥ 2,71	5	3	8	
Colesterol total				
< 200 mg/dL	11	5	16	0,137
≥ 200 mg/dL	0	2	2	
HDL				
< 50 mg/dL	9	5	14	1,000
≥ 50 mg/dL	2	2	4	
LDL				
< 160 mg/dL	11	7	18	
≥ 160 mg/dL	0	0	0	
Triglicérides				
< 150 mg/dL	11	5	16	0,137
≥ 150 mg/dL	0	2	2	

* Probabilidade do Teste Exato de Fisher bilateral

Tabela VIII – Avaliação da associação entre a dose de glicocorticoide prescrita e as variáveis: IMC, circunferência abdominal, PAS, PAD, insulinemia, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides:

Dose de glicocorticoide (equivalentes à hidrocortisona)				
	< 20 mg/m ² SC/dia	≥ 20 mg/m ² SC/dia	Total	p*
IMC				
< 25	7	5	12	1,000
≥ 25	4	2	6	
Circunferência abdominal				
< 80 cm	7	4	11	1,000
≥ 80 cm	4	3	7	
PAS				
< 130 mmHg	11	6	17	0,389
≥ 130 mmHg	0	1	1	
PAD				
< 85 mmHg	10	7	17	1,000
≥ 85 mmHg	1	0	1	
Insulinemia				
< 15 µU/mL	7	4	11	1,000
≥ 15 µU/mL	4	3	7	
HOMA-IR				
< 2,71	7	3	10	0,630
≥ 2,71	4	4	8	
Colesterol total				
< 200 mg/dL	9	7	16	0,497
≥ 200 mg/dL	2	0	2	
HDL				
< 50 mg/dL	9	5	14	1,000
≥ 50 mg/dL	2	2	4	
LDL				
< 160 mg/dL	11	7	18	
≥ 160 mg/dL	0	0	0	
Triglicérides				
< 150 mg/dL	10	6	16	1,000
≥ 150 mg/dL	1	1	2	

* Probabilidade do Teste Exato de Fisher bilateral

Tabela IX– Presença de resistência insulínica em relação à dose de glicocorticoide prescrita

Dose de hidrocortisona	Insulinemia de jejum (15 μ U/mL)		HOMA-IR ($\geq 2,71$)	
	Normal	Resistência	Normal	Resistência
≤ 20 mg/m ² SC/dia	7	4	7	4
> 20 mg/m ² SC/dia	4	3	3	4
Total	11	7	10	8

Teste exato de Fisher: insulinemia de jejum p=1,0; HOMA IR p=0,630