EZEQUIEL MOREIRA GONÇALVES

AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES COM A FORMA CLÁSSICA DA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DA ENZIMA

21-HIDROXILASE

CAMPINAS-SP

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM PACIENTES COM A FORMA CLÁSSICA DA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITAL POR DEFICIÊNCIA DA ENZIMA 21-HIDROXILASE

Ezequiel Moreira Gonçalves

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Campinas, 2012

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

G586a	Gonçalves, Ezequiel Moreira, 1977 - Avaliação da composição corporal em pacientes com a forma clássica da hiperplasia adrenal congênital por deficiência da enzima <i>21-Hidroxilase</i> / Ezequiel Moreira Gonçalves Campinas, SP : [s.n.], 2012.
	Orientador : Gil Guerra Júnior. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.
	 Antropometria. 2. Impedância elétrica. 3. Ultrassonografia. 4. Absorciometria de Fóton. 5. Adolescente. I. Guerra Júnior, Gil. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Assessment of body composition in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to *21-Hydroxylase* deficiency.

Palavras-chave em inglês: Anthropometry Eletric impedance Ultrasonography Photon absorptiometry Adolescent Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente Titulação: Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente Banca examinadora: Gil Guerra Júnior [Orientador] Ângela Maria Spínola Castro Edio Luiz Petroski Enio Ricardo Vaz Rongue Miguel de Arruda Data da defesa: 28-02-2012 Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Banca Examinadora de Tese de Doutorado

Aluno Ezequiel Moreira Gonçalves

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Gil Guerra Júnior

Membros:	
Professor Doutor Gil Guerra Júnior	plopunap
Professora Doutora Ângela Maria Spínola Castro	Anginte
Professor Doutor Edio Luiz Petroski	Withert
Professor Doutor Enio Ricardo Vaz Ronque	- Enf
Professora Doutor Miguel de Arruda	The Art

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

v

Data: 28/02/2012

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha companheira de todos os momentos, minha esposa Kátia, pelo seu amor, incentivo e compreensão.

Aos meus pais Abrão e Maria e meus irmãos Abel, Isael, Rosana e Angelita pelo seu apoio, dedicação, amor e pelo exemplo de caráter, humildade e garra.

Aos meus amigos e também a Deus.

Ao meu orientador Prof. Dr. Gil Guerra-Júnior, com seu profissionalismo, equilíbrio, paciência e inteligência tornaram este trabalho possível e contribuíram de forma positiva em toda a minha trajetória na pós-graduação.

A Capes pelo apoio financeiro concedido a este projeto e durante meu estágio em Portugal (BEX: 2018/10-1).

À Profa. Dra. Sofia Helena Valente de Lemos-Marini pelos auxílios nas avaliações dos pacientes e contribuições prestadas durante todo o processo.

Aos voluntários e responsáveis que nos autorizaram a realizar este estudo e contribuíram nas avaliações.

A todas as enfermeiras, residentes e funcionários do Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp pela ajuda e amizade durante estes seis anos.

Ao Dr. Allan de Oliveira Santos e a todas as técnicas e funcionárias do Departamento de Medicina Nuclear do HC da Unicamp pela ajuda e por possibilitarem as avaliações com a DXA.

As Sra. Simone Cristina Ferreira, Sr. Walmir Antonio Corradini e Srta.Tathyane Krahenbuhl pelo auxílio em todos os momentos necessários.

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcillo pelas grandes contribuições prestadas durante o processo.

ix

x

Aos membros da banca examinadora por aceitarem participar e pelas contribuições e sugestões para o enriquecimento do trabalho.

À Profa. Dra. Analiza Mónica Silva, aos meus companheiros da sala 8 Diana, Catarina, Xavier e Inês, e a todos os integrantes do Laboratório de Exercício e Saúde (LabES) da Faculdade de Motricidade Humana da Universidade Técnica de Lisboa, pela recepção, apoio e carinho durante todo o meu estágio em Portugal.

Ao meu amigo Luís Alberto Gobbo e sua esposa Maria, seu companheirismo e amizade juntamente com o apoio dos seus tios José Avelino e Laura, que foram essenciais para que nos sentíssemos em casa e fossemos muito felizes em Portugal. Do mesmo modo agradeço o Prof. Dr. Edio e Prof. Dr. Enio juntamente com suas famílias nos proporcionaram muitos momentos de união, amizade e descontração.

Ao Prof. Dr. Edilson Serpeloni Cyrino e aos companheiros do Grupo de Estudo e Pesquisa em Metabolismo, Nutrição e Exercício-UEL pelo apoio e incentivo deste da minha graduação.

A todos os meus companheiros do Grupo de Estudos em Crescimento, Composição Corporal e Atividade Física da Unicamp, pelo apoio e amizade.

Aos meus amigos PH, Paty, Miguel, Zeine, Nicola, Marcão, Dudu, Fer, Chamber e Vitor que cuidaram da minha casa e da Uly durante o tempo em que fiquei fora do país.

E a todos que eu não citei aqui, mas que direta ou indiretamente me auxiliaram durante este trabalho.

Meu Muito obrigado!!!

Objetivos: a) Validar equações com base nas espessuras de dobras cutâneas (EDC) para estimar o percentual de massa gorda (%MG) e na impedância bioelétrica (BIA) para a massa isenta de gordura (MIG) em pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase (HAC-D21OH); b) desenvolver equações específicas para estes pacientes para estimar o %MG e MIG, utilizando os valores determinados pela absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA) como referência; e c) avaliar a relação entre os parâmetros da massa óssea (MO) determinados pela ultrassonometria quantitativa (QUS) das falanges proximais e sua capacidade de diagnosticar a baixa MO para a idade cronológica em comparação ao DXA em pacientes com HAC-D21OH. Casuística: Foram avaliados 71 pacientes de ambos os sexos, com idades entre seis e 27 anos. Métodos: Foram realizadas medidas antropométricas, de BIA, de DXA e de QUS em um mesmo dia. Foram testadas quatro equações (Eq. 1, 2, 3 e 4), previamente publicadas para a estimativa do %MG e quatro equações (Eq. 5, 6, 7, e 8) para a estimativa da MIG em kg, todas específicas para o sexo e faixa etária. Foram utilizados o teste t de Student, os parâmetros da regressão linear simples e a concordância entre os métodos para testar a validade das equações, regressão linear múltipla para desenvolver os novos modelos e a análise dos parâmetros da curva ROC para avaliar a capacidade diagnóstica do QUS. Resultados: Eq. 1, 2, 3, e 4, apresentaram alta correlação (R>0,80), porém subestimaram significativamente (p<0,01) os valores de %MG em comparação ao DXA. Com relação à MIG, apesar de todas as equações apresentarem R> 0,95, no geral apenas uma apresentou validade considerada aceitável (Eq. 6, grupo masculino). Foram desenvolvidas e validadas quatro equações propostas no presente estudo específicas para a estimativa do %MG e uma para a estimativa da MIG em pacientes HAC-D21OH. Os parâmetros do QUS apresentaram valores variando entre: 0,57-0,74 (R), 62,5-100% (sensibilidade) e 21-64,4% (especificidade) em relação ao DXA. Conclusão: As equações específicas para indivíduos com HAC-D21OH demonstraram maior validade para estimar a MIG e principalmente o %MG, comparadas as equações previamente publicadas e desenvolvidas a partir de amostras com pessoas saudáveis. O QUS apresentou relação significativa, porém moderada e baixa capacidade de diagnosticar a baixa MO para a idade cronológica quando comparado ao DXA nestes pacientes.

Objectives: a) To evaluate the accuracy of skinfold-based models, to estimate the percentage of fat mass (%FM) and the bioelectrical impedance analysis (BIA) to estimate fat-free mass (FFM) in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (CAH-210HD); b) to develop specific equations for these patients to estimate the % MG and MIG using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) as the reference method; and c) to evaluate the relationship between the parameters of bone mass (BM) determined by quantitative ultrasound of proximal phalanges (QUS) and the ability to diagnose low bone mass for chronological age in comparison to DXA in patients with CAH-210HD. Patients: Seventy one patients of both genders, with age ranged from six and 27 years were inclued. Methods: Anthropometric measurements, BIA, DXA and to QUS were evaluated in the same day. Four equations (Eq. 1, 2, 3 and 4) previously published to estimate the %FM, and four equations (Eq. 5, 6, 7, and 8) to estimated the FFM, all specific for sex and age, the Student t test, the parameters of simple linear regression and the agreement between methods were used to test the validity of the equations, multiple linear regression to develop the new model and the parameters of the ROC curve to evaluate the diagnostic ability of QUS. Results: The four equations (Eq. 1, 2, 3, and 4) were highly correlated (R>0.80), but the %FM values were significantly underestimated (p<0.01) when compared to DXA. With respect to MIG, despite all the equations presented R>0.95, only one had acceptable validity (Eq. 6 for males). Four new specific equations to estimated %FM and one FFM were developed and validate in patients with CAH-210HD. QUS parameters showed values ranging from 0.57 to 0.74 (R), 62.5 to 100% (sensitivity) and 21 to 64.4% (specificity) compared to DXA. Conclusion: The new specific equations for patients with CAH-210HD showed greater validity to estimate FFM and mainly the %FM compared to previously equations published and developed with samples from healthy pearsons. The QUS showed a significant relationship, but moderate and low ability to diagnose low bone mass for chronological age when compared to DXA in these patients.

ACT	Água corporal total
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADSOS	Amplitude dependent speed of sound
BI	Bíceps
BIA	Bioelectrical impedance analyse
BTT	Bone transmission time
СМО	Conteúdo mineral ósseo
СТ	Corpo total
CV	Coeficiente de variação
D210H	Deficiência da enzima 21-hidroxilase
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio-padrão
DXA	Absorciometria por dupla emissão de raio X
E ² /Res	Estatura elevada ao quadrado em cm dividida pela resistência em ohms
EDC	Espessura da dobra cutânea
EPE	Erro padrão de estimativa
ES	Estatura sentada
ES/PC	Razão entre a estatura sentada e o perímetro da cintura

ETM	Erro técnico de medida
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FWA	Fast-wave amplitude
GC	Glicocorticóides
HAC	Hiperplasia adrenal congênita
НС	Hospital de Clínicas
I	Impedância
IMC	Índice de massa corporal
LO	Coluna lombar
Max	Valor máximo
MC	Mineralocorticóide
MG	Massa gorda
MIG	Massa isenta de gordura
MIGO	Massa isenta de gordura e osso
Min	Valor mínimo
МО	Massa óssea
PC	Perímetro da cintura
PM	Panturrilha medial
PRESS	Predicted residual sum of squares

PS	Perdedor de sal
QUS	Ultrassonometria quantitativa
R	Coeficiente de correlação
R ²	Coeficiente de explicação da variância
Res	Resistência em ohms obtida pela impedância bioelétrica
ROC	Receiver operating characteristic
SDY	Signal dynamic
SE	Subescapular
SI	Supraíliaca
TR	Tríceps
UBPI	Ultrasound bone profile index
UNICAMI	• Universidade Estadual de Campinas
VIF	Fator de inflação da variância
VS	Virilizante simples
Xc	Reactância
ΣTR+BI	Somatório das espessuras de dobras cutâneas do tríceps e do bíceps
ΣTR+PM	Somatório das espessuras de dobras cutâneas do tríceps e da panturrilha medial
ΣTR+SE	Somatório das espessuras de dobras cutâneas do tríceps e da subescapular
Σ4EDC	Somatório das espessuras de dobras cutâneas do tríceps, bíceps, subescapular e supraíliaca.

PÁG.

Tabela 1-	Resumo dos estudos que avaliaram a composição corporal de indivíduos	
	com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21	
	hidroxilase (HAC-D21OH)	61
Tabela 2-	Resumo dos estudos relacionados à saúde óssea de indivíduos com	
	hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase	
	(HAC-D21OH)	64
Tabela 3-	Distribuição dos 71 pacientes com hiperplasia adrenal congênita por	
	deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH) de acordo com	
	sexo, variante clínica e maturação sexual	81
Tabela 4.	Equações antronométricas selecionadas para a estimativa do percentual	
	de massa gorda (%MG) dos 71 pacientes com hiperplasia adrenal	
	congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase ($HAC-D21OH$)	86
Tahela 5.	Equações de impedância bioelétrica (BIA) selecionadas para a	00
Tabela 5-	estimativa da massa isenta de gordura (MIG) dos 71 pacientes com	
	hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase	
	(HAC-D210H)	87
Tahela 6-	Características gerais dos 71 pacientes com hiperplasia adrenal	07
	congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)	0/
Tabala 7-	Valores de média, desvio padrão (+ DP), mínimo (Min) e máximo (Max)	94
	do percentual de massa gorda ($^{\circ}MG$) do método de referência (DXA:	
	absorciometria por dupla emissão de raios X) e das quatro equações	
	autonomátricas: Eq. 1 e Eq. 2 Sloughtar et al. (88): Eq. 2 e Eq. 4	
	antroponicultas. Eq. 1 \in Eq. 2, Staughter et al. (00); Eq.3 \in Eq. 4,	05
	Deutenberg et al. (129)	75

- Tabela 11- Coeficientes de correlação (R) entre as possíveis variáveis preditoras e o percentual de gordura corporal (%MG) e massa isenta de gordura (MIG) avaliados pela absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA)....... 107

PÁG

Figura 1-	Via metabólica dos mineralocorticóides, glicocorticóides e andrógenos produzidos no córtex adrenal e participação da enzima 21 hidroxilase (210H)	58
Figura 2-	Equilíbrio entre dois estados indesejáveis no tratamento da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase (HAC- D21OH): hiperandrogenismo e hipercortisolismo. Adaptado de Merke (4).	59
Figura 3-	O estudo da composição corporal humana: três áreas de investigação. Adaptado de Wang et al. (67)	66
Figura 4-	Modelo de análise da composição corporal humana em cinco níveis de organização. Adaptado de Wang et al. (66)	67
Figura 5-	Componentes corporais em nível molecular. Adaptado de Wang et al. (66)	69
Figura 6-	Perfil Biofísico ósseo: obtido após o ultra-som cruzar as camadas endostal, trabecular e cortical da metáfise óssea das falanges proximais da mão	77
Figura 7-	Equipamento DBM Sonic BP, IGEA, de 3ª geração, e posicionamento da mão para avaliação	84

Figura 8- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores do percentual de massa gorda (%MG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações antropométricas: Eq. 1 (A); Eq. 2 (B), Slaughter et al. (88) e Eq. 3(C); Eq. 4 (D), Deurenberg et al. (129) no grupo feminino (n=41). Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças.

96

97

- Figura 9- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores do percentual de massa gorda (%MG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações antropométricas: Eq. 1 (A); Eq. 2 (B), Slaughter et al. (88) e Eq. 3(C); Eq. 4 (D), Deurenberg et al. (129) no grupo masculino (n=30). Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças.

- Figura 12- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores do percentual de massa gorda (%MG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações antropométricas: Eq. 5 (A), Chumlea et al. (130); Eq. 6 (B), Deurenberg et al. (131), Eq. 7 (C), Houtkooper et al. (132); e Eq. 8 (D), Sun et al. (133) no grupo feminino (n=41). Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças....... 102
- Figura 13- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores do percentual de massa gorda (%MG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações antropométricas: Eq. 5 (A), Chumlea et al. (130); Eq. 6 (B), Deurenberg et al. (131), Eq. 7 (C), Houtkooper et al. (132) e Eq. 8 (D), Sun et al. (133) no grupo masculino (n=30). Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças....... 103
- Figura 14- Correlação entre a massa isenta de gordura (MIG) estimada pelo método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e pelas equações antropométricas: Eq. 5 (A), Chumlea et al. (130); Eq. 6 (B), Deurenberg et al. (131); Eq. 7 (C), Houtkooper et al. (132); e Eq. 8 (D), Sun et al. (133) no grupo feminino (n=41). R: coeficiente de correlação..... 105
- Figura 15- Correlação entre a massa isenta de gordura (MIG) estimada pelo método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e pelas equações antropométricas: Eq. 5 (A), Chumlea et al. (130); Eq. 6 (B), Deurenberg et al. (131); Eq. 7 (C), Houtkooper et al. (132); e Eq. 8 (D), Sun et al. (133) no grupo masculino (n=30). R: coeficiente de correlação... 106

- Figura 16- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores do percentual de massa gorda (%MG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações propostas no presente estudo antropométricas específicas para indivíduos com HAC-D21OH, do sexo feminino: Eq. 9 (A) e Eq. 10 (B); e do sexo masculino: Eq. 10 (C) e Eq. 11 (D). Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças....... 110
- Figura 18- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores de massa isenta de gordura (MIG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações propostas no presente estudo de impedância bioelétrica específicas para indivíduos com HAC-D21OH: Eq. 13: (A) sexo feminino e (B) sexo masculino. Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças.
- Figura 19- Correlação entre a massa isenta de gordura (MIG) estimada pelo método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e pelas equações propostas no presente estudo de impedância bioelétrica específicas para indivíduos com HAC-D21OH, Eq. 13: (A) sexo feminino; e (B) sexo masculino. R: coeficiente de correlação 115
| | PÁG | | | | |
|---|------|--|--|--|--|
| RESUMO | xiii | | | | |
| ABSTRACT | xv | | | | |
| 1- INTRODUÇÃO | 45 | | | | |
| 2-OBJETIVOS | 51 | | | | |
| 2.1- Gerais | 53 | | | | |
| 2.2- Específicos | 53 | | | | |
| 3- REVISÃO DA LITERATURA | 55 | | | | |
| 3.1- Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase. | | | | | |
| 3.2- Composição Corporal em indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH) | | | | | |
| 3.3- Saúde óssea em indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de enzime 21 hidroxilese (HAC D210H) | 67 | | | | |
| 2.4. Avaliação do composição composel | 02 | | | | |
| 3.4- Avanação da composição corporal | 05 | | | | |
| 3.4.1- Middelos de analise | 66 | | | | |
| 3.4.1.1- Nível atômico | 67 | | | | |
| 3.4.1.2- Nível molecular | 68 | | | | |
| 3.4.1.3- Nível celular | 70 | | | | |
| 3.4.1.4- Nível tecidual | 70 | | | | |
| 3.4.1.5- Nível corpo inteiro | 70 | | | | |
| 3.4.2- Métodos para avaliação da composição corporal | 71 | | | | |
| 3.4.2.1- Antropometria | 71 | | | | |

3.4.2.2- Impedância bioelétrica (BIA)					
3.4.2.3- Absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA)					
3.4.2.4- Ultrassonometria quantitativa (QUS)					
4- CASUÍSTICA E MÉTODOS	79				
4.1- Seleção dos pacientes	81				
4.2- Sujeitos	81				
4.3- Aspectos éticos	82				
4.4- Medidas antropométricas	82				
4.5- Impedância bioelétrica (BIA)	83				
4.6- Ultrassonometria quantitativa (QUS) das falanges proximais					
4.7- Absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA)					
4.8- Seleção das equações preditivas	85				
4.9- Análise estatística	88				
5- RESULTADOS	91				
5.1 Características gerais da amostra	93				
5.2- Percentual de massa gorda (%MG) estimado pelas equações antropométricas selecionadas	95				
5.3- Massa isenta de gordura (MIG) estimado pelas equações de impedância bioelétrica (BIA) selecionadas	101				
5.4- Percentual de massa gorda (%MG) estimado pelas equações antropométricas desenvolvidas para indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)	107				

5.6- Massa óssea (MO)..... 116

6- DISCUSSÃO...... 119

121

6.1- Validade das equações antropométricas selecionadas na estimativa do percentual de massa gorda (%MG) em indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH).....

6.2- Validade das equações de impedância bioelétrica (BIA) selecionadas na estimativa da massa isenta de gordura (MIG) em indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)...... 124

6.3- Validade do percentual de massa gorda (%MG) estimado pelas	
equações propostas no presente estudo antropométricas para indivíduos com	
hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-	
D21OH)	127

6.5- Relação entre a absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA) e a ultrassonometria quantitativa (QUS) das falanges proximais em pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH).
133
6.6 Limitações de estudo

0.0- Linntações do estudo	130
7-CONCLUSÕES	137
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141

9- ANEXO	159
Anexo 1- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	161
10- APÊNDICES	163
Apêndice 1- Termo de Consentimento Pós-Informação	165

1- INTRODUÇÃO

A forma mais comum de hiperplasia adrenal congênita (HAC) ocorre pela deficiência da enzima 21-hidroxilase (D21OH) e se caracteriza pela baixa produção de glicocorticóides e excesso de andrógenos, com ou sem insuficiência de mineralocorticóides (1, 2).

O tratamento da HAC-D21OH tem como objetivo repor de forma efetiva o cortisol e quando necessário a aldosterona, além de controlar os efeitos do excesso de andrógenos utilizando a menor dose de glicocorticóides possível (3). Entretanto, promover o equilíbrio entre a dose de glicocorticóides e a necessidade fisiológica do paciente durante todo o tratamento é um processo muito complexo e algumas vezes estes pacientes podem ser subtratados e, portanto, apresentar estado de hiperandrogenismo, caracterizado por puberdade precoce e baixa estatura e outras vezes, o uso de doses supra fisiológicas resultam em um estado de hipercortisolismo que também compromete o crescimento, além de alterações na composição corporal destes pacientes (4).

A composição corporal é definida como o fracionamento da massa corporal total em diferentes componentes, sua avaliação é muito importante para identificar riscos à saúde associados tanto ao excesso quanto à diminuição de seus componentes, além de avaliar a eficiência de intervenções nutricionais e de exercícios físicos e auxiliar no monitoramento de certas de doenças (5, 6).

Vários estudos têm demonstrado que pacientes com HAC-D21OH apresentam aumento do percentual de massa gorda (%MG) (7, 8, 9) e diminuição da densidade mineral óssea (DMO) (10, 11, 12). Nesse sentido, a avaliação periódica dos compartimentos corporais como a massa gorda (MG), massa isenta de gordura (MIG), o conteúdo mineral ósseo (CMO) e a DMO podem auxiliar no monitoramento da HAC-D21OH e do seu tratamento, além de fornecer importantes informações a fim de prevenir possíveis alterações nestes componentes prejudiciais à saúde dos pacientes.

Atualmente, estão disponíveis vários instrumentos para a avaliação da composição corporal, entre eles, a absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA), tem se destacado nas últimas décadas, como método de referência para a avaliação da MG, MIG e massa óssea (MO) (13, 14, 15, 16, 17). Entretanto, apesar das vantagens apresentadas pela

DXA de ser um método não invasivo, com baixa exposição à radiação, boa precisão e exatidão (18, 19) e mesmo considerando que a sua disponibilidade tem aumentado nos últimos anos (20), devido ao seu custo relativamente alto, esse equipamento ainda é restrito a poucos ambientes clínicos (21).

Considerando isso, as medidas antropométricas, a análise da impedância bioelétrica (BIA) e a ultrassonometria quantitativa (QUS) das falanges proximais tem sido técnicas muito utilizadas para avaliar o %MG, a MIG e a MO, respectivamente (17, 22, 23), por serem técnicas simples, livres de radiação ionizante, portáteis e de custo relativamente baixo, o que facilita sua utilização no acompanhamento ambulatorial de pacientes com doenças crônicas, como a HAC-D21OH.

No entanto, para a estimativa da MG, utilizando as medidas antropométricas e na estimativa da MIG pela BIA, são necessários cálculos por meio de modelos matemáticos desenvolvidos em populações com características específicas (sexo, etnia, faixa etária, etc.). Por isso, para serem utilizadas em indivíduos com a presença de uma doença, é fundamental que estes modelos sejam validados e se necessário, desenvolvidas específicas para esta população.

Em projetos anteriores, foi observado que pacientes com HAC-D21OH do sexo feminino com idades ente 4 e 23 anos apresentavam maior acúmulo de gordura corporal, demonstrado por valores significativamente superiores no IMC ajustado para a idade, perímetro da cintura (PC) e no %MG em comparação aos controles saudáveis. Além disso, pode-se notar que o aumento da gordura corporal foi se intensificando com a idade (8).

No entanto neste estudo os valores de gordura corporal foram estimados pela BIA e pelas espessuras das dobras cutâneas (EDC) e foram observadas respostas controversas na comparação dos resultados das pacientes com a HAC-D21OH estimados por estes dois métodos e os resultados do grupo controle, o que parece sugerir que esses métodos devem ser utilizados com cautela em indivíduos HAC-D21OH (24) e demonstram a necessidade de avaliar a validade de modelos baseados nestas técnicas (BIA e EDC) em pacientes com HAC-D21OH. No que diz respeito à avaliação da saúde óssea em indivíduos com HAC-D21OH a avaliação pela DXA é a mais recomendada (4, 16). Entretanto, o QUS pode fornecer informações adicionais e pode ser uma boa escolha na relação custo beneficio na triagem e diagnóstico da osteoporose (21, 23).

2- OBJETIVOS

2.1- Gerais

1) Desenvolver e validar equações preditivas para estimativa do %MG e da MIG em indivíduos com a forma clássica da HAC-D21OH, utilizando os valores determinados pela DXA como referência.

2) Avaliar a MO em indivíduos com a forma clássica da HAC-D21OH.

2.2- Específicos

1) Comparar os valores estimados do %MG pelas diferentes equações antropométricas com os valores determinados pela DXA e analisar a concordância entre os valores preditos do %MG com os valores determinados pela DXA.

2) Desenvolver e validar equações antropométricas específicas para estimativa da %MG em indivíduos com HAC-D21OH utilizando os valores determinados pela DXA.

3) Comparar os valores da MIG estimados por diferentes equações desenvolvidas a partir de medidas da BIA com os valores determinados pela DXA e analisar a concordância entre os valores preditos da MIG com os valores determinados pela DXA.

4) Desenvolver e validar equações de BIA específicas para estimativa da MIG em indivíduos com HAC-D21OH utilizando os valores determinados pela DXA.

5) Correlacionar os valores de MO obtidos pela DXA com os parâmetros determinados pelo QUS e analisar a capacidade dos parâmetros do QUS em diagnosticar a baixa MO para a idade cronológica em indivíduos com HAC-D21OH utilizando os valores determinados pela DXA.

3- REVISÃO DA LITERATURA

3.1- Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase

A HAC representa um grupo de doenças de herança autossômica recessiva caracterizada pela deficiência em uma das cinco enzimas que participam do metabolismo do cortisol (3). Essa deficiência resulta em um aumento crônico nas concentrações do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), além disso, em alguns casos, também pode comprometer a síntese da aldosterona e dos andrógenos adrenais e gonadais (2).

O defeito enzimático mais frequente das adrenais é causado pela D21OH, ocorrendo em aproximadamente 95% dos casos da HAC (1, 2). A HAC-D21OH é dividida em duas formas clínicas de acordo com a gravidade da deficiência enzimática e com a época do aparecimento: a forma não-clássica, na qual os sinais clínicos de hiperandrogenismo ocorrem mais tardiamente e a deficiência enzimática é menos grave, e a forma clássica, na qual a deficiência enzimática é acentuada e o excesso de andrógenos ocorre desde a gestação (2).

A incidência da forma clássica da HAC-D21OH é cerca de 1 para 15.000 nascidos vivos, podendo variar de acordo com o região geográfica e etnia (25, 26, 27, 28), sendo considerado o distúrbio endócrino de origem genética mais comum (29). No Brasil, por meio de triagem neonatal, foi relatada uma incidência mais alta, em torno de 1 para 10.325 (30).

A forma clássica por sua vez é subdividida em duas variantes: a virilizante simples (VS), na qual além da produção deficiente de cortisol, apresenta aumento na produção de andrógenos na gestação, o que provoca, no sexo feminino, ambiguidade genital em graus variados, com virilização progressiva pós-natal se não houver o tratamento adequado, podendo refletir em pilificação pubiana precoce, acne e crescimento rápido, com avanço da maturação esquelética, fusão epifisária precoce e redução da altura final. Além disso, posteriormente, podem ocorrer infertilidade e amenorréia no sexo feminino (2, 31). A outra variante recebe o nome de perdedora de sal (PS) e corresponde a maioria dos casos da HAC-D210H (cerca de 75%). Nesta variante, além dos sintomas observados na VS ocorre também o comprometimento na produção da aldosterona (mineralocorticóide), o que compromete o balanço eletrolítico do organismo. A deficiência mineralocorticóide

geralmente se inicia por volta da segunda semana de vida, com quadro de baixo ganho de peso, episódios de vômitos, desidratação, colapso vascular e até choque hipovolêmico, que podem levar ao óbito, se a reposição dos esteróides adrenais não for realizada (31, 32).



Figura 1- Via metabólica dos mineralocorticóides, glicocorticóides e andrógenos produzidos no córtex adrenal e participação da enzima 21 hidroxilase (210H).

A redução da atividade da 210H com decorrente diminuição da síntese do cortisol provocam o aumento da secreção do ACTH, o que estimula cronicamente o córtex adrenal, provocando uma hiperplasia funcional e um grande acúmulo dos hormônios anteriores ao bloqueio enzimático, precursores do cortisol. Estes precursores por sua vez são desviados para a biossíntese dos andrógenos, que não necessitam da atividade da 210H (Figura 1), causando virilização característica em indivíduos com essa deficiência enzimática (33, 34).

Com os avanços nos procedimentos diagnósticos da HAC-D21OH e a introdução do tratamento com glico e mineralocorticóides a partir da década de 50, o Revisão da Literatura número de óbitos que ocorriam na infância causados pelas crises de perda de sal reduziram drasticamente, o que consequentemente aumentou a sobrevida destes pacientes (1, 31). A terapia com corticosteróides busca substituir de forma próxima da fisiológica a deficiência do cortisol e da aldosterona, quando necessário, e evitar o excesso de andrógenos (3, 4). Apesar dos avanços no controle do tratamento, ainda não existem parâmetros bem definidos e totalmente confiáveis para esse controle. O que se sabe é que existem dois extremos que devem ser evitados: o hiperandrogenismo ou o hipercotisolismo (4). Doses de reposição de glicocorticóides muito baixas podem levar ao excesso de andrógenos e gerar puberdade precoce com avanço idade óssea e redução da altura final, amenorréia e mais posteriormente a infertilidade; em contrapartida, doses mais altas podem levar a supressão ou diminuição do crescimento, além de poderem causar obesidade, resistência à insulina e osteoporose (4, 34, 35). Esse equilíbrio entre os dois estados indesejáveis e os possíveis efeitos colaterais está ilustrado na Figura 2.



Figura 2- Equilíbrio entre dois estados indesejáveis no tratamento da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase (HAC-D21OH): hiperandrogenismo e hipercortisolismo. Adaptado de Merke (4).

3.2- Composição Corporal em indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)

Informações relativas à composição corporal de indivíduos com HAC-D21OH ainda são poucas e a maioria com amostras pequenas e com faixas etárias diferentes. No total foram encontrados 10 estudos que avaliaram a composição corporal nestes pacientes (Tabela 1). Deste total, a grande maioria relata valores mais elevados de gordura corporal em relação aos controles saudáveis (7, 8, 9, 36, 37, 38, 39, 40). Também foram encontradas diferenças entres os sexos nos resultados, nos quais os homens apresentaram aumento na gordura corporal, não sendo o mesmo observado entre as mulheres (37, 41). No entanto, em uma amostra com crianças, quando os grupos foram dívidos por sexo, apenas as meninas apresentaram valores significativamente maiores que os controles (38), mas o pequeno número de pacientes estudados e as diferentes medidas utilizadas não nos permite chegar a nenhuma conclusão se essas alterações seriam mais evidentes em pacientes do sexo masculino ou feminino.

Adicionalmente, muitos pesquisadores relatam valores de índice de massa corporal (IMC) elevados em pacientes com HAC em várias faixas etárias (7, 10, 12, 36, 42, 43, 44, 45, 46, 47), além disso, maior acúmulo de gordura na região do abdominal, refletida pelo aumento da circunferência da cintura em mulheres (8) e maior quantidade de gordura do tronco em homens com mais de 30 anos (39) e quando ajustada pela estatura, em ambos os sexos (7). Este fato é bastante preocupante visto que o aumento da gordura corporal e a presença de obesidade abdominal são fatores importantes no desenvolvimento da doença cardiovascular (48, 49).

As principais causas deste aumento da MG em pacientes com HAC-D21OH são relacionadas com o tratamento com glicocorticóides (9, 36, 38). Apesar de não serem confirmadas por outros investigadores (7, 45) mais estudos são necessários, visto que a obesidade é relatada em pacientes que utilizam tanto dosagens fisiológicas quanto doses supra-fisiológicas de glicocorticóides (50).

Tabela 1- Resumo dos estudos que avaliaram a composição corporal de indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH).

Referência	Ν	Sexo (M/F)	Idade	Método	Resultados
Cameron et al. (41)	18 PS	10/8	8 - 32	DXA	↑Razão MG/MIG (kg):
	3 VS	3/0			HAC $(M) > GC (M)$
Hagenfeldt et al. (36)	12 PS	13/0	$23,9 \pm 0,8$	DXA	\uparrow MG (kg): HAC > GC
	1 VS				
Stikkelbroeck et al. (7)	24 PS	12/12	17-25	DXA	↑%MG: HAC > GC
	3 VS	3/0			\uparrow MG (kg/m ²): HAC>GC
	3 NC	0/3			↓%MIG: HAC< GC
					↓MIG (kg)(M): HAC <gc< td=""></gc<>
Christiansen et al. (37)	17 PS	10/8	18–33	DXA	↑%MG: HAC (M) > GC (M)
	1 ND#				
Falhammar et al. (45)	27 PS	0/61	18–63	DXA	MG e MIG: SDES:
	28 VS				HAC = GC
	6 NC				↑MG: (>30 anos) > (<30 anos)
					HAC>HAC
Isguven et al., (38)	17 HAC	8/9	1,6-10,5	BIA	\uparrow %MG: HAC (F) > GC (F)
	18 GC	9/9	1,4-10,2		
Gonçalves et al. (8)	18 PS	0/18	4-22	BIA	↑%MG: HAC > GC
	10 VS	0/10	5-23		$\downarrow\%$ MIG: HAC < GC
Williams et al. (9)	25 C	10/15	5,9-9,1	DXA	\uparrow MG (kg): C > GC
	12 NC	7/5	9,5-14,4		\uparrow MIG (kg): NC > GC
Falhammar et al. (39)	17 PS	30/0	19–67	DXA	(<30 anos)
	11 VS				MG, MIG: SDES: HAC=CG
	2 NC				(>30 anos)↑ MG: HAC>CG
					MIG: SDES: HAC=CG
Mendes-dos-Santos et al. (40)	21 C	8/13	2,1-10,2	BIA	$\MG e \MG (kg/m^2)$:
	67 GC	36/31	1,2-11,7		HAC > GC
					MIG: SDES: HAC= GC

C: forma clássica, NC: forma não-clássica, GC: grupo controle, PS: perdedora de sal, VS: virilizante simples, # ND: não definido, M: masculino, F: feminino, HAC: hiperplasia adrenal congênita, DXA: absorciometria por dupla emissão de raio X, BIA: impedância bioelétrica, MG: massa corporal gorda, MIG: massa isenta de gordura, SDES: sem diferenças estatisticamente significativas. Adaptado de Mooij et al. (50). A disfunção da medula adrenal também pode implicar em algumas alterações metabólicas nestes pacientes (3, 50, 51, 52, 53), entre elas a diminuição da termogênese e da lipólise influenciadas pela deficiência de adrenalina e metanefrinas (54). Além disso, pode causar hiperinsulinemia, resistência à insulina e aumento nas concentrações séricas da leptina (53). Pacientes com a forma clássica da HAC demonstraram valores significativamente menores de adrenalina e metanefrina plasmáticas e mais elevados de insulina em jejum em comparação aos controles normais (51, 52).

No que diz respeito à avaliação da MIG em indivíduos com HAC-D21OH, os estudos são ainda mais escassos e a maioria não encontrou diferenças significativas na MIG dos pacientes em comparação aos controles saudáveis (36, 40, 45). Stikkelbroeck et al. (7) observaram que um grupo de pacientes com HAC do sexo masculino apresentou valores significativamente inferiores na MIG em kg, comparados aos controles; no entanto quando estes valores foram ajustados pela estatura (kg/m²), estas diferenças não permaneceram, o mesmo ocorrendo para a MIG do tronco. Valores superiores da MIG (%) foram relatados em meninas em comparação a controles de ambos os sexos (8) e em crianças com a forma não clássica da HAC (9). Desta forma, considerando o limitado número de estudos, investigações adicionais são necessárias, principalmente em crianças e adolescentes com HAC, para tentar definir quando estes efeitos adversos na composição corporal podem ter início.

3.3- Saúde óssea em indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)

A terapia com glicocorticóides é reconhecida como fator de risco para a osteoporose (16). Os resultados referentes à DMO em pacientes com HAC-D21OH são controversos (Tabela 2). Uma possível explicação para essas diferenças nos achados pode estar nas doses adotadas na terapia de substituição de glicocorticóide. Estudos sugerem que o uso de doses mais elevadas podem ter um impacto negativo sobre a MO (55, 56). As possíveis razões destas reduções na DMO parecem estar relacionadas ao efeito direto dos glicocorticóides sobre o osso, mas também a uma redução na ação anabólica dos

andrógenos causada pelo tratamento excessivo com glicocorticóides (57). Entretanto, apesar do papel de cada um destes fatores terem sido investigados por diversos estudos, estes resultados ainda não são esclarecedores, a maioria dos estudos são retrospectivos, incluem populações mistas (crianças e jovens adultos), com amostras pequenas e são incapazes de avaliar com precisão o efeito das doses acumuladas de glicocorticóides sobre a DMO (57). Além disso, a grande variedade de metodologias adotadas dificultam as comparações. Não foram encontradas correlações significativas entre a DMO e a dose atual de glicocorticóide, as doses acumuladas calculadas, a duração de tratamento, ou a idade de inicio do tratamento por alguns investigadores (11, 58). Entretanto estes resultados não estão de acordo com os achados de outros estudos (56).

A idade dos pacientes é um importante fator de confusão nos estudos da DMO em pacientes com HAC (57). Almeida Freire et al. (59) encontraram diferenças significativas entre os valores de Z-escore da DMO da coluna lombar em crianças com HAC-D21OH quando calculados pela idade óssea, pela idade cronológica e pela estatura. O Z-score calculado pela idade óssea foi significativamente menor que o calculado pela outras duas referências. A maioria dos estudos que avaliaram a DMO em crianças e adultos jovens com HAC-D21OH mostraram valores normais de DMO (7, 37, 55, 58, 60, 61). Entretanto, outros investigadores que também analisaram jovens, observaram valores reduzidos de DMO (11, 43). Um grupo de crianças e jovens adultos não apresentaram diferenças significativas em relação aos controles pareados por sexo e idade nos valores médios de Zescore da DMO (62). Além disso, em um grupo de pacientes com idades entre oito e 32 anos não foram observados efeitos negativos da reposição com glico e mineralcorticoides na DMO (41). Entretanto, mais recentemente um estudo com crianças e adultos jovens (5-39 anos) com HAC-D21OH, mostrou que a média diária e a dose de glicocorticóides acumulada durante todo o tratamento, assim como o tempo total do tratamento, apresentou impacto negativo e sobre a DMO avaliada na coluna lombar (56). Resultados referentes à DMO em mulheres adultas e na pós-menopausa indicam diminuição da DMO e aumento da prevalência de osteoporose em pacientes com HAC em comparação com controles saudáveis (10, 63).

Uma das limitações da DXA em medir a DMO e que a densidade é estimada na forma de área (g/cm^2) e a espessura óssea não é considerada. Isso pode levar a uma subestimação da DMO em ossos pequenas e uma subreestimação em ossos grandes, entretanto isso não foi confirmado em pacientes adultos (63).

Tabela 2-Resumo dos estudos relacionados à saúde óssea de indivíduos com hiperplasiaadrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH).

Referência	M/F	Idade	HAC	Resultados
Cameron et al. (41)	13/8	8-32	PS, VS	DMO normal (F); ↓DMO (M)
Guo et al. (58)	6/5	19-65	PS, VS	DMO normal
Jääskelainen e Voutilainen,	16/16	16-52	PS, VS, NC	DMO normal pacientes tratados com HC,
(65)				↓DMO no grupo com doses altas de esteróides
Mora et al. (60)	11/19	17±2	PS, VS, NC	DMO normal
Girgis e Winter (61)	12/16	4,9-22	PS, VS	DMO normal
Gussinyé et al. (62)	10/23	1,5-28	PS	DMO normal: HAC =controles
Hagenfeldt et al. (36)	0/13	20-29	PS, VS	DMO total e lombar normal, ↓DMO coluna
Paganini et al. (43)	23/27	1-28	PS, VS, NC	↓DMO
Almeida Freire et al. (59)	17/28	5-16	PS, VS	↓DMO
Stikkelbroeck et al. (7)	15/15	17-25	PS, VS, NC	DMO normal, ↓CMO (M)
Christiansen et al. (37)	10/8	18-33	PS, VS	DMO e CMO normal
King et al. (10)	0/26	21-71	PS, VS	↓DMO: HAC < controles
Sciannamblo et al. (11)	15/15	16-29	PS, VS	↓DMO: HAC < controles
Bachelot et al. (12)	9/36	18-47	PS, VS, NC	↓DMO: 55% pacientes
Falhammar et al. (63)	0/61	18-63	PS, VS	Osteopenia: 48% HAC(<30 anos)
				Osteopenia/osteoporose: 73%HAC (≥30 anos)
Chakhtoura et al. (64)	10/28	16-39	PS, VS, NC	Osteopenia: 45% dos pacientes
				DMO lombar: (F)>(M)
Elnecave et al. (55)	0/16	4-19	PS, VS	DMO normal: HAC =controles
Zimmermann et al. (56)	10/18	5-39	PS, VS	46,4%: DMO< -1,0 (Z-score)
				14,3%: DMO< -2,5 (Z-score)
Arlt et al. (47)	77	18-69	PS, VS, NC	Osteopenia: 39,2% lombar e 28,8% fêmur
				Osteoporose: 6,8% lombar e 1,4% fêmur

M: masculino, F: feminino, HAC: hiperplasia adrenal congênita, PS: perdedora de sal, VS: virilizante simples, NC: forma não-clássica, DMO: densidade mineral óssea, HC: hidrocortisona, CMO: conteúdo mineral ósseo. *Adaptado de Reisch et al., 2011).

Estudos recentes observaram a diminuição da DMO em pacientes com HAC, apesar de um IMC mais elevado (10, 11, 12, 47, 63, 64,). No geral estudos que avaliaram alterações da DMO em pacientes com HAC mostraram uma prevalência de valores de Z-escore, ou T-escore, menores que -2,5 DP em 0% a 18% dos pacientes e entre -2,5 e -1,0 DP em 13% a 52% dos pacientes (10, 47, 56, 59, 65). O único estudo que avaliou a incidência de fraturas em pacientes com HAC encontrou maior número de fraturas em mulheres com idades entre 18-63 anos na comparação a um grupo controle pareado pela idade e principalmente quando foram analizadas apenas as fraturas osteoporóticas (vértebras, punho e quadril), apesar das diferenças não apresentarem significância estatistica (p=0,058) (63). Segundo Merke (4), para a prevenção da osteoporose em pacientes com HAC-D210H recomenda-se que a prática de atividades físicas regulares e a suplementação de cálcio e de vitamina D devem ser implementados em idades mais jovens, assim como a triagem utilizando o exame da DXA.

3.4- Avaliação da composição corporal

Composição corporal é o fracionamento da massa corporal total em diferentes componentes. Sua avaliação é de essencial importância, pois permite identificar riscos à saúde associados tanto ao excesso quanto à deficiência destes componentes, fornece informações relativas à efetividade de vários tipos de intervenções (nutricionais, exercícios físicos, medicamentos), além de monitorar mudanças relacionadas aos processos de crescimento, desenvolvimento e envelhecimento e até de certas de doenças (5, 6).

O estudo da composição corporal humana é um ramo da biologia que se concentra na quantificação dos componentes corporais *in vivo*, nas relações quantitativas entre os componentes e nas alterações nesses componentes relacionadas com os vários fatores que as influenciam (66). Por isso, basicamente o estudo da composição corporal está organizado em três áreas distintas, mas interligadas, como representados na Figura 3 (67).

A primeira área descreve as regras da composição corporal humana, como por exemplo, as relações relativamente constantes entre os componentes corporais em si e entre eles e as suas propriedades mensuráveis. A segunda área estuda os métodos *in vivo* de avaliação dos vários componentes corporais. A terceira área de investigação analisa as alterações da composição corporal causadas por vários fatores (66, 68).



Figura 3- O estudo da composição corporal humana: três áreas de investigação. Adaptado de Wang et al. (67).

3.4.1- Modelos de análise

Atualmente estão disponíveis vários métodos e técnicas para análise da composição corporal, que têm como pressupostos diferentes modelos teóricos, com características conceituais e procedimentos metodológicos que lhes conferem maior ou menor validade e facilidade de utilização (6, 66). Deste modo, considerando a importância do aprimoramento e a aplicação destas informações, Wang et al. (66) propuseram um o modelo de análise da composição corporal composto por cinco níveis de organização (atômico, molecular, celular, tecidual e de corpo inteiro), ilustrado na Figura 4.

Estes cinco níveis de organização oferecem estrutura conceitual em que várias abordagens da composição corporal podem ser estabelecidas, tendo como vantagem o fato de que em cada nível, os constituintes apresentam definição operacional clara e assim evitam qualquer sobreposição com os outros constituintes no mesmo nível (66). No entanto, existe a inter-relação entre os diferentes níveis, vários constituintes de cada nível são constantes durante alguns períodos específicos de tempo, possibilitando associações quantitativas entre os componentes de diferentes níveis, facilitando assim a estimativa de compartimentos desconhecidos, o que suporta a metodologia de diversas técnicas de medida da composição corporal (66). Este é o conceito básico para o desenvolvimento de métodos de avaliação da composição corporal. De acordo com Wang et al. (69), todos os métodos de composição corporal *in vivo* podem ser resumidos pela fórmula: C = f(Q).



Figura 4- Modelo de análise da composição corporal humana em cinco níveis de organização. Adaptado de Wang et al. (66).

Esta fórmula indica que a quantificação de um componente desconhecido (C) depende de duas partes distintas, mas interligadas, uma quantidade mensurável (Q) e uma função matemática (*f*) relacionando Q com C (69). Por exemplo, MIG = 0,732*ACT, onde o componente desconhecido (C) é a MIG (massa isenta de gordura em kg), a função matemática (*f*) é a multiplicação por 0,732 e o quantidade mensurável é a ACT (água corporal total em kg).

3.4.1.1- Nível atômico

Os átomos são os constituintes básicos do corpo humano. No nível atômico, 50 elementos atômicos são encontrados no corpo humano, cinco elementos correspondem a

98% da massa corporal total: oxigênio (61%), carbono (23%), hidrogênio (10%), nitrogênio (2,6%) e cálcio (1,4%); e o restante dos elementos somados perfazem apenas cerca de 2% da massa total (70). Os principais métodos utilizados neste nível são: biópsias em cadáveres ou tecidos e atualmente o conteúdo da maioria dos elementos principais podem ser medidos diretamente *in vivo* principalmente por técnicas de ativação de nêutrons (6, 66).

3.4.1.2- Nível molecular

Os 11 elementos principais incorporados em moléculas formam mais de 100 mil compostos químicos encontrados no corpo humano. Como não é possível medir todos estes compostos químicos individualmente, uma alternativa é considerar estes compostos químicos em categorias de grupos moleculares intimamente relacionados, e para efeito de análise da composição corporal foram reduzidos a cinco principais: água, lipídios, proteínas, carboidratos e minerais (66). Grande parte das técnicas de medidas utilizadas para a análise da composição corporal usam o nível molecular de organização, como, os que se baseiam em substâncias marcadas por isótopos, a ativação de nêutrons e a DXA. Os vários compostos em nível molecular são ilustrados na Figura 5.

Nas últimas décadas foram publicados vários modelos moleculares multicompartimentais. No geral, estes modelos foram desenvolvidos a partir de equações simultâneas, que podem incluir dois ou mais componentes desconhecidos, e/ou a propriedade mensurável. A água total corporal (componente) estimada por diluição de isótopos, a proteína total corporal por ativação de nêutrons *in vivo* (71), o mineral ósseo (componente) utilizando a DXA (18), e o mineral não ósseo através da ativação de neutrons *in vivo* (72), e da contagem de ⁴⁰K corporal (73). Além disso a densidade corporal (propriedade) através de técnicas densitométricas, utilizando a pesagem hidrostática (subaquática) ou pletismografia por deslocamento de ar (74). O nível molecular pode ser descrito como qualquer uma das seguintes combinações: a) 2 compartimentos (2C): Peso = gordura + massa isenta de gordura (MIG) e Peso = lipídios + massa isenta de lipídio; b) 3 compartimentos (3C): Peso = gordura + água + residual (proteína+minerais+glicogênio) (69), Peso = gordura + minerais + residual (proteína+água+glicogênio) (75) e Peso =

gordura + mineral ósseo + massa magra dos tecidos moles; c) 4 compartimentos (4C): Peso = gordura + água + minerais + residual (proteína+glicogênio) (69); d) 5 compartimentos: Peso = gordura + água + mineral ósseo + mineral não ósseo + residual (proteína+ glicogênio) (76) e, finalmente, e) 6 compartimentos, Peso = gordura + água + mineral ósseo + mineral não ósseo + proteína + glicogênio (77).



Figura 5- Componentes corporais em nível molecular. Adaptado de Wang et al. (66).

No entanto, os modelos multicompartimentais exigem uma alta demanda de equipamentos, custos, tempo e mão de obra especializada, que limitam sua utilização em um grande número de indivíduos (78). Por exemplo, para avaliar a massa gorda através de um modelo de quatro compartimentos (4C), são necessárias as avaliações: da ACT, por diluição de isótopos, que necessita de 3-4 horas para sua estabilização, em seguida a pesagem hidrostática ou a pletismografia por deslocamento de ar para medir o volume corporal e a DXA para estimar o mineral ósseo. Desta forma, técnicas menos dispendiosas e mais práticas têm sido usadas em ambientes clínicos, tais como a antropometria, a BIA e a DXA.

3.4.1.3 Nível celular

No nível celular, três compartimentos principais totalizam a massa corporal: a massa celular total os fluídos e os sólidos extracelulares. A massa celular total composta por células conectivas, epiteliais, nervosas e musculares. Os fluídos extracelulares constituídos principalmente por água, além do plasma intra e extra vascular, e os sólidos extracelulares que incluem substâncias orgânicas como, o colágeno e as substâncias inorgânicas como o fósforo e o cálcio do tecido ósseo. Os principais métodos de análise neste nível são a diluição isotópica e a ativação de nêutrons (66, 68).

3.4.1.4 Nível tecidual

No nível do sistema tecidual ou tecidual-sistêmico, a avaliação da composição corporal reúne quatro sistemas teciduais para representarem a massa corporal total: músculo esquelético, tecido adiposo, ossos e sangue. Uma alternativa prática para descrever o nível tecidual-sistêmico é dada pela equação: Massa Corporal = tecido adiposo + muscular + ósseo + vísceras + sangue + residual, onde os primeiros cinco componentes explicam aproximadamente 85% e o residual explica os restantes 15 % da massa corporal do Homem de Referência (70). Recentes avanços tecnológicos com relação à avaliação por imagens (tomografia computadorizada, ressonância magnética, DXA e ultrassom) têm fornecido estimativas mais precisas sobre as quantidades dos tecidos muscular, adiposo e ósseo (6, 66).

3.4.1.5 Nível de corpo inteiro

O nível de corpo inteiro considera o corpo humano como uma unidade única com relação ao seu tamanho, forma, área e densidade. Essas características são determinadas de maneira mais imediata e incluem a estatura, a massa, o volume e a densidade corporal, além das medidas de circunferências, EDC e diâmetros ósseos (6, 66).

3.4.2 Métodos para avaliação da composição corporal

Os vários métodos para determinação da composição corporal podem ser subdivididos em diretos, indiretos e duplamente indiretos. Os procedimentos de determinação direta são aqueles em que as informações são obtidas com amostras *in vitro* mediante dissecação de cadáveres ou extração lipídica, enquanto que os demais procedimentos são efetuados com amostras *in vivo* (6). Nos procedimentos indiretos, após a obtenção de informações sobre variáveis físicas ou químicas, estimativas dos componentes da composição corporal são realizadas, a partir de pressupostos biológicos (6). Os métodos utilizados para essa finalidade incluem modelos bioquímicos (diluição de isótopos, excreção de creatinina, ativação de nêutrons, espectrografia de raios gama), de imagens (radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, DXA) e densitométricos (pesagem hidrostática e pletismografia) (6).

Por serem os métodos utilizados na avaliação da composição corporal neste estudo, somente a antropometria, a BIA, a DXA e o QUS das falanges proximais serão descritos de forma mais detalhada a seguir.

3.4.2.1 Antropometria

A antropometria é uma técnica muito utilizada devido a sua simplicidade, ao baixo custo, por não ser invasiva, e de grande aplicabilidade em contextos clínicos e em estudos epidemiológicos (6, 79).

Na avaliação da composição corporal, as medidas antropométricas mais comuns são o peso, a estatura, os perímetros e as EDC, utilizadas de forma isolada ou em diversos índices e equações preditivas (79, 80). As medidas de peso e estatura são muito utilizadas no acompanhamento do processo de crescimento em crianças e adolescentes, por meio de curvas de referencias e no acompanhamento do estado nutricional por meio do calculo do IMC (kg/m²) (81). O IMC é um índice antropométrico atraente, pois as medidas envolvidas exigem um mínimo de treinamento e os valores de medidas repetidas podem ser obtidas com boa precisão (79). Além disso, é uma ferramenta útil em estudos com grande número

Revisão da Literatura

71

de indivíduos, entretanto, utilizando seus resultados, não é possivel obter informações sobre a distribuição da gordura corporal e, principalmente durante o processo de crescimento e maturação biológica, não é possivel discriminar as alterações ocorridas no compomente de gordura ou na MIG (82). O IMC apresenta boa relação (R =0,80; p<0,001) com a gordura corporal obtida pela DXA em crianças, no entanto, devido a grande variabilidade de suas medidas não é considerado um bom preditor do grau de gordura (83). Em adultos, o uso do IMC tem a vantagem que a estatura permanece constante durante esta fase da vida, assim estudos longitudinais com base no IMC devem refletir principalmente as alterações na massa de gordura (79).

As medidas de perímetros ou circunferências podem ser realizadas em diferentes segmentos corporais e demonstram grande utilidade para o estudo da composição corporal das várias faixas etárias (84). Um dos perímetros mais utilizados é o do PC por ser reconhecido como um importante indicador da gordura visceral e um bom preditor de risco cardiovascular em crianças e adolescentes (49, 85, 86).

Já a avaliação da gordura corporal baseada nas medidas de EDC assume que existe uma relação entre os tecidos medidos em pontos anatômicos específicos e a densidade corporal ou a quantidade de gordura total (87, 88). A EDC é aceita como um indicador de gordura corporal, pois a gordura subcutânea (aproximadamente 40-60% da gordura corporal total) pode ser diretamente medida utilizando um equipamento específico denominado de adipômetro (5). Entretanto, por serem indicadores da quantidade de tecido adiposo subcutâneo, não fornecem informações sobre o tecido adiposo visceral. Nesse sentido, diferentes proporções de tecido adiposo subcutâneo e visceral podem interferir nos resultados (89).

Vários fatores como a habilidade do avaliador, tipo do adipômetro, e a escolha da equação preditiva podem afetar sua exatidão e a precisão deste método (5, 90). A aplicação de técnica correta e a adoção de procedimentos padronizados nas medidas das EDC e nas demais variáveis antropométricas são de fundamental importância para reduzir as fontes de erro e aumentar a consistência dos resultados (5, 89). Além disso, é recomendada a utilização de equações preditivas que sejam específicas ou com as características mais próximas da população estudada (sexo, faixa etária, etnia), baseadas em
modelos multicompartimentais (89) ou no caso de crianças e adolescentes, que utilizem fórmulas de conversão dos modelos de 2C e que ajustem as variações da densidade média da MIG (75, 91). Em indivíduos obesos, as EDC são mais difíceis de serem mensuradas o que deve aumentar a variabilidade intra e inter avaliadores (5, 17). Devido às dificuldades e à falta de precisão nas medidas de EDC em obesos, tem sido aconselhada a utilização de equações que se baseiam nas medidas de perímetros, principalmente, o da cintura, pela elevada correlação com fatores de risco cardiovascular (89). Além disso, as EDC avaliadas durante a adolescência demonstraram estimar melhor o risco de apresentar gordura corporal elevada na vida adulta, comparadas ao IMC avaliado durante adolescência (92).

3.4.2.2- Impedância bioelétrica (BIA)

A BIA é um método rápido, não-invasivo e relativamente barato capaz de avaliar a composição corporal tanto no trabalho de campo quanto na prática clínica (5). A impedância corporal consiste na oposição que o corpo oferece à passagem de uma corrente elétrica, onde é possível estimar a ACT utilizando o princípio da condutividade elétrica (quanto mais água menor resistência) (93). Os aparelhos de BIA unifrequência utilizam uma corrente elétrica de baixa voltagem (50 kHz) que percorre o corpo, pelos diferentes tecidos onde o condutor é a água corporal e o analisador calcula a impedância deste fluido (89). A resistência (Res) oferecida pelo corpo é a mesma observada em condutores não biológicos, ou seja, é diretamente proporcional ao comprimento do condutor e inversamente à sua área de corte transversal. Assim, um indivíduo alto terá uma maior resistência que um de menor estatura (94). A reactância (Xc) é causada pelo efeito da capacitância das membranas celulares, superfície de tecidos e tecidos não iônicos que retardam parte da passagem do fluxo elétrico (95). A impedância (I) é determinada como a resultante entre a resistência (Res) e a reactância (Xc) estimadas a uma dada frequência (I=Res²+Xc²). Assumindo que cerca de 73% de água está presente na MIG, é possível calcular este compartimento e por subtração ao peso, a MG. A utilização da BIA na avaliação da composição corporal baseia-se na relativa estabilidade da hidratação da MIG (razão água corporal por MIG). Em adultos saudáveis esta razão é considerada estável com

um valor de 0,732, podendo variar entre 0,69 e 0,77 (67). Esta variabilidade, apesar de pequena, aumenta o erro na predição da MIG, e consequentemente da MG, sendo maior em crianças (91), idosos e em sujeitos com doenças que alterem o seu estado de hidratação (89, 96). Desta maneira, é muito importante que a seleção da equação a ser utilizada seja feita de forma criteriosa, observando se foram desenvolvidas a partir de amostras semelhantes em idade, sexo, etnia e estado de saúde em função das características dos sujeitos que se pretendem avaliar (96, 97, 98).

Além disso, alguns cuidados pré-teste são fundamentais para que o estado de hidratação do avaliado esteja em equilibrio. Os principais são não realizar exercício físico vigoroso 24h antes do teste, não estar no período menstrual, estar em jejum pelo menos 4h antes do teste, não fazer uso de medicamentos diuréticos a menos de 7 dias do teste, não consumir álcool 48h antes do teste, urinar a pelo menos 30 minutos do teste, retirar todos os metais (pulseiras, fios, brincos, etc.) durante o teste (5, 89).

As principais vantagens da BIA são que não requer um alto grau de habilidade do avaliador, ser portátil e relativamente barata, não-invasiva e não apresenta desconforto ao avaliado, podendo ser utilizada na avaliação da composição corporal de indivíduos obesos e possui equações específicas para diferentes grupos populacionais. As desvantagens são que depende de grande colaboração por parte do avaliado, pois a validade dos seus resultados é altamente influenciada pelo estado de hidratação, e nem sempre os equipamentos de BIA dispõem de equações adequadas aos indivíduos que pretendemos avaliar (96).

3.4.2.3- Absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA)

A DXA representa um aprimoramento da absorciometria de fóton único, empregada exclusivamente no diagnóstico e acompanhamento da osteoporose, com a vantagem de expor o avaliado a uma menor quantidade de radiação, quase inofensiva à saúde (6). Os primeiro sistemas comerciais com DXA tornaram-se disponíveis no final dos anos 80 (99). Atualmente, estima-se que existam mais de 50 mil dispositivos de DXA em uso no mundo (20). Originalmente criada para determinar o CMO e a respectiva DMO, a tecnologia da DXA foi adotada subsequentemente para a avaliação da composição corporal total e regional (100, 101).

Atualmente a DXA é uma das técnicas mais utilizadas na avaliação da composição corporal e em vários estudos tem sido empregada como método de referência em diferentes populações de crianças e adolescentes (13, 14, 15, 17, 22, 98, 102) em grande parte devido a sua rapidez e reduzida exposição à radiação. Além disso, no controle clínico de pacientes com diversas doenças crônicas, a DXA pode fornecer informações sobre a evolução da doença e pode oferecer um método não invasivo para a determinação adequada do suporte nutricional durante a progressão da doença, além de poder ser usado para avaliar e monitorar a resposta as intervenções terapêuticas (103).

Com o objetivo de medir a DMO para avaliar o risco de fraturas e para diagnosticar a osteoporose, podem ser avaliados diversos sitios do corpo, como a coluna lombar, o femur proximal, o antebraço distal ou o corpo inteiro (16). O pressuposto básico da DXA é que a atenuação dos raios emitidos é diferenciada nos tecidos ósseo, adiposo e magro, refletindo suas diferentes densidades e composições químicas (104). Dessa forma, por meio da DXA é possível estimar valores relativos ao CMO, à MG e massa isenta de gordura e osso (MIGO), que somada ao CMO resulta na MIG. Uma das vantagens da DXA é de ser um modelo molecular que quantifica o corpo em três compartimentos: MG, MIGO e CMO, de forma total e regional (cabeça, braços, tronco e pernas). No entanto, nas áreas da imagem que contêm unicamente o tecido mole, a gordura e o tecido magro são avaliados (104), enquanto as áreas que contêm ossos é utilizado um valor estimado da gordura do tecido circundante (105).

Estudos de validação desta técnica utilizando carcaças de animais e em humanos foram conduzidos demonstrando boa acurácia e reprodutibilidade das medidas da composição corporal total e regional (18,19). De uma forma geral os estudos apontam para um erro de estimativa do %MG que varia de 1 a 3%, a reprodutibilidade dos vários sistemas é elevada, com coeficientes de variação de cerca de 1% no CMO e de 2-3% no %MG (80).

No entanto, a DXA apresenta algumas limitações principalmente pelas variações significativas nas medidas realizadas usando dispositivos de fabricantes diferentes, nos quais as diferenças observadas variaram de 3-10% (106, 107) dependendo do componente avaliado (%MG, CMO, MIG). Foram observadas também diferenças significativas utilizando diferentes modelos do mesmo fabricante (108, 109). Além disso, apesar de ser muito utilizado na avaliação da composição corporal em populações em idades pediátricas, na comparação com modelos de 4C, a DXA demonstra um viés significativo (78, 91). Entretanto, devido à relação consistente entre o %MG predito pela DXA e o do modelo de 4C, e considerando sua facilidade de uso e disponibilidade, pesquisadores que avaliaram um número elevado de indivíduos (n=411) de 6 a 18 anos, com ambos os métodos (DXA e 4C), sugeriram que a DXA pode ser utilizada, no ambiente clínico da pediatria, inclusive para a predição de disfunções relacionadas com o excesso de gordura corporal (78).

3.4.2.4- Ultrassonometria quantitativa (QUS)

O método QUS têm sido desenvolvido nos últimos anos para a avaliação indireta da qualidade óssea com base em uma variedade de experiências que sugerem que os parâmetros do ultrassom fornecem informações não apenas sobre a densidade, mas também sobre a arquitetura e elasticidade óssea (110, 111, 112). O interesse nesta tecnologia é baseado principalmente em suas vantagens práticas em comparação com métodos convencionais que utilizam raios X e foton, ou seja, é livre de radiação ionizante, o tempo de varredura é menor e o equipamento é pequeno, permitindo o transporte fácil e a utilização em locais distantes dos centros médicos (21, 113).

Os dispositivos de QUS disponíveis comercialmente utilizam diferentes segmentos do corpo para a avaliação como o calcâneo, as falanges proximais da mão e a diáfise da tíbia. Nas últimas décadas, um interesse particular tem sido demonstrado pelo QUS das falanges proximais. Esse método foi introduzido na Europa no início dos anos 90 e alguns estudos sugerem a sua validade na prática clínica (21), devido sua capacidade de análise de parâmetros da propagação da onda de ultrassom através do osso (112, 114,115). Um dos pontos de partida da pesquisa do tecido ósseo pelo ultrassom foi devido a

possibilidade de fornecer informações diferente a da DXA, sobre o desenvolvimento físico das propriedades do tecido ósseo (112, 116).

O princípio da metodologia do QUS das falanges é emitir um sinal ultrasônico, em um dos lados das falanges proximais (2° ao 5° dedo) da mão não-dominante e recebê-lo no outro. Isto é realizado utilizando um dispositivo específico. O método utiliza a energia ultrassônica convertida de um sinal elétrico produzido pelos transdutores para avaliar a estrutura óssea de regiões periféricas como as falanges. O dispositivo calcula a velocidade do som, chamada de ADSOS (Amplitude Dependent Speed of Sound) expressa em metros por segundo (m/s), representando a velocidade de som após percorrer os três tipos de ossos das falanges (117). Também são avaliados outros três parâmetros calculados pela técnica da análise do sinal da onda do ultrassom enquanto percorre a falange: o tempo de transmissão óssea "bone transmission time" (BTT) que representa o tempo necessário para a onda de ultrassom na unidade de tempo (μ s) se propagar através do tecido ósseo somente, entre o ápice do primeiro pico e a cauda do último com o cruzamento com a linha basal do registro (21). O parâmetro amplitude da onda rápida "fast-wave amplitude" (FWA) que representa a amplitude do primeiro pico do perfil biofísico ósseo e avalia a elasticidade óssea, e o signal dynamic (SDY) que representa a análise comparativa entre os dois picos do perfil biofísico ósseo e avalia a homogeneidade estrutural do tecido ósseo na região da metáfise da falange (21). Estes parâmetros do QUS das falanges são ilustrados na Figura 6.



Figura 6- Perfil Biofísico ósseo: obtido após o ultra-som cruzar as camadas endostal, trabecular e cortical da metáfise óssea das falanges proximais da mão.

Estes parâmetros foram estudados por Wuster et al. (21) em uma população de mulheres pós-menopausa e combinados em um modelo otimizado para obter o *Ultrasound Bone Profile Index* (UBPI) para a discriminação entre sujeitos fraturados e não fraturados. O UBPI obtido pela fórmula: UBPI = - (- 0,0018*SDY – 0,0560*FWA - 1.1467*BTT + 3,0300). A partir da análise do comportamento dos três tipos de ossos (endostal, trabecular e cortical) representados no perfil biofísico ósseo, este índice teria a capacidade de refletir a elasticidade e a homogeneidade óssea da região, que refletem as propriedades mecânicas do osso acusando a sua deterioração com decênios de antecedência através da atenuação progressiva do osso, que é o primeiro a refletir as inadequadas interferências dos fatores endógenos e exógenos (21).

A crescente evolução do conhecimento sobre os mecanismos físicos relacionados com a caracterização do tecido ósseo pelo QUS e a sua aplicação clínica tem mostrado que esta técnica pode ser uma ferramenta útil para avaliar a MO e o risco de fraturas em crianças (118). No entanto, poucos dados comparativos estão disponíveis sobre a estimativa do risco de fraturas em crianças usando o QUS e os outros métodos de referência (DXA, tomografia quantitativa computadorizada) para que possamos definir qual é o melhor para esta finalidade.

4- CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1- Seleção dos pacientes

Inicialmente foram selecionados 86 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão na amostra, que foram: a) diagnósticos clinico e hormonal com continuação molecular da forma clássica da HAC-D21OH (119, 120 121, 122); b) estar em acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) por no mínimo dois anos e c) ter idade superior a cinco anos, devido à dificuldade de avaliação na DXA. Não foram incluídos 15 pacientes por não comparecerem nas datas agendadas para as avaliações, após vários contatos.

4.2- Sujeitos

No total fizeram parte deste estudo, 71 pacientes (41 do sexo feminino e 30 do sexo masculino), sendo que 48 pacientes apresentavam a forma PS e 23 pacientes a forma VS. A maturação sexual foi avaliada por um único médico endocrinologista pediátrico e classificada de acordo com os critérios de Marshall e Tanner (123, 124) (Tabela 3).

Tabela 3- Distribuição dos 71 pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH) de acordo com sexo, variante clínica e maturação sexual.

	Feminino	Masculino	Total
Forma clínica	n (%)	n (%)	n (%)
Perdedor de sal	29 (70,7)	19 (63,3)	48 (67,6)
Virilizante simples	12 (29,3)	11(36,7)	23 (32,4)
Pré-púbere	06 (14,6)	07 (23,3)	13 (18,3)
Púbere	09 (22,0)	04 (13,3)	13 (18,3)
Pós-púbere	26 (64,4)	19 (63,3)	45 (63,4)
Total	41	30	71

As idades cronológicas foram estabelecidas por meio de cálculo das idades decimais, tendo como referência a data de nascimento e a data de coleta de dados (= data da avaliação - data de nascimento/365,25). A idade óssea foi avaliada por um único observador, pelo método TW20, utilizando-se a radiografia de punho mais próxima da data da avaliação antropométrica (125).

Os pacientes receberam reposição de glicocorticóides $(mg/m^2/dia)$ na maioria (n=40) com hidrocortisona. A prednisona e a dexametasona foram utilizadas em 12 e 15 pacientes, respectivamente, que já haviam atingido a estatura final e quatro pacientes utilizavam a hidrocortisona juntamente com a dexametasona. Para análise dos dados, as doses dos diversos glicocorticóides foram convertidas utilizando a fórmula: 80 mg de hidrocortisona = 16 mg de prednisona = 1 mg de dexametasona (126). Cinquenta e sete pacientes receberam adicionalmente fludrocortisona (mineralocorticóide) duas vezes ao dia. As doses de glico e mineralocorticóide analisadas de cada paciente foram aquelas utilizadas na data da realização das avaliações.

4.3- Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Parecer n°: 768/2007, Anexo 1). Todos os sujeitos foram incluídos no estudo após a assinatura do termo de consentimento pós-informado por parte dos mesmos ou dos responsáveis (Apêndices 1). Todos os procedimentos seguiram as "Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos" (196/96), editadas pela Comissão Nacional de Saúde (127).

4.4- Medidas antropométricas

Os dados foram coletados de forma transversal no qual todas as avaliações foram realizadas no mesmo dia, durante o dia de consulta do paciente no Ambulatório. Foram determinadas as medidas de peso corporal (kg), em balança eletrônica, calibrada, com precisão de 100 g, com os indivíduos trajando o mínimo de roupa possível; estatura (cm), utilizando um antropômetro vertical com precisão de 0,1 cm, no qual os sujeitos foram orientados a retirar todos os adereços do cabelo e os sapatos; estatura sentada (ES), medida em um antropômetro vertical específico com aproximação de 0,1 cm; PC, utilizando-se uma fita metálica com precisão de 0,1 cm. As EDC foram aferidas no lado direito do corpo do avaliado, por um único avaliador nas regiões do tríceps, bíceps, suprailíaca, subescapular e panturrilha medial, utilizando um adipômetro científico da marca Lange (Cambridge Scientific Instruments, Cambridge, MD). Foi obtido o valor mediano a partir de três medidas em cada ponto, realizadas em sequência rotacional.

Todas as medidas antropométricas seguiram os procedimentos descritos por Lohman et al. (128). Utilizando-se destas medidas foram calculados: o IMC, razão do peso corporal pela estatura ao quadrado (kg/m²); ES/PC, razão da estatura sentado pelo perímetro da cintura; e os somatórios das EDC: do tríceps e bíceps (Σ TR+BI); do tríceps e da panturrilha medial (Σ TR+PM); do tríceps e da subescapular (Σ TR+SE) e do tríceps, bíceps, subescapular e supraíliaca (Σ 4EDC). Com base no teste-reteste realizado em dez indivíduos, o erro técnico de medida (ETM) das medidas das EDC variou entre 0,23 e 0,56 mm e coeficiente de variação (CV) foi menor que 3,8%.

4.5- Impedância bioelétrica (BIA)

As medidas de BIA foram realizadas utilizando o aparelho *Bioeletrical Body Composition Analyzer* Quantum II (RJL Systems – Detroit, EUA), tetrapolar, com frequência de 50 kHz. Todos os sujeitos foram submetidos a uma única avaliação e orientados a seguir o seguinte protocolo: estar em jejum de pelo menos 4 horas, não ingerir alimentos cafeinados ou bebidas alcoólicas 24 horas antes, não realizar atividade física extenuante menos de 12 horas antes do teste; não fazer uso de nenhum diurético pelo menos sete dias antes do teste, urinar cerca de 30 minutos antes do teste, e para as mulheres, não estarem em período menstrual e retirar todos os metais (pulseiras, fios, brincos, etc.). Os pacientes foram medidos em decúbito dorsal, em uma maca isolada de condutores elétricos, na posição supina, com as pernas abduzidas num ângulo de

Casuística e Métodos

83

aproximadamente 45°. Após a limpeza da pele com álcool, quatro eletrodos foram colocados na superfície da mão e do pé direito, de acordo com os procedimentos recomendados pelo fabricante, assim como a calibração, que foi realizada antes de cada mensuração. O aparelho fornece valores de Res e de Xc, a Res foi utilizada para calcular a razão da estatura ao quadrado pela Res (E²/Res), utilizadas para a determinação da MIG (kg).

4.6- Ultrassonometria quantitativa (QUS) das falanges proximais

A medida dos parâmetros do QUS (ADSOS, BTT e UBPI) foi obtida utilizando a terceira geração do equipamento DBM Sonic BP (IGEA, Carpi, Italy), como ilustrada na Figura 7.



Figura 7- Equipamento DBM Sonic BP, IGEA, de 3ª geração, e posicionamento da mão para avaliação.

A técnica é baseada na transmissão de sinais de ultrassom por meio de um compasso que acopla dois transdutores, um agindo como emissor e o outro como receptor de ultrassom, de 12 mm de diâmetro, com precisão de \pm 0,02 mm. O compasso foi posicionado na metáfise distal de cada uma das quatro últimas falanges proximais (II-V) na mão não-dominante e o acoplamento acústico foi realizado por meio de gel padrão para ultrassonografia. O transdutor emite uma onda sonora de 1,25 MHz, que perpassa,

transversalmente, os elementos constitutivos do tecido ósseo, enquanto o outro transdutor recebe o sinal e avalia a velocidade da propagação do som através da falange.

4.7- Absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA)

As medidas de DXA foram realizadas por um técnico treinado do próprio HC-UNICAMP, em um equipamento da marca Hologic (Hologic, Inc., Bedford, Massachusetts, USA), modelo Discovery WI – QDR Series, com detectores do tipo *fan beam* (feixe em leque – 64 detectores de alta resolução), com tempo de escaneamento para o corpo inteiro de aproximadamente seis minutos independente do tamanho corporal, para a determinação da MG, MIG e CMO, com a utilização do software versão 12.7 (Hologic, Inc., Bedford, Massachusetts, USA). A DMO foi determinada mediante escaneamento da região da coluna lombar e do corpo inteiro. O Z-escore foi calculado pelo software do próprio aparelho utilizando a base de dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2005. Como critério de baixa MO para idade cronológica foi utilizado o valor de ponto de corte de Z-escore menor ou igual a -2 e para MO reduzida Z-escore menor ou igual a -1. Todas as medidas e a calibração do aparelho foram realizadas de acordo com os procedimentos recomendados pelo fabricante. O ETM do aparelho para o %MG foi de 0,498 % e para a DMO do corpo inteiro foi de 0,017 g/cm² e o CV foi de 1,32% e 1,61%, para o %MG e DMO, respectivamente.

4.8- Seleção das equações preditivas

As equações antropométricas utilizadas no presente estudo foram selecionados seguindo os seguintes critérios: a) recomendadas para crianças e adolescentes; b) que abrangessem a maior parte da faixa etária estudada; c) apresentassem equações para ambos os sexos; d) utilizassem medidas antropométricas que não exigissem a necessidade do avaliado se despir; e e) que considerassem a influência da maturação biológica. Utilizando estes critérios foram selecionadas as equações publicadas por Slaughter et al. (88) e por Deurenberg et al. (129), apresentadas mais detalhadamente na Tabela 4.

Tabela 4- Equações antropométricas selecionadas para a estimativa do percentual de massa gorda (%MG) dos 71 pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH).

Sigla	Referência	Idade	n	R ²	EPE	Sexo	Equações
Eq.1.	Slaughter et al. (88)	8-18	242	0.78	3.8	F	$\%$ MG = 0.610(Σ TR + PM) + 5.1
						М	$\%$ MG = 0.735 (Σ TR +PM)+1.0
Eq.2.	Slaughter et al. (88)	8-18	242	0.78	3.7		$\Sigma TR + SE > 35 mm$
						F	$\%$ MG = 0.546(Σ TR +SE)+9.7
						М	$\%$ MG = 0.783(Σ TR +SE)+1.6
							ΣTR +SE <35 mm
						F	$%MG = 1.33(\Sigma TR + SE) - 0.013(\Sigma TR + SE)^2 - 2.5$
						М	%MG = $1.21(\Sigma TR + SE)-0.008(\Sigma TR + SE)^{2}- (#)$
Eq.3.	Deurenberg et al. (129)	7-20	378				Pré-púbere
				0.44	4.8	F	$MG = 29.30 \text{*log}(\Sigma TR + BI) - 16.84$
				0.39	5.6	М	$\%$ MG = 26.51*log(Σ TR+BI) -14.61
							Púbere
				0.54	3.0	F	$MG = 26.21\% * \log(\Sigma TR + BI) - 14.79$
				0.51	3.1	М	$\%$ MG = 21,90*log(Σ TR+BI) - 9.78
							Pós-púbere
				0.54	4.5	F	$MG = 36.53 \text{*log}(\Sigma TR + BI) - 27.71$
				0.52	3.2	М	$MG = 17.77 * \log(\Sigma TR + BI) - 6.81$
Eq.4.	Deurenberg et al. (129)	7-20	378				Pré-púbere
				0.47	4.7	F	$\%$ MG = 29.85*log(Σ 4EDC) - 25.87
				0.41	4.6	М	%MG= 26.56*log(Σ4EDC) - 22.23
							Púbere
				0.53	3.1	F	$%MG = 23.94* \log(\Sigma 4EDC) - 18.89$
				0.36	3.5	М	$%MG = 18.70*\log(\Sigma 4EDC) - 11.91$
							Pós-púbere
				0.71	3.5	F	$%MG = 39.02*log(\Sigma 4EDC) - 43.49$
				0.57	3.0	М	$\%$ MG = 18.88*log(Σ 4EDC) -15.58

 R^2 : coeficiente de explicação, EPE: erro padrão de estimativa, F: feminino, M: masculino, %MG: percentual de massa gorda, $\Sigma TR+BI$: somatório das dobras cutâneas do bíceps, e do tríceps $\Sigma TR+SE$: somatório das

dobras cutâneas do tríceps e subescapular, ΣTR+PM: somatório das dobras cutâneas do tríceps e da panturrilha medial, Σ4EDC: somatório das dobras cutâneas do tríceps, do bíceps, subescapular e supraíliaca,. #Pré-Púbere= 1,7; Púbere= 3,4; Pós-púbere= - 5,5.

As equações de BIA utilizadas no presente estudo foram selecionados seguindo os seguintes critérios: a) recomendadas para crianças e adolescentes; b) que abrangessem a maior parte parte da faixa etária estudada; c) apresentassem equações para ambos os sexos; e d) utilizassem o dipositivo de BIA unifrequência do fabricante RJL (RJL Systems, Detroit, MI). Utilizando estes critérios foram selecionadas as equações publicadas por Chumlea et al. (130), Deurenberg et al. (131), Houtkooper et al. (132) e por Sun et al. (133) apresentadas mais detalhadamente na Tabela 5.

Tabela 5- Equações de impedância bioelétrica (BIA) selecionadas para a estimativa da massa isenta de gordura (MIG) dos 71 pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH).

Sigla	Referência	Idade	R ²	EPE	Sexo(n)	Equações
Eq.5	Chumlea et al.	9-62				≤18 anos
_	(130)		0,84	4,19	F (25)	MIG (kg) = $0.96*(E^2/Res) - 1.38$
			0,88	4,02	M (24)	MIG (kg)=0,92*(E ² /Res) - 1,23
						≥18 anos
			0,80	2,70	F (44)	MIG (kg)=11,55 + 0,69*(E ² /Res)
			0,81	2,95	M (29	MIG (kg)= $3,50 + 0,87*(E^2/Res)$
Eq.6	Deurenberg et al.	7-25	0,99#	2,39	F/M	[§] MIG (kg) = $0,438*(E^2/Res) + 0,308*(Peso) + 1,6*(Sexo)$
	(131)					+7,04*(E) - 8,5
					(116/130)	$^{\$}E$ = estatura em metros, Sexo: M = 1 e F = 0
Eq.7	Houtkooper et al.	10-19	0,95	2,10	F/M	MIG (kg) = $0.61*(E^2/Res)+0.25*(Peso)+1.31$
	(132)				(157)	
Eq.8	Sun et al. (133)	12-94	0,83	2,90	F (944)	MIG (kg)=0,69*(E ² /Res)+0.17*(Peso)+0,02*(Res)-9,53
			0,90	3,9	M (669)	MIG (kg)=0.65*(E ² /Res)+0,26*(Peso)+0,02*(Res)-10,68

 R^2 : coeficiente de explicação, EPE: erro Pedrão de estimativa, F: feminino, M: masculino, MIG: massa isenta de gordura, E^2/Res : estatura elevada ao quadrado (cm) divida pela resistência (ohms), E: estatura.

[#] valor relativo ao coeficiente de correlação (R)

4.9- Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o software SPSS versão 16. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar se os dados apresentavam distribuição normal, quando isso não ocorreu, foi realizada a transformação logarítmica (log) e, quando não foi possível o ajuste, foi utilizada estatística não-paramétrica.

O Teste-t de Student para amostras independentes ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney foram utilizados para comparações entre os sexos. Para as comparações entre os resultados estimados por cada equação preditiva e do método de referência (DXA) foi utilizado o Teste-t de Student para amostras pareadas.

O coeficiente de correlação (R), o coeficiente de explicação ajustado (R^2) e o erro padrão de estimativa (EPE) foram calculados utilizando a regressão linear simples. Adicionalmente, foi verificado se a linha da regressão diferia da linha de identidade (intercepto diferente de 0 e *slope* diferente de 1).

A concordância entre as equações preditivas e o método de referência foi avaliada usando o método de Bland e Altman (134). Além disso, foi verificado se as diferença entre equações preditivas e método de referência eram correlacionadas (R) com a média das duas medidas (DXA e equações preditivas). Todos estes parâmetros (Teste-t de Student, R, R², EPE, intercepto, slope e Bland e Altman) foram utilizados para avaliar a acurácia das equações preditivas em relação ao método de referência.

No desenvolvimento das equações propostas no presente estudo preditivas, inicialmente para avaliar se a relação entre a variável dependente e as variáveis independentes (preditoras) demonstravam linearidade, foram utilizados os gráficos de dispersão e o valor de R. A Regressão linear múltipla (*stepwise*) foi utilizada no desenvolvimento dos novos modelos. Para avaliar a multicolinearidade entre as variáveis independentes foi calculado o fator de inflação da variância (VIF). A normalidade dos resíduos dos novos modelos foi verificada pela análise dos gráficos de dispersão.

A validação cruzada interna dos novos modelos foi realizada utilizando o método da soma dos quadrados dos resíduos preditos ou "*Predicted Residual Sum of Squares*" (PRESS) e, posteriormente, pelo cálculo de medidas alternativas de adequação

dos modelos (R^2_{PRESS} e EPE_{PRESS}) foram calculados de acordo com os procedimentos descritos por Holiday et al. (135).

Para avaliar o desempenho dos parâmetros do QUS em detectar a baixa massa óssea para a idade cronológica em relação à DXA foi utilizada a análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). As análises de Bland e Altman foram realizadas usando o software MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) e do PRESS usando o software SigmaPlot for Windows versão 11.0 (Systat Software, Inc., Germany). O nível de significância adotado para todos os testes foi de p <0,05.

5- RESULTADOS

5.1- Características gerais da amostra

As características gerais da amostra são apresentadas na Tabela 6. Foram observadas diferenças significativas entre os sexos nas variáveis tempo de tratamento, nas duas EDC do braço (bíceps e tríceps) e em todos os somatórios de EDC (Σ TR+BI, Σ TR+SE, Σ TR+PM e Σ 4EDC), sendo que, em todas estas variáveis, o grupo feminino apresentou valores superiores, enquanto o grupo masculino apresentou valores estatisticamente superiores somente na E²/Res. Em média, o grupo feminino iniciou seu tratamento com oito meses de vida e o grupo masculino com dois anos e meio. Foram comparadas a idade óssea (11,7± 3,8) e a idade cronológica (11,4± 3,2) em 44 pacientes que ainda não tinham finalizado o processo de crescimento e não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas (p=0,18).

	Feminino (n = 41)		Masculi	no (n = 30)		Total (n = 71)
	Média ± DP	(Min - Max)	Média ± DP	(Min - Max)	р	Média ± DP
Idade (anos)	$15,8 \pm 5,8$	(5,9 - 26,5)	$14,7 \pm 5,8$	(6,1 - 25,4)	0,36	$15,4 \pm 5,8$
ΔTto (anos)	$15,1 \pm 5,7$	(4,3 - 25,4)	$12,1 \pm 5,3$	(3,4 - 23,1)	0,03*	$13,9 \pm 5,7$
Estatura (cm)	$148,2 \pm 13,8$	(109,7 - 172)	151,7 ± 18,7	(116,5 - 179,5)	0,10	$149,7 \pm 16,0$
Peso (kg)	$49,2 \pm 16,2$	(16,7 - 99,2)	$53,2 \pm 19,2$	(20,9 - 90,7)	0,35	$50,9 \pm 17,5$
IMC (kg/m ²)	$21,8 \pm 4,8$	(13,9 - 35,2)	$22,2 \pm 4,5$	(15,0 - 33,1)	0,63	$22,0 \pm 4,6$
ES (cm)	$79,6 \pm 7,8$	(57,5 - 93,2)	$82,0 \pm 9,3$	(64,1 - 94,5)	0,10	$80,6 \pm 8,5$
PC (cm)	$76,4 \pm 12,6$	(50,5 - 107)	$75,9 \pm 12,4$	(51,3 - 100)	0,88	$76,2 \pm 12,4$
ES/PC (cm)	$1,1 \pm 0,1$	(0,8 - 1,3)	$1,1 \pm 0,1$	(0,9 - 1,3)	0,21	$1,1 \pm 0,1$
BI (mm)	$8,5 \pm 3,8$	(3 - 19)	$6,2 \pm 3,2$	(3 - 15)	0,01 [§]	$7,5 \pm 3,7$
TR (mm)	$16,0 \pm 5,5$	(6 - 30)	$12,5 \pm 4,8$	(4 - 20)	0,01*	$14,5 \pm 5,5$
SI (mm)	$23,8 \pm 12,0$	(4 - 45)	$20,0\pm9,5$	(4 - 36)	0,16	$22,2 \pm 11,1$
SE (mm)	$13,4 \pm 7,2$	(5 - 33)	$11,5 \pm 5,1$	(4-24)	0,35	$12,6 \pm 6,5$
PM (mm)	$18,2 \pm 6,0$	(9 - 30)	$14,3 \pm 6,2$	(5 - 27)	0,01*	$16,6 \pm 6,3$
ΣTR+BI (mm)	$24,4\pm9,0$	(10 - 49)	$18,7 \pm 7,4$	(7 - 35)	0,01*	$22,0 \pm 8,8$
ΣTR+SE (mm)	$29,4 \pm 11,8$	(11 - 63)	$24,0 \pm 8,9$	(9 - 41)	0,07	$27,1 \pm 11,0$
ΣTR+PM (mm)	$34,2 \pm 11,1$	(15-60)	$26,8 \pm 10,6$	(9 - 47)	0,01*	$31,1 \pm 11,4$
Σ4EDC(mm)	$61,7\pm26,0$	(19 - 122)	$50,2 \pm 19,6$	(16 - 82)	0,04*	$56,8 \pm 24,0$
Res (Ω)	658,6 ± 114,1	(460 - 940)	581,2 ± 89,7	(436 - 736)	0,56	$625,9 \pm 110,8$
Xc (Ω)	$68,0 \pm 9,1$	(51-95)	$66,6 \pm 10,5$	(53 - 98)	0,23	$67,4 \pm 9,7$
$E^2/Res (cm^2/\Omega)$	$35,0 \pm 9,4$	(13,9 - 52,9)	$42,0\pm14,0$	(19,2 - 62,8)	0,02*	$37,9 \pm 12,0$
GC (mg/m²/dia)	$17,9 \pm 5,7$	(9,5 - 32,3)	$17,5 \pm 5,0$	(9,3 - 31,6)	0,93	$17,7 \pm 5,4$
MC (mg/dia) [#]	$0,\!08\pm0,\!17$	(0,02 - 1,00)	$0,\!10\pm0,\!19$	(0,02 - 1,00)	0,45	$0,\!09\pm0,\!18$

Tabela 6-Características gerais dos 71 pacientes com hiperplasia adrenal congênita por
deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH).

 Δ Tto: tempo de tratamento, IMC: índice de massa corporal, ES: estatura sentada, PC: perímetro da cintura, ES/PC: razão entre a estatura sentado e o perímetro da cintura, espessuras da dobra cutâneas: BI: bíceps, TR: tríceps, SI: supraíliaca, SE: subescapular, PM: panturrilha medial, Σ TR+BI: somatório das dobras cutâneas do bíceps, e do tríceps Σ TR+SE: somatório das dobras cutâneas do tríceps e subescapular, Σ TR+PM: somatório das dobras cutâneas do tríceps, subescapular e da panturrilha medial, Σ 4EDC: somatório das dobras cutâneas do tríceps, do bíceps, subescapular e supraíliaca, Res: resistência, Xc: reactância, E²/Res: estatura ao quadrado dividida pela resistência, GC: glicocorticóides , MC: mineralocorticóides, [#] n=57, 33 feminino e 24 masculino.

*Diferenças estatisticamente significativas entre os sexos, Teste t de Student, para amostras independentes.

[§]Diferenças estatisticamente significativas entre os sexos, Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

5.2- Percentual de massa gorda (%MG) estimado pelas equações antropométricas selecionadas

Na Tabela 7 são apresentados os valores referentes ao %MG dos pacientes com HAC-D21OH mensurado pela DXA e estimado pelas quatro equações antropométricas desenvolvidas para sujeitos saudáveis.

Tabela 7-Valores de média, desvio padrão (\pm DP), mínimo (Min) e máximo (Max) dopercentual de massa gorda (%MG) do método de referência (DXA: absorciometria pordupla emissão de raios X) e das quatro equações antropométricas: Eq. 1 e Eq. 2, Slaughteret al. (88); Eq.3 e Eq. 4, Deurenberg et al. (129).

	Feminino		Maso	culino		Total
% MG	Média ± DP	(Min - Max)	Média ± DP	(Min - Max)	р	Média ± DP
DXA	$31,5 \pm 6,9$	(19,8 - 44,5)	$24,6 \pm 7,5$	(10,8 - 36,9)	<0,001*	$28,6 \pm 7,9$
Eq. 1 [#]	$26,0\pm6,8$	(14,3 - 41,7)	$20,7\pm7,8$	(7,6 - 35,5)	0,004*	$23,7 \pm 7,6$
Eq. 2 [#]	$24,6 \pm 7,5$	(10,6 - 44,1)	$19,9 \pm 7,6$	(4,7 - 33,7)	0,012*	$22,6 \pm 7,8$
Eq. 3 [#]	$22,3 \pm 5,3$	(11,4 - 34,0)	$16,5 \pm 4,5$	(8,2 - 25,3)	<0,001*	$19,8 \pm 5,7$
Eq. 4 [#]	$25,3 \pm 6,4$	(12,3 - 37,9)	$17,9 \pm 4,7$	(7,2 - 27,6)	<0,001*	$22,2 \pm 6,8$

[#] Diferenças estatisticamente significativas da DXA (p<0,001), Teste t para amostras pareadas.

* Diferenças estatisticamente significativas entre os sexos, Teste t para amostras independentes.

Todas as equações antropométricas testadas em ambos os sexos, apresentaram valores significativamente inferiores (p<0,001) na comparação com a DXA. O grupo feminino demonstrou valores superiores de %MG na comparação com o grupo masculino, nas estimativas de todos os métodos (Tabela 7).

Nas Figuras 8 e 9 são apresentados os resultados referentes ao teste de Bland e Altman (134), das quatro equações antropométricas testadas (Eq. 1, Eq. 2, Eq. 3 e Eq. 4) e o método de referência (DXA) nos grupos feminino e masculino, respectivamente. No sexo feminino, as quatro equações demonstram amplos limites de concordância que variaram entre: -15,8 a 1,4%, sendo que a Eq. 3 (Deurenberg et al., 1990a) (129), subestimou todos os valores de %MG, e as diferenças observadas apresentaram correlação significativa (R = -0,46, p<0,05) com a quantidade de gordura corporal.



Figura 8- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores do percentual de massa gorda (%MG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações antropométricas: Eq. 1 (A); Eq. 2 (B), Slaughter et al. (88) e Eq. 3(C); Eq. 4 (D), Deurenberg et al. (129) no grupo feminino (n=41). Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças.



Figura 9- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores do percentual de massa gorda (%MG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações antropométricas: Eq. 1 (A); Eq. 2 (B), Slaughter et al. (88) e Eq. 3(C); Eq. 4 (D), Deurenberg et al. (129) no grupo masculino (n=30). Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças.

O grupo masculino, da mesma forma que o grupo feminino, também apresentou amplos limites de concordância em todas as equações antropométricas testadas (-17,1 a 4,2%) e também neste grupo nas duas equações (Eq. 3 e Eq. 4) de Deurenberg et al. (129), as diferenças foram significativamente correlacionadas com os valores do %MG.(Figura 9)

Na Tabela 8 são apresentados os resultados referentes aos parâmetros da análise da regressão linear. O poder de explicação (R^2) variou entre 74 a 76% no grupo feminino e 66 a 73% no grupo masculino. No grupo feminino, foram observados valores de EPE \leq 3,5% em todas as equações. No grupo masculino, o erro se manteve abaixo dos 4%, com exceção da Eq. 3 que apresentou os valores mais elevados de EPE (4,4%). Esta mesma equação (Eq. 3 no grupo masculino) foi à única que não apresentou diferença estatisticamente significativa entre a linha de regressão e a linha de identidade como ilustrado nas Figuras 10 e 11.

Tabela 8- Parâmetros da análise de regressão linear entre o percentual de massa gorda (%MG) do método de referência e os valores estimados pelas quatro equações antropométricas: Eq. 1 e Eq. 2, Slaughter et al. (88); Eq.3 e Eq. 4, Deurenberg et al. (129).

	Sexo	Intercepto	(EP)	Slope	(EP)	\mathbf{R}^2	EPE (%)
Eq. 1	F	8,85*	(2,18)	0,87	(0,08)	0,74	3,50
	Μ	7,50*	(2,07)	0,82	(0,09)	0,73	3,93
Б А	F	11,82*	(1,80)	0,80 [§]	(0,07)	0,76	3,34
Eq. 2	Μ	7,87*	(2,07)	0,84	(0,10)	0,72	3,99
Б 3	F	6,44*	(2,26)	1,13	(0,10)	0,76	3,33
Eq. 3	Μ	2,05	(3,10)	1,37	(0,18)	0,66	4,38
Ea 4	F	8,03*	(2,22)	0,93	(0,09)	0,75	3,45
Eq. 4	Μ	-0,14	(2,87)	1,38 [§]	(0,16)	0,73	3,88

F: grupo feminino, M: grupo masculino, EP: erro padrão, ,R²: coeficiente de explicação ajustado, EPE: erro padrão de estimativa.

*Diferença estatisticamente significativa de 0, p<0,05.

[§] Diferença estatisticamente significativa de 1, p<0,05.

Os resultados referentes à linha de regressão são ilustrados nas Figuras 10 e 11, Nos grupos feminino e masculino, respectivamente. Todas as equações em ambos os sexos apresentaram alta correlação (R>0.80) com a DXA.



Figura 10- Correlação entre o percentual de massa gorda (%MG) estimado pelo método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e pelas equações antropométricas: A: Eq. 1: Slaughter et al. (88); B: Eq. 2: Slaughter et al. (88); Eq. 3: Deurenberg et al. (129) e C: Eq. 4: Deurenberg et al. (129) no grupo feminino (n=41). R: coeficiente de correlação.



Figura 11- Correlação entre o percentual de massa gorda (%MG) estimado pelo método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e pelas equações antropométricas: A: Eq. 1: Slaughter et al. (88); B: Eq. 2: Slaughter et al. (88); Eq. 3: Deurenberg et al. (129) e C: Eq. 4: Deurenberg et al. (129) no grupo masculino (n=30). R: coeficiente de correlação.

5.3- Massa isenta de gordura (MIG) estimado pelas equações de impedância bioelétrica (BIA) selecionadas

Os resultados referentes à MIG avaliada pela DXA e pelas equações de BIA são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9- Valores de média, desvio padrão (± DP), mínimo (Min) e máximo (Max) da massa isenta de gordura (MIG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e das quatro equações de impedância bioelétrica: Eq. 5, Chumlea et al. (130); Eq. 6, Deurenberg et al. (131); Eq. 7, Houtkooper et al. (132); e Eq. 8, Sun et al. (133).

	Fem	inino	Maso	culino		Total	
MIG (kg)	Média ± DP	(Min - Max)	Média ± DP	(Min - Max)	р	Média ± DP	
DXA	32,1 ± 9,0	(12,8 - 54,1)	38,7 ± 13,2	(16,4 - 58,0)	0,023*	34,9 ± 11,3	
Eq. 5	[§] 33,0 ± 9,2	(12,0 - 49,4)	38,1 ± 13,3	(16,5 - 58,1)	0,075	35,1 ± 11,3	
Eq. 6	$32,4 \pm 9,7$	(10,5 - 57,3)	38,6 ± 13,0	(16,8 - 60,2)	0,033*	$35,0 \pm 11,5$	
Eq. 7	$^{\#}34,9 \pm 9,5$	(14,0 - 58,4)	[#] 40,2 ± 13,0	(18,9 - 62,3)	0,066	[#] 37,2 ± 11,4	
Eq. 8	[#] 33,6 ± 7,6	(16,8 - 52,9)	[§] 39,4 ± 12,7	(18,3 - 60,6)	0,033*	[#] 36,0 ± 10,4	

*diferenças estatisticamente significativas entre os sexos, Teste t para amostras independentes.

[#]diferenças estatisticamente significativas da DXA(p<0,001), Teste t para amostras pareadas.

[§]diferenças estatisticamente significativas da DXA(p<0,05), Teste t para amostras pareadas.

No grupo feminino, as Eq. 5, Eq. 7 e Eq. 8 sobreestimaram significativamente os resultados da MIG em comparação à DXA. No grupo masculino, o mesmo foi observado nas Eq. 7 e Eq. 8. Os valores da MIG obtidos pela DXA, nas Eq. 6 e Eq. 8 apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos masculino e feminino (Tabela 9).

Com relação à concordância entre os métodos, no grupo feminino, foram observados limites de concordância amplos (-4,1 a 6,4) e em três (Eq. 6, Eq. 7 e Eq. 8) das quatro equações avaliadas, as diferenças foram significativamente correlacionadas (p<0,05) com a quantidade de MIG, sendo que em duas positivamente (Eq. 6 e Eq. 7) e uma negativamente (Eq. 8), como pode ser observado na Figura 12.



Figura 12- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores do percentual de massa gorda (%MG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações antropométricas: Eq. 5 (A), Chumlea et al. (130); Eq. 6 (B), Deurenberg et al. (131), Eq. 7 (C), Houtkooper et al. (132); e Eq. 8 (D), Sun et al. (133) no grupo feminino (n=41). Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças.



Figura 13- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores do percentual de massa gorda (%MG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações antropométricas: Eq. 5 (A), Chumlea et al. (130); Eq. 6 (B), Deurenberg et al. (131), Eq. 7 (C), Houtkooper et al. (132) e Eq. 8 (D), Sun et al. (133) no grupo masculino (n=30). Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças.

No grupo masculino, as Eq. 6 e Eq. 8 apresentaram os limites de concordância relativamente menores (-3,3 a 3,1 kg e -2,9 a 3,5 kg para a Eq. 6 e Eq.8 respectivamente) e não houve correlação significativa entre as diferenças observadas e a quantidade de MIG em nenhumas das equações avaliadas (Figura 13).

Na Tabela 10 são apresentados os resultados da análise de regressão linear. As quatro equações de BIA em ambos os sexos apresentaram poder de explicação acima dos 90% e, com exceção da Eq. 5, o EPE ficou abaixo dos 2 kg. A linha de regressão diferiu da linha de identidade apenas no grupo feminino nas Eq. 6, Eq. 7 e Eq. 8.

Tabela 10- Parâmetros da análise de regressão linear entre a massa isenta gordura (MIG) do método de referência e estimado pelas quatro equações de impedância bioelétrica: Eq. 5, Chumlea et al., (130); Eq. 6, Deurenberg et al. (131); Eq. 7, Houtkooper et al. (132); Eq. 8, Sun et al. (133).

	Sexo	Intercepto	(EP)	Slope	(EP)	\mathbf{R}^2	EPE
Eq. 5	F	1,16	1,46	0,94	0,04	0,92	2,48
	Μ	1,62	1,53	0,97	0,04	0,96	2,71
E (F	2,75*	0,96	0,91 [§]	0,03	0,96	1,74
Eq. 0	Μ	-0,25	0,96	1,01	0,02	0,98	1,66
F F	F	-0,14	1,00	0,92 [§]	0,03	0,97	1,67
Eq. /	Μ	-1,63	1,11	1,00	0,03	0,98	1,84
	F	-6,65*	1,26	1,15 [§]	0,04	0,96	1,77
Eq. 8	Μ	-1,77	0,98	1,03	0,02	0,99	1,62

F: grupo feminino, M: grupo masculino, EP: erro padrão, R: coeficiente de correlação, R²: coeficiente de explicação ajustado, EPE: erro padrão de estimativa.

*Diferença estatisticamente significativa de 0, p<0,05.

[§] Diferença estatisticamente significativa de 1, p<0,05.

As relações entre os valores estimados de MIG pelas quatro equações de BIA e a DXA nos grupos feminino e masculino são ilustradas nas Figuras 14 e 15, respectivamente. As quatro equações de BIA em ambos os sexos apresentaram correlações muito altas (0,96-0,99) com o método de referência,



Figura 14- Correlação entre a massa isenta de gordura (MIG) estimada pelo método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e pelas equações antropométricas: Eq. 5 (A), Chumlea et al. (130); Eq. 6 (B), Deurenberg et al. (131); Eq. 7 (C), Houtkooper et al. (132); e Eq. 8 (D), Sun et al. (133) no grupo feminino (n=41). R: coeficiente de correlação.



Figura 15- Correlação entre a massa isenta de gordura (MIG) estimada pelo método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e pelas equações antropométricas: Eq. 5 (A), Chumlea et al. (130); Eq. 6 (B), Deurenberg et al. (131); Eq. 7 (C), Houtkooper et al. (132); e Eq. 8 (D), Sun et al. (133) no grupo masculino (n=30). R: coeficiente de correlação.

5.4 Percentual de massa gorda (%MG) estimado pelas equações antropométricas desenvolvidas para indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)

Tabela11- Coeficientes de correlação (R) entre as possíveis variáveis preditoras e o percentual de gordura corporal (%MG) e massa isenta de gordura (MIG) avaliados pela absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA).

	%MG DXA		MIG	J DXA
	R	р	R	р
Idade	0,20	0,10	0,66	<0,001
Estatura [§]	0,10	0,41	0,88	<0,001
Peso	0,38	0.001	0,94	<0,001
IMC	0,52	<0,001	0,65	<0,001
ES#	0,09	0,46	0,91	<0,001
PC	0,58	<0,001	0,80	<0,001
ES/PC	-0,77	<0,001	-0,34	0,004
BI [#]	0,79	<0,001	-0,01	0,95
TR	0,85	<0,001	0,20	0,09
SI	0,73	<0,001	0,40	0,001
SE [#]	0,70	<0,001	0,52	<0,001
PM	0,84	<0,001	0,26	0,03
ΣΤR+ΒΙ	0,87	<0,001	0,16	0,185
ΣTR+SE [#]	0,83	<0,001	0,41	<0,001
ΣTR+PM	0,87	<0,001	0,24	0,04
Σ4EDC	0,84	<0,001	0,38	0,001
Res	0,05	0,66	-0,77	<0,001
Xc [#]	-0,01	0,50	0,07	0,57
E ² /Res	-0,01	0,92	0,98	<0,001

IMC: índice de massa corporal, ES: estatura sentado, PC: perímetro da cintura, ES/PC: razão entre a estatura sentada e o perímetro da cintura, Espessuras das dobra cutâneas: BI: bíceps, TR: tríceps, SI: supraíliaca, SE: subescapular, PM: panturrilha medial, Σ TR+BI: somatório do bíceps e do tríceps Σ TR+SE: somatório do tríceps e subescapular, Σ TR+PM: somatório do tríceps e da panturrilha medial, Σ 4EDC: somatório do tríceps, bíceps, subescapular e supraíliaca, Res: resistência, Xc: reactância, E^2 /Res: estatura ao quadrado dividida pela resistência. [§]Correlação não paramétrica de Spearman. [#]Variáveis que sofreram transformação logarítmica.

Na Tabela 11 são apresentadas as correlações entre a idade, medidas antropométricas e parâmetros da BIA e o %MG e MIG avaliados pela DXA. Com exceção das estaturas em pé e sentada todas as outras medidas antropométricas apresentaram correlações significativas (p<0,01) com o %MG. Nas correlações com a MIG, os maiores coeficientes (R>0,90) foram obtidos nas variáveis E^2/Res , peso corporal e ES.

Os resultados da regressão linear múltipla e os coeficientes da validação cruzada interna utilizando a estatística PRESS são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12- Coeficientes da regressão linear múltipla e da validação cruzada interna das equações antropométricas desenvolvidas para a estimativa do percentual de massa gorda (%MG) em indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH).

		F	eminino				Validaçã	o cruzada
Modelos	Preditores	Coef	EP	р	R ²	EPE	R ² _{PRESS}	EPE _{PRESS}
Eq. 9	Constante	14,02	1,70	<0,001	0,75	3,48	0,73	3,54
	TR	1,08	0,10	<0,001				
Eq. 10	Constante	28,49	8,18	0,001	0,81	2,99	0,80	3,07
	ΣTR+BI	0,59	0,80	<0,001				
	ES/PC	-10,92	6,25	0,089				
		Μ	asculino				Validaçã	o cruzada
Modelos	Preditores	Coef	EP	р	R ²	EPE	R ² _{PRESS}	EPE _{PRESS}
Eq. 11	Constante	57,13	8,58	<0,001	0,84	2,93	0,83	3,03
	TR	0,69	0,16	<0,001				
	ES/PC	-37,71	6,54	<0,001				
Eq. 12	Constante	55,87	7,92	<0,001	0,86	2,77	0,85	2,86
	ΣTR+BI	0,472	0,09	<0,001				
	ES/PC	-36,71	6,12	<0,001				

Coef: coeficientes da regressão, EP: erro padrão, R^2 : coeficiente de explicação, EPE: erro padrão de estimativa, PRESS:soma dos quadrados preditos, TR: espessuras da dobra cutânea do tríceps, ES/PC: razão entre a estatura sentado e o perímetro da cintura, Σ TR+BI: somatório das espessuras de dobras cutâneas do bíceps e do tríceps.
Foram selecionados quatro modelos, dois no grupo feminino e dois no grupo masculino. No grupo feminino, as variáveis preditoras selecionadas foram a EDC do tríceps no primeiro modelo (Eq. 9) e a Σ TR+BI e a ES/PC (Eq. 10). Estas mesmas variáveis foram o selecionadas em um dos modelos do grupo masculino (Eq. 12), e na Eq. 11 as variáveis preditoras foram a EDC do tríceps e a ES/PC. Os valores de VIF variaram entre 1, 0 e 2,1 nas equações do grupo feminino e entre 1,75 e 1,78 no grupo masculino. No grupo feminino, a Eq. 9 explicou 75% da variabilidade dos resultados da DXA e o erro foi menor que 3,5%; na validação cruzada pelo PRESS o valor do R² se manteve acima dos 70% e o EPE igual a 3,5%. No grupo masculino os EPEs foram estimados em valores \leq 3% e os R² acima de 80%, em ambas as equações (Tabela 12).

Na Figura 16. são apresentados dos resultados do testes de Bland e Altman (134) das equações antropométricas específicas para indivíduos com HAC-D21OH proposta no presente estudo. No grupo feminino, os limites de concordância foram de $\pm 6,7\%$ e $\pm 5,8\%$ nas Eq. 9 e Eq.10, respectivamente. No grupo masculino, os limites observados foram de $\pm 5,6\%$ na Eq. 11 e $\pm 5,3\%$ na Eq. 12. Em nenhuma das equações propostas no presente estudo as diferenças observadas foram significativamente correlacionadas com a quantidade de gordura corporal.



Figura 16- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores do percentual de massa gorda (%MG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações propostas no presente estudo antropométricas específicas para indivíduos com HAC-D210H, do sexo feminino: Eq. 9 (A) e Eq. 10 (B); e do sexo masculino: Eq. 10 (C) e Eq. 11 (D). Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças.





Figura 17- Correlação entre o percentual de massa gorda (%MG) estimado pelo método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e pelas equações propostas no presente estudo antropométricas específica para indivíduos com HAC-D21OH do sexo feminino: Eq. 9 (A) e Eq. 10 (B), e específicas para indivíduos do sexo masculino: Eq. 11 (C) e Eq. 12 (D). R: coeficiente de correlação.

As equações antropométricas propostas no presente estudo demonstraram altas correlações com a DXA (R>0,85) no sexo feminino e no masculino (R>0,90), além disso, as linhas de regressão não diferiram da linha de identidade nas duas equações em ambos os sexos (Figura 17).

Na Tabela 13 são apresentadas as equações antropométricas propostas no presente estudo específicas para indivíduos com HAC-D21OH separadas por sexo e os valores estimados do %MG.

Tabela 13- Equações antropométricas propostas no presente estudo para indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH) e valores de média, desvio-padrão (±DP), mínimo (Min) e máximo (Max) do percentual de massa gorda (%MG) estimado.

	Feminino	Média ± DP	(Min - Max)
Eq. 9:	% MG = 14,022 + 1,082*(TR)	$31,4 \pm 6,0$	(20,5 - 46,5)
Eq. 10:	% MG = 28,487 + 0,587*(Σ TR+BI) – 10,917*(ES/PC)	$31,4 \pm 6,3$	(21,2 - 47,7)
	Masculino	Média ± DP	(Min - Max)
Eq. 11:	Masculino % MG = 57,134 + 0,692*(TR) - 37,713*(ES/PC)	Média ± DP 24,6 ± 6,9	(Min - Max) (11,4 - 35,4)

TR: espessuras da dobra cutâneas do tríceps, Σ TR+BI: somatório das espessuras de dobras cutâneas do bíceps e do tríceps, ES/PC: razão entre a estatura sentado e o perímetro da cintura.

Os valores do %MG estimados pelas equações propostas no presente estudo antropométricas não diferiram significativamente dos valores da DXA (31,5±6,9 no sexo feminino e 24,6±7,5 no sexo masculino).

5.5- Massa isenta de gordura (MIG) estimada pela equação de BIA desenvolvida para indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)

Os resultados da regressão linear múltipla e os coeficientes da validação cruzada interna utilizando a estatística PRESS são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14- Coeficientes da regressão linear múltipla e da validação cruzada interna da equação de impedância bioelétrica (BIA)desenvolvidas para a estimativa da massa isenta de gordura (MIG) em indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH).

								Validaçã	o cruzada
Modelos	Sexo	Preditores	Coef	EP	р	\mathbf{R}^2	EPE	R ² _{PRESS}	EPE _{PRESS}
		Constante	0,85	1,06	0,428	0,97	1,67	0,96	1,91
	F	E ² /Res	0,60	0,07	<0,001				
Ea 12		Peso	0,21	0,04	<0,001				
Eq. 13		Constante	-0,18	1,08	0,868	0,98	1,81	0,97	1,99
	М	E ² /Res	0,55	0,06	<0,001				
		Peso	0,30	0,04	<0,001				

Coef: coeficientes da regressão, EP: erro padrão, R^2 : coeficiente de explicação, EPE: erro padrão de estimativa, PRESS: soma dos quadrados preditos, E^2/Res : estatura ao quadrado dividida pela resistência.

Em ambos os sexos, as variáveis com melhor poder preditivo da MIG medida pela DXA foram a E^2/Res e o peso corporal. Os valores de VIF foram de 5,82 na equação para o sexo feminino e 5,71 na equação específica para o sexo masculino. Para ambos os sexos, os coeficientes de explicação da equação foram muito altos e o EPE abaixo dos 2 kg, e se mantiveram assim na validação cruzada (Tabela 14).

Na Figura 18 são apresentados os resultados dos limites de concordância entre os novos modelos para a MIG e a DXA. Os limites de concordância foram de $\pm 3,2$ kg no grupo feminino e $\pm 3,5$ kg no grupo masculino. As diferenças observadas não se correlacionaram significativamente com a quantidade de gordura corporal em ambos os sexos.



Figura 18- Plotagem do teste de concordância de Bland e Altman (134) entre os valores de massa isenta de gordura (MIG) do método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e estimados pelas equações propostas no presente estudo de impedância bioelétrica específicas para indivíduos com HAC-D21OH: Eq. 13: (A) sexo feminino e (B) sexo masculino. Linha contínua: média das diferenças, linha tracejada: limites de concordância de 95%, linha pontilhada: correlação (R) entre a média dos métodos e as diferenças.

A Figura 19 ilustra a relação entre os valores de MIG mensurados pelo método de referência (DXA) e os estimados pela Eq. 13, separados de acordo com o sexo. A equação proposta no presente estudo demonstrou excelente correlação com o método de referência em ambos os sexos.



Figura 19- Correlação entre a massa isenta de gordura (MIG) estimada pelo método de referência (DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X) e pelas equações propostas no presente estudo de impedância bioelétrica específicas para indivíduos com HAC-D21OH, Eq. 13: (A) sexo feminino; e (B) sexo masculino. R: coeficiente de correlação.

A equação de BIA proposta no presente estudo especifica para indivíduos com HAC-D21OH, separadas por sexo, e os valores estimados de MIG são apresentadas na Tabela 15. Os valores de MIG estimados pelas equações propostas no presente estudo de BIA não foram estatisticamente diferentes dos valores da DXA (32,1±9,0 no sexo feminino e 38,7±13,2 no sexo masculino).

Tabela 15- Equação de impedância bioelétrica (BIA) propostas no presente estudo para indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH) e valores de média, desvio-padrão (±DP), mínimo (Min) e máximo (Max) da massa isenta de gordura (MIG).

Eq. 13	Média ± DP	(Min -Max)
Feminino: MIG (kg) = $0.847 + 0.602 (E^2/Res) + 0.208 (Peso)$	$32,13 \pm 8,82$	(12,69 - 53,33)
Masculino: MIG (kg) = $0.551*(E^2/Res) + 0.295*(Peso) - 0.182$	38,67 ± 13,07	(17,29 - 61,19)
\mathbf{F}^2/\mathbf{P} as a stature as guadrada dividida pala resistância		

E²/Res: estatura ao quadrado dividida pela resistência.

5.6- Massa óssea (MO)

Os resultados das variáveis indicativas da massa óssea dos pacientes com HAC-D21OH avaliados pela DXA e pelo QUS são apresentados na Tabela 16. Não houve diferença significativa entre os sexos em nenhuma das variáveis referentes a massa óssea.

Tabela 16	- Parâmetros referentes à massa óssea dos 71 pacientes com hiperplasia adrenal
	congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH).

	Feminino		Masculino		Total
-	Média ± DP	Min - Max	Média ± DP	Min - Max	Média± DP
CMO (g)	1615,8 ± 449,3	(697,0 - 2340,0)	$1755,2 \pm 618,5$	(802,0 - 2766,0)	1674,7 ± 527,9
DMO-CT (g/cm ²)	$0,996 \pm 0,147$	(0,684 - 1,302)	$1,018 \pm 0,159$	(0,771 - 1,287)	$1,005 \pm 0,152$
Z-escore CT*	$0,7 \pm 1,8$	(-2,4 - 6,0)	$0,9 \pm 1,6$	(-2,2 - 4,0)	$0,782 \pm 1,718$
DMO-LO (g/cm ²)	$0,831 \pm 0,201$	(0,474 - 1,253)	$0,791 \pm 0,206$	(0,471 - 1,130)	$0,814 \pm 0,203$
Z-escore LO	$-0,4 \pm 1,3$	(-3,3 - 2,10)	$0,0 \pm 2,2$	(-4,2 - 8,0)	-0.2 ± 1.8
ADSOS (m/s)	2001 ± 103	(1710 - 2239)	1983 ± 111	(1735 - 2136)	1993 ± 106
UBPI	$0,56 \pm 0,20$	(0,11 - 0,95)	$0,56 \pm 0,19$	(0,21 - 0,93)	$0,56 \pm 0,19$
BTT (µs)	$1,32 \pm 0,30$	(0,68 - 1,82)	$1,32 \pm 0,38$	(0,73 - 1,85)	$1,32 \pm 0,33$

DP: desvio- padrão, Min: mínimo, Max: máximo, CMO: conteúdo mineral ósseo, DMO: densidade mineral óssea, CT: corpo total, LO: coluna lombar, ADSOS: amplitude dependente da velocidade do som, UBPI: Índice do perfil ósseo avaliado pelo ultrassom BTT: tempo de transmissão óssea *No sexo masculino foram avaliados apenas 24 pacientes.

Os coeficientes de correlação entre os parâmetros ósseos avaliados pela DXA (CMO, DMO-CT e DMO-LO) e a idade, as variáveis antropométricas e os parâmetros do ultrassom são apresentados na Tabela 17. Todas as variáveis testadas apresentaram correlações significativas com os parâmetros da DXA e os valores de R variaram entre 0,44 e 0,95. No grupo masculino, as variáveis peso, estatura e ES foram as que apresentaram correlações mais elevadas (0,81-0,95) com os parâmetros da DXA. No grupo feminino, foram estatura, peso, ES e BTT (CMO); BTT, estatura e ES (DMO-CT) e o peso (DMO-LO), e ainda neste grupo as outras variáveis analisadas apresentaram correlações moderadas (R<0,70) (Tabela 17).

Tabela 17- Correlações entre parâmetros da absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) com a idade, medidas antropométricas e parâmetros do ultrassonometria quantitativa (QUS) das falanges proximais.

	Feminino			Masculino			
	СМО	DMO-CT	DMO-LO	CMO g	DMO-CT	DMO-LO	
Idade	0,67**	0,64**	0,64**	0,80**	0,75**	0,74**	
Estatura	$0,82^{**}$	0,72**	0,66**	0,90**	0,81**	0,82**	
Peso	0,82**	0,69**	0,75**	0,95**	$0,87^{**}$	0,87**	
IMC	0,66**	$0,57^{**}$	0,68**	$0,50^{**}$	0,44*	0,46**	
PC	$0,\!74^{**}$	0,63**	0,69**	0,82**	$0,74^{**}$	0,74**	
ES	$0,\!80^{**}$	0,72**	0,69**	0,90**	0,83**	0,85**	
ADSOS	0,54**	0,56**	0,49**	0,72**	$0,78^{**}$	0,72**	
BTT	$0,80^{**}$	0,74**	0,69**	$0,80^{**}$	0,76**	0,76**	
UBPI	0,46**	0,52**	0,50**	$0,70^{**}$	0,79**	0,73**	

CMO: conteúdo mineral ósseo, DMO: densidade mineral óssea, CT: corpo total, LO: coluna lombar, IMC: índice de massa corporal, PC: perímetro da cintura, ES: estatura sentada, ADSOS: amplitude dependente da velocidade do som, UBPI: índice do perfil ósseo avaliado pelo ultrassom, BTT: tempo de transmissão óssea. **p<0.01, *p<0.05.

Na Tabela 18 são apresentadas as prevalências dos pacientes da amostra estudada que apresentaram valores de Z-escore ≤ -2 e ≤ -1 na DMO-CT ou na DMO-LO. A prevalência de indivíduos que apresentaram Z-escore ≤ -2 utilizando os valores da DMO-LO foi superior a 10% e ≤ -1 foi superior a 30%, e utilizando os valores DMO-CT foi 11% na média dos dois critérios.

Tabela 18- Prevalências dos 71 pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiênciada enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)com valores ≤ -2 $e \leq -1$ de Z-escore dadensidade mineral óssea.

	Z-escol	$re \leq -2$	Z-escore ≤ -1		
	Corpo total	Lombar	Corpo total	Lombar	
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Abaixo	5 (7,7)	8 (11,4)	9 (13,8)	23 (32,9)	
Normal	60 (92,3)	62 (88,6)	56 (86,2)	47 (67,1)	
Total	65	70	65	70	

Os parâmetros da curva ROC são apresentados na Tabela 19.

Tabela 19- Resultados da análise da curva ROC (receiver operating characteristic) dos parâmetros do ultrassonometria quantitativa (QUS) das falanges proximais e o método de referência.

		DMO Corpo tota	$I(Z-escore \leq -2)$	2)	
	ASC ROC	IC95%	Р	Sensibilidade	Especificidade
ADSOS	0,68	0,45 - 0,90	0,20	80,0	65,0
UBPI	0,58	0,35-0,82	0,55	80,0	61,7
BTT	0,64	0,45 - 0,82	0,31	100,0	38,3
	Ι	OMO Coluna lomb	ar (Z-escore ≤	-2)	
ADSOS	0,57	0,35 - 0,79	0,518	56,5	80,9
UBPI	0,49	0,31 - 0,68	0,95	100,0	21,0
BTT	0,61	0,43 - 0,78	0,33	91,7	64,4
		DMO Corpo tota	$I(Z-escore \leq -2)$	1)	
ADSOS	0,46	0,26 - 0,67	0,73	55,6	64,3
UBPI	0,41	0,21 - 0,60	0,36	66,7	62,5
BTT	0,57	0,41 - 0,73	0,50	100,0	32,1
	I	OMO Coluna lomb	ar (Z-escore ≤	-1)	
ADSOS	0,67	0,52 - 0,82	*0,02	58,3	80,9
UBPI	0,57	0,43-0,72	0,32	56,5	61,7
BTT	0,70	0,57 - 0,83	*0,01	65,2	66,0

ASC: área sob a curva, IC95%: intervalos de confiança, DMO: densidade mineral óssea, CT: corpo total, LO: coluna lombar, ADSOS: amplitude dependente da velocidade do som, UBPI: Índice do perfil ósseo avaliado pelo ultrassom BTT: tempo de transmissão óssea.

*ASC ROC estatisticamente significativa, p<0,05.

A área sob a curva ROC foi estatisticamente significativa somente utilizando o ponto de corte de mais baixo (\leq -1) para os parâmetros do QUS ADSOS (0,67; p=0,02) e BTT (0,70; p=0,01) na DMO-LO (Tabela 19). Os valores de sensibilidade variaram entre 55,6 a 100% e de especificidade entre 21 a 81%.

6- DISCUSSÃO

6.1- Validade das equações antropométricas selecionadas na estimativa do percentual de massa gorda (%MG) em indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)

Os resultados do presente estudo demonstraram que nesta amostra de pacientes com HAC-D21OH, as quatro equações antropométricas desenvolvidas em indivíduos saudáveis apresentaram forte correlação com o método de referência (DXA). Entretanto, todas subestimaram significativamente os valores de %MG obtidos pela DXA, além de demonstrarem baixa concordância observada pelos resultados do método de Bland e Altman (134). Além disso, no caso das equações publicadas por Deurenberg et al. (129), as diferenças observadas foram dependentes da quantidade de gordura corporal.

De forma similar ao presente estudo, outros autores encontraram valores subestimados do %MG ao testar a validade da equação de Slaughter et al. (88) em comparação a DXA em crianças e adolescentes (14, 136, 137). Em contrapartida, De Lorenzo et al. (138) não observaram diferenças significativas entre o %MG estimado pelas equações de Slaughter et al. (88) e de Deurenberg et al. (129) em um grupo de adolescentes moderadamente ativos, também comparando os resultados com a DXA.

No presente estudo, as equações antropométricas apresentaram alta correlação com a DXA. Estes resultados são similares aos observados em crianças e adolescentes saudáveis de ambos os sexos (136, 137). Os resultados referentes ao EPE das equações preditivas testadas neste estudo (3,3 a 3.5% no sexo feminino e 3,9 a 4,4% no masculino) foram semelhantes aos encontrados pelos pesquisadores que originalmente desenvolveram os modelos (88, 129)e até levemente inferiores aos relatados nos modelos para meninos e meninas pré-púberes (4,5 a 5,6%) das equações publicadas por Deurenberg et al. (129). Entretanto, Lohman (84) sugere que os valores de EPE do %MG para serem considerados como bons, não devem exceder os 3,5%. Além disso, analisando as linhas de regressão das equações preditivas, a maioria diferiu da linha de identidade, demonstrando que ajustes são necessários para a utilização destes modelos para avaliação do %MG nestes pacientes.

Os resultados revelaram grande variação individual na estimativa do %MG, calculados pelas equações antropométricas testadas em comparação com o método de

referência (DXA), que refletiu nos amplos limites de concordância observados, além de todas as equações apresentarem uma nítida subestimação do %MG neste grupo de pacientes. Estas análises sugerem que as estimativas do %MG nestes pacientes, quando analisados de forma individual, devem ser interpretadas com cautela, principalmente nas equações desenvolvidas por Deurenberg et al. (129), nas quais as diferenças observadas na comparação com a DXA foram dependentes da quantidade de gordura corporal destes indivíduos. Estes resultados indicam que nos pacientes com maior gordura corporal, usando as equações Deurenberg et al. (129), a estimativa do %MG será subestimada consideravelmente em comparação aos resultados da DXA, de maneira superior ao observado no indivíduos mais magros. Os amplos limites de concordância observados no presente estudo indicam que a subestimativa pode chegar até cerca de 15% no grupo feminino e 17% no grupo masculino. Estes achados indicam a inadequação da utilização destes modelos na avaliação clínica da gordura corporal destes pacientes, principalmente considerando que criancas e adolescentes com HAC-D210H apresentam maior risco de serem obesos (44). Da mesma forma, Rodriguez et al. (90) observaram que a validade da maioria das equações baseadas em EDC em estimar o %MG em adolescentes, foi considerada baixa em nível individual. Entretanto estes mesmos autores recomendaram a utilização das equações de Slaughter et al. (88) para adolescentes com idades entre 13 a 17,9 anos de ambos os sexos (90).

A falta de acurácia das equações antropométricas para estimar a gordura corporal em pacientes com HAC-D21OH pode estar relacionada ao fato de que embora a literatura mostre que os indivíduos com HAC apresentam maior risco de obesidade (42, 44), a complexidade dos fatores envolvidos nesta doença e o seu tratamento pode levar a alterações na composição corporal nestes pacientes (53).

Crianças com HAC podem apresentar o valor de IMC superior aos observados em indivíduos normais (controles), devido ao aumento da MG (38). Em adultos com HAC também foram relatados valores superiores de MG em comparação com indivíduos normais (7, 36). Entretanto, outros autores relataram que apesar de terem observado valores superiores de MG, não foram encontradas diferenças no IMC entre pacientes com HAC e controles (9). Estes mesmos autores sugerem que nestes pacientes o aumento da gordura corporal seria reflexo dos efeitos crônicos da terapia de glicocorticóides e o aumento da MIG pode ser uma indicação dos efeitos adversos da exposição excessiva aos andrógenos (Williams et al., 2010) (9).

No entanto, outro fator que deve ser considerado é que Slaughter et al. (88) desenvolveram as equações usando como referência um modelo de 4C, enquanto Deurenberg et al. (129) utilizaram como método de referência, a pesagem hidrostática, que é baseado em um modelo de 2C. Embora tenha sido considerado pelos autores um incremento da densidade da MIG com o avançar da idade (1,08-1,10 g/cm³), não foram consideradas diferenças entre os sexos (Deurenberg et al., 1990a) (129). Além disso, considerando que o crescimento não é um processo linear e pode variar de acordo com sexo e doenças associadas, o modelo 2C pode ser impreciso e causar viés clinicamente significativo na estimativa %MG (Wells et al., 2010) (91). Entretanto a escassez de investigações não nos permite conhecer a contribuição relativa dos componentes da MIG em crianças e adolescentes com HAC.

Uma das limitações deste estudo pode estar relacionada ao fato que embora a DXA tenha sido muito utilizada como um método de referência nas avaliações da composição corporal durante as últimas décadas, estudos observaram que a DXA pode apresentar um viés significativo na população pediátrica, em comparação com um modelo 4C (Wells et al., 2010) (91). O modelo 4C é atualmente muito recomendado em pesquisas, mas a sua complexidade, os custos elevados e a necessidade de pessoal especializado o torna menos apropriado para uso em grandes amostras, em crianças pequenas e outros pacientes. Além disso, o modelo 4C está disponível em apenas alguns centros de pesquisa e não é livre de erros. O erro de propagação de medida é associado ao número de componentes e respectivas técnicas necessárias à sua aplicação (por exemplo, a densidade corporal, o mineral ósseo e água corporal total) (Sopher et al., 2004) (78).

6.2- Validade das equações de impedância bioelétrica (BIA) selecionadas na estimativa da massa isenta de gordura (MIG) em indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)

Apesar dos resultados referentes à validade da MIG em pacientes com HAC-D21OH estimada por equações de BIA desenvolvidas em indivíduos saudáveis serem relativamente melhores aos observados na estimativa do %MG pelas equações antropométricas, apenas a Eq. 6 (131) no grupo masculino foi considerada válida. As maiores distorções foram obtidas no grupo feminino e principalmente relacionadas à grande variação individual observada pelos amplos limites de concordância e pelo fato das diferenças encontradas serem relacionadas com a quantidade de MIG destes indivíduos.

As Eq. 5, Eq. 7 e Eq. 8 no grupo feminino e Eq. 7 e Eq. 8 no grupo masculino sobreestimaram os valores da MIG em comparação à referência. Estudos que utilizaram o aparelho de BIA do mesmo fabricante (RJL) do presente estudo e a DXA como referência apresentaram resultados controversos que variaram de acordo com a população estudada e equações testadas (102, 139, 140). Cleary et al. (140) observaram subestimativa dos valores de MIG em crianças de 5 a 9 anos com sobrepeso ou obesidade, comparados à Eq. 7 (132), enquanto Fors et al. (139) não encontraram diferenças significativas testando a mesma equação em relação à DXA em uma amostra de crianças e adolescentes saudáveis, sendo o mesmo observado em um grupo de crianças com displasia broncopulmonar (102). Da mesma forma, resultados controversos foram observados comparando equações diferentes às utilizadas no presente estudo, com a DXA em meninas de várias etnias e crianças com sobrepeso/obesidade (14, 139).

No presente estudo todas as equações de BIA testadas apresentaram correlações muito elevadas com o método de referência, e com R^2 variando entre 0,92 e 0,99. Vários autores relatam alta correlação entre a MIG estimada pela BIA e pela DXA (14, 139, 140) e, assim como observado no presente estudo, apresentaram grande variabilidade individual representada pelos amplos limites de concordância (139, 141). Entretanto, em nossos pacientes os resultados apresentaram um agravante; no grupo feminino, as Eq. 6 (131) e Eq. 7 (132) subestimaram a MIG nos indivíduos com menor MIG e sobreestimaram nos pacientes com valores mais elevados de MIG, enquanto que na equação generalizada de Sun et al. (133) (Eq. 8) foi observado o oposto, os paciente com menores valores de MIG avaliados por esta equação tiveram seus resultados sobreestimados, e, por sua vez, os pacientes com maiores valores de MIG tiveram seu valores subestimados.

Um dos pressupostos da BIA é que o corpo humano tem o formato semelhante a um condutor cilíndrico perfeito (95). Entretanto, isso não é totalmente verdadeiro, o formato do corpo humano se assemelha mais com cinco cilindros (dois braços, duas pernas e o tronco excluindo a cabeça) conectados em série. Devido aos segmentos corporais não serem uniformes (tamanhos e formas diferentes), a resistência ao fluxo de corrente através desses segmentos corporais será diferenciada (5) e isso pode ter influenciado em parte a variabilidade dos resultados observados, já que pacientes com HAC-D21OH podem apresentar alterações nas proporções dos segmentos corporais (8). Aproximadamente 50% da MIG está localizada no tronco, no entanto, este segmento corporal contribui apenas com uma pequena proporção da impedância do corpo todo, cerca de 10%, por ser relativamente curto em relação à sua área transversal (142, 143, 144). Por outro lado, um braço e uma perna combinados representam aproximadamente 24% da MIG, mas juntos contribuem com mais de 90% da medida da resistência do corpo todo (141, 142, 145). Pacientes com HAC-D21OH do sexo feminino apresentam tamanho dos membros inferiores menores quando comparados aos controles saudáveis (8), o que pode refletir em uma menor resistência à corrente nestes segmentos e uma sobreestimativa da MIG nestes pacientes, como observado no sexo feminino no presente estudo. Isso também explica, em parte, a necessidade de modelos de regressão específicos para as características da população avaliada, devido às diferenças nas proporções corporais relacionadas à idade, sexo e etnia (96).

Os piores valores de EPE foram observados na Eq. 5 (130), 2,28 kg (grupo feminino) e 2,71 kg (grupo masculino), enquanto nas outras equações (Eq. 6, Eq. 7 e Eq. 8), os EPE observados foram menores que 1,78 e 1,85 kg para os grupos feminino e masculino, respectivamente. Houtkooper et al. (146) sugeriram que o EPE considerado ideal seria de 2,0 a 2,5 kg em homens e 1,5 a 1,8 kg em mulheres e que valores menores que 3,0 kg para os homens e 2,3 kg para as mulheres seriam considerados muito bons.

Vários fatores podem afetar os resultados da BIA como a não padronização da posição do corpo, o exercício físico prévio e a ingestão alimentar (96, 147, 148, 149, 150). No presente estudo todos estes fatores foram controlados. Outra fonte de erro pode ser o método de referência utilizado no desenvolvimento das equações (96). A recomendação é que a validação de equações de BIA sejam realizadas contra métodos de referência que incluem o modelo 4C (151, 152), densitometria (pesagem hidrostática), DXA (151) e a diluição de isótopo corporais (151, 153). Cada um destes métodos de referência não é isento de erro e têm limitações. No presente estudo, as equações testadas utilizaram a densitometria, a densitometria e a diluição de isótopos (132) e o modelo 4C (133). Discrepâncias nos resultados podem estar relacionadas à maior ou menor validade dos métodos de referência nos quais as equações para uma população específica foram desenvolvidas e que podem ou não ser comparáveis a outros métodos de referência (96).

A BIA é um método não invasivo, relativamente barato, portátil e que não expõe o avaliado à radiação ionizante, além disso, a variação dos resultados da BIA é praticamente independente do avaliador (5). A BIA pode ser usada em indivíduos saudáveis e com doenças, desde que equações específicas sejam validadas e apropriadas em relação à idade, ao sexo e à raça (96). No entanto, o uso clínico da BIA para avaliação de rotina de pacientes com HAC-D21OH necessita de mais estudos até que seja comprovada sua validade em tais condições.

6.3- Validade do percentual de massa gorda (%MG) estimado pelas equações propostas no presente estudo antropométricas para indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)

Com o objetivo de facilitar a avaliação da gordura corporal nestes pacientes foram desenvolvidas equações propostas no presente estudo antropométricas específicas para estes indivíduos. Os resultados demonstraram que o %MG calculado pelas equações preditivas propostas no presente estudo, apresentaram um elevado poder de explicação (R²) e erro (EPE) dentro dos limites aceitáveis. Além disso, em nível individual, as equações apresentaram bons limites de concordância e não foram observadas relações entre as diferenças e a média dos novos modelos e o método de referência.

A avaliação da gordura corporal em idades pediátricas é de grande importância em razão da forte relação entre excesso deste componente e o aumento do risco do desenvolvimento de várias doenças (154). Neste contexto, estes novos modelos devem contribuir para acompanhamento clínico de pacientes, considerando que estes indivíduos com HAC-D21OH podem apresentar aumento da gordura corporal atribuíveis ao tratamento com glicocorticóides (7, 9).

Ainda não existe um consenso de quais medidas antropométricas seriam mais adequadas para avaliar a gordura corporal em crianças e adolescentes. Em um estudo com 372 crianças européias, os autores concluíram que os modelos baseados na EDC foram melhores para estimar o %MG comparados aos baseados no IMC e no PC em crianças (17). Contudo, estudos anteriores demonstraram que o IMC apresentou maior relação com o %MG que a EDC em crianças obesas (155, 156) e com baixo peso (157). Em crianças obesas isto pode ser parcialmente atribuído ao maior erro da medida das EDC em pessoas com elevados níveis de adiposidade (17).

A relação entre a EDC e a gordura corporal e a sua utilização como preditor da MG em crianças e adolescentes já foi explorada em diversos estudos (17, 88, 90, 129). No presente estudo, as EDC apresentaram forte correlação com o %MG mensurado pela DXA, enquanto o IMC e a PC demonstraram correlações moderadas. O IMC é uma ferramenta muito prática e importante em estudos que utilizam um grande número de indivíduos, mas

não é capaz de distinguir a gordura corporal e a MIG, o que pode comprometer a sua utilização em indivíduos com HAC, considerando que estes indivíduos podem apresentar aumento de gordura corporal devido ao uso crônico de glicocorticóides ou aumento na MIG causado pelo excesso de andrógenos (9).

O PC é um importante indicador de obesidade na infância e está relacionado com a gordura visceral (86). Isso pode ser de grande importância em indivíduos com HAC-D21OH, que devido ao tratamento com glicocorticóides podem desenvolver aumento da gordura do tronco (39, 158). Considerando isso, optamos por verificar a relação entre ES/PC e %MG, e também baseado em estudos anteriores, que demonstraram que o comprometimento do crescimento linear destes pacientes ocorria principalmente nos membros inferiores (8). Além disso, estudos apontam para a utilização da ES como um indicador de maturação (159). Os resultados mostraram que nestes pacientes a ES/PC apresentou uma forte relação com o %MG medido pela DXA e foi um preditor significativo em três dos quatro novos modelos desenvolvidos.

As equações propostas no presente estudo demonstraram validade muito semelhante entre si e são relativamente simples de serem utilizadas na prática, pois o número de medidas antropométricas envolvidas varia de três a quatro nas equações, o que deve causar o mínimo de desconforto para os pacientes, especialmente para as mulheres, levando em conta que, para a realização de todas as medidas não exige a necessidade do paciente se despir.

Foi avaliado também a multicolinearidade para cada variável preditora, detectada através do cálculo do VIF. Quando esta relação é muito elevada, afeta a precisão dos coeficientes de regressão, e, portanto, a acurácia do modelo quando aplicado em outras amostras (160). Apesar de não existir valores ideais de VIF para cada variável preditora, alguns autores argumentam que o valor do VIF não deve exceder a 10 (160). No presente estudo, os valores do VIF foram inferiores a 3,0.

Também foi realizada a validação cruzada utilizando o método PRESS. Este procedimento de validação cruzada interna é uma alternativa para realizar a validação quando o número de sujeitos da amostra total é insuficiente para realizar a divisão de um

grupo (cerca de 1/3 da amostra) para ser utilizado na validação cruzada ou quando dados de amostras independentes não estão disponíveis (161). No método PRESS é retirado um sujeito do conjunto total de dados e é realizada uma análise de regressão sem este sujeito, e assim sucessivamente até que todos os sujeitos sejam excluídos uma única vez (135). A validação cruzada utilizando o procedimento PRESS é semelhante a aplicação da equação em uma amostra independente porque os resíduos do método PRESS são obtidos em observações que não são incluídos nos dados de quando a equação foi desenvolvida (161). No presente estudo, o valor R^2_{PRESS} se manteve elevado, e SEE_{PRESS} variaram entre 2,8 a 3,5%, considerados bons valores (84) e similares a estudos que desenvolveram equações com crianças saudáveis (17).

Uma das limitações do estudo no que se trata a confiabilidade do modelo pode estar relacionada ao número de indivíduos estudados, que pode ser considerado baixo. No entanto, não existem regras bem definidas de qual o numero de sujeitos seria o ideal, existem algumas regras práticas, como a utilização de 10 ou 15 casos para cada variável preditora do modelo, o que se tem claro é que quanto maior o "n" mais confiável é o modelo. Cabe ressaltar que se tratando de uma doença genética, o número de indivíduos poderia ser relativamente muito menor; no entanto, no presente estudo o "n" foi até superior a outros estudos que desenvolveram modelos em crianças saudáveis (138, 162,163) e superior a todos os que avaliaram a composição corporal em pacientes com HAC-D21OH (Tabela 1).

Devido à sua relativa simplicidade e baixo custo, os resultados demonstraram que as equações antropométricas propostas no presente estudo, podem ser utilizadas em pacientes com HAC-D21OH como método alternativo na avaliação da gordura corporal em ambientes clínicos, onde o uso de outros métodos de referência é limitado. 6.4- Validade da massa isenta de gordura (MIG) estimada pelas equações propostas no presente estudo de impedância bioelétrica (BIA) para indivíduos com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)

No presente estudo foi desenvolvida e testada uma equação proposta no presente estudo específica para os sexos para estimar a MIG em pacientes com HAC-D21OH. Os resultados dos novos modelos demonstraram uma excelente relação com o método de referência, alto poder explicativo e com erro relativamente baixo. Além disso, as diferenças entre a equação proposta no presente estudo e a DXA não apresentaram relação com quantidade de MIG.

A tecnologia da BIA foi projetada para estimar a ACT e fornece uma medida indireta da MIG (164), apesar da BIA ser também muito usada na estimativa da gordura corporal (139, 141), neste estudo foi optado por utilizar a MIG como variável resposta e não a gordura corporal, devido a esta relação funcional entre a BIA e a hidratação da MIG (93).

Da mesma forma que a grande maioria dos estudos, independente do sexo, idade e etnia (94, 130, 131, 132, 133, 138, 165, 166), a E^2/Res foi o preditor importante da MIG neste grupo de pacientes com HAC-D21OH. Como citado anteriormente a resistência a corrente emitida pelo equipamento de BIA é dependente do tamanho e da área de secção dos segmentos corporais, sendo que estas características variam de acordo com a população avaliada. Esta heterogeneidade parece contribuir com a falta de aplicabilidade das equações de BIA de uma população para outra (96, 97, 98).

A equação proposta no presente estudo utilizando as variáveis E^2/Res e o peso corporal nesta amostra explicou 97% e 98% da variabilidade da DXA para os sexos feminino e masculino, respectivamente; valores estes superiores aos encontrados em outros estudos (13, 22). O EPE foi menor que 2,0 kg para ambos os sexos mesmo após a validação cruzada pelo PRESS. Estes resultados parecem demonstrar que as equações propostas no presente estudo são validas na estimativa da MIG em nível de grupo. Horlick et al. (167) sugeriram que a utilização da BIA baseada em equações preditivas tem duas aplicações potenciais. Uma é a utilização dos resultados do grupo como uma variável em estudos populacionais, ou epidemiológicos, como por exemplo o NHANES III (1988 – 1994) (168). A outra seria na avaliação individual em clínicas, clubes e academias. Esta segunda aplicação é relevante para a avaliação clínica do indivíduo e no acompanhamento de intervenções de dietas, exercícios físicos e medicamentos, como no caso dos pacientes com HAC-D210H, onde os resultados relacionados às alterações individuais (limites de concordância) são mais importantes (167).

Nesse sentido, apesar dos resultados das equações propostas no presente estudo não demonstrarem viéses significativos com a DXA (média das diferenças igual a zero) e as diferenças observadas não apresentarem correlação significativa com a média dos valores dos dois métodos, o que na prática quer dizer que as diferenças são independentes da quantidade da MIG, os maiores problemas do modelo podem estar relacionados com os limites de concordância, que foram de ±3,2 kg no grupo feminino e de ±3,5 kg no grupo masculino, o que pode representar uma variação individual de até aproximadamente 10% do valor da MIG estimado pela DXA. Entretanto, estes limites são inferiores aos encontrados em outros estudos que desenvolveram equações propostas no presente estudo de BIA em crianças e adolescentes utilizando a DXA como referência (22, 98, 167). Lazzer et al. (22), ao validar uma equação proposta no presente estudo de BIA em crianças e adolescentes obesos, encontraram limites de concordância que variam de -7,2 a 4,1 kg (cerca de 12% da MIG). Enquanto, Sluyter et al. (98) obtiveram limites de concordância de ±4,3 kg nas meninas e ±6,1 kg no meninos em um grupo multi-étnico de adolescentes de 12 a 19 anos. Em contrapartida, limites inferiores (-2,4 a 1,0 kg) foram verificados no desenvolvimento de uma equação proposta no presente estudo para crianças européias de idades entre nove e 11 anos (15). Todos estes estudos consideraram suas equações válidas e recomendaram sua utilização para estas populações específicas (15, 22, 98). A proporção de pacientes que teve seus valores de MIG estimados com erro <5%, o que foi subjetivamente considerado como aceitável, foi de 73,3%. Adicionalmente, erros considerados extremos, acima dos 10%, foram observados em 2,8% dos pacientes.

Vários estudos têm apontado o potencial da DXA para a avaliação da composição corporal total e regional devido à relativa velocidade do escaneamento, à baixa exposição à radiação e à boa acurácia e reprodutibilidade das medidas (18, 19, 169).

Entretanto, embora a DXA seja considerada como um método padrão-ouro para a estimativa da massa óssea (16), ela pode apresentar limitações na estimativa da MIG e da MG (170, 171). Contudo, assim como o presente estudo, diversos estudos principalmente nas últimas décadas utilizaram a DXA como método de referência para desenvolver equações propostas no presente estudo de BIA em diversas populações de crianças e adolescentes saudáveis (13, 15, 17), obesos (22), em amostras com várias etnias (14, 98, 166, 167, 172) e com doenças (102, 167). Atualmente com a DXA mais disponível, estimase que existam mais de 50.000 dispositivos de DXA em uso no mundo (20) e sua aplicação é relativamente mais fácil e causa menor desconforto aos avaliados que outros métodos considerados de referência, como a pesagem hidrostática e a diluição de isótopos corporais. O modelo de 4C seria o método de referência de escolha, mas devido a sua complexidade (91, 173) tem sido raramente aplicado em crianças e adolescentes para o desenvolvimento de equações com base na BIA (133).

Os métodos baseados na divisão do corpo em dois compartimentos (pesagem hidrostática e diluição de isótopos) não consideram as alterações ocorridas na hidratação da MIG, influenciadas pelo sexo, idade e maturação (91, 174). Neste contexto, a DXA fornece estimativas da composição corporal relativamente independente da hidratação corporal (151, 175). No presente estudo, os modelos foram desenvolvidos separados por sexo, além disso, apesar de nossa amostra apresentar uma grande variação na idade e estágios maturacionais diferentes, a idade e a maturação não apresentaram significância estatística como preditores nos novos modelos. Adicionalmente, com exceção do estudo de Horlick et al. (167), em uma amostra de 1247 crianças e adolescentes de 4 a 18 anos e várias etnias, não se tem conhecimento de nenhum outro estudo que utilizou os estágios maturacionais como preditores da MIG em sua equação.

6.5- Relação entre a absorciometria por dupla emissão de raio X (DXA) e a ultrassonometria quantitativa (QUS) das falanges proximais em pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21 hidroxilase (HAC-D21OH)

O objetivo prático deste projeto foi de fornecer ferramentas mais simples e que facilitassem o acompanhamento clinico dos pacientes com HAC-D21OH. Neste sentido, assim como estes pacientes podem apresentar maior risco de obesidade (42, 44), o uso crônico de glicorticoídes é um fator de risco para a perda da massa óssea (16). Desta forma, nos últimos anos, a tecnologia do QUS vem ampliando sua utilização na avaliação da osteoporose e do risco de fratura, devido as vantagens de ser portátil, ser uma técnica relativamente simples, não invasiva e de não expor o avaliado a radiação ionizantes (176). Além disso, alguns autores relatam que o QUS pode ser útil na avaliação do comprometimento ósseo induzido pelos glicocorticóides (177).

No presente estudo apesar dos parâmetros do QUS (ADSOS, UBPI e BTT) apresentarem correlações significativas com a DMO, superiores às relatadas em outros estudos (21, 23, 178), estas relações foram moderadas e na maioria dos casos menores que as das medias antropométricas (peso e estatura). Além disso, o desempenho dos parâmetros do QUS em detectar a baixa massa óssea para a idade cronológica (Z-escore<-2) nestes pacientes não foi significativo.

Como relatado anteriormente (Tabela 2), os dados da literatura sobre a saúde óssea de pacientes com HAC-D21OH são controversos. Alguns, estudos que avaliaram crianças e adultos com HAC-D21OH relataram valores normais de DMO (55, 60, 61). Em contrapartida, há relatos também de valores reduzidos de DMO de pacientes com HAC-D21OH em relação à indivíduos sem a doença (10, 11). Adicionalmente, ainda existem divergências sobre a relação entre o tratamento com glicocorticóides e a redução da DMO nestes pacientes (11, 36, 56, 63). Em um grupo de adultos de ambos os sexos que fizeram tratamento com glicocorticóides a mais de seis meses, foram observados valores de ADSOS e BTT significativamente menores em comparação com controles saudáveis (177).

Os valores médios de Z-escore da DMO dos pacientes de ambos os sexos ficaram dentro do esperado para a faixa etária (-0,4 a 0,9), e o número de pacientes que

apresentou valores de baixa massa óssea para a idade (Z-escore < -2) foi percentualmente menor aos relatados em outros estudos com crianças e adultos jovens com HAC-D21OH (56). O fato do número de pacientes avaliado ter sido relativamente baixo, pode ter contribuído em parte pelo baixo desempenho demonstrado pelos parâmetros do QUS, tendo em vista, que estudos com grandes amostras relataram um bom desempenho dos parâmetros do QUS das falanges em determinar o risco de fraturas em crianças e adolescentes com distúrbios ósseos (179) e em mulheres jovens e pós menopausa de discriminar o risco de fraturas nas vértebras de forma similar a DXA (113, 180).

No presente estudo, as áreas sob a curva ROC, do ADSOS, UBPI e BTT foram baixas e não significativas estatisticamente. Quando se adotou o critério utilizado para definir baixa massa óssea para a faixa etária (Z-escore < -2). A área sob a curva ROC do BTT e do ADSOS foram significativas apenas quando foram adotados critérios menos rigorosos (Z-escore <-1), como indicativos de redução da massa óssea. Neste caso, o ADSOS e o BTT conseguiram identificar corretamente em média 58% e 65% dos pacientes com massa óssea reduzida para a faixa etária, respectivamente. Os falsos positivos nestes pontos de corte foram de 19% (ADSOS) e 34% (BTT).

Os parâmetros do QUS (ADSOS e BTT) também demonstraram baixa capacidade de diagnosticar fraturas por fragilidade em indivíduos adultos sob uso de glicocorticódes pela análise da curva ROC, no entanto, embora em menor grau do que a DXA, o *odds ratio* do ADSOS se mostrou capaz de prever as chances de fratura por fragilidade óssea (177). Utilizando a análise da área sob a curva ROC em pacientes pediátricos com doenças ósseas (n= 1719) foi verificado que os parâmetros do QUS das falanges (ADSOS e BTT) demonstraram boa capacidade de indentificar a presença de fraturas em diversos graus de gravidade nestes pacientes (179). Apenas um estudo avaliou as fraturas em pacientes com HAC. Falhammar et al. (63) avaliaram um grupo de mulheres com idades entre 18 a 63 anos e os resultados indicaram uma maior freqüência de fraturas em comparação ao grupo controle. Em mulheres pré e pós menopausa, Albanese et al. (113) observaram que as áreas sob a curva ROC de todos os parâmetros do QUS avaliados (ADSOS, UBPI, BTT, etc.) foram significativas e demonstraram boa capacidade de diagnosticar fraturas osteoporóticas nas vértebras.

Além das caracteristicas específicas da amostra e a faixa etária (6 a 27 anos), outro fator que possivelmente pode ter influenciado nos resultados foi o fato da DXA e o QUS medirem a qualidade óssea de forma diferente. O QUS avalia a qualidade óssea a partir de informações não apenas sobre a densidade óssea, mas também sobre a microarquitetura e elasticidade, e estas características do tecido ósseo, são diferentes e independentes da DMO (21, 113, 181).

A baixa massa e a deterioração da microarquitetura do tecido ósseo aumentam a fragilidade e a suscetibilidade à fratura óssea, que são responsáveis por maiores custos nos sistemas de saúde (182, 183). A relativa simplicidade, custo mais baixo, facilidade de transporte e não exposição à radiação apresenta vantagens para a utilização do QUS em comparação à DXA em crianças e adolescentes (181). No entanto, poucos dados comparativos ainda estão disponíveis sobre a estimativa do risco de fraturas usando esse método em indivíduos em idades pediátricas, que seja possivel definir qual é o melhor método para esta finalidade. O QUS das falanges é uma tecnologia relativamente nova e ainda necessita de estudos que comprovem sua eficácia, principalmente no acompanhamento de doenças que podem afetar a massa óssea em crianças e adolescentes, como a HAC-D21OH. A realização de mais estudos com amostras maiores e de forma longitudinal, controlando para possíveis fatores de confusão (idade, sexo, maturação e tratamento) devem auxiliar a esclarecer estas dúvidas. A DXA continua sendo o metódo de referência, no entanto, acreditamos que o QUS possa ser um método complementar para avaliar a saúde óssea em pacientes com HAC-D21OH.

6.6- Limitações do estudo

Assim como todos os estudos com seres humanos, este apresenta algumas limitações. Algumas delas já foram discutidas anteriormente, como o número reduzido de indivíduos incluídos, a grande variabilidade das idades e a DXA não ser um padrão-ouro totalmente aceito para a avaliação da MG e da MIG.

A relação entre a água extra e intra-celular é relatada como um fator importante para limitar a aplicabilidade de equações preditivas de BIA em populações com variação na hidratação (184), mas a falta de instrumentos para mensurar estes componentes corporais neste estudo não nos permite avaliar se houve esta interferência. Embora as medidas antropométricas tenham demonstrado fortes relações com a gordura corporal, seria também interessante, visto que estes pacientes apresentam um maior risco cardiometabólico, analisar esta relação entre as medidas antropométricas e vários parâmetros de risco cardiometabólico, incluindo pressão arterial, perfil lipídico, glicemia e insulina.

Finalmente, a validade desses modelos para de identificação a alterações na composição corporal necessita de estudos longitudinais para serem comprovadas. Mais investigações são necessárias para validar esses modelos em amostras semelhantes, especialmente no que diz respeito a diferentes terapias de reposição de glicocorticóides que podem afetar os padrões de gordura.

7- CONCLUSÕES

Em indivíduos com a forma clássica da HAC-D21OH, com idades entre seis e 27 anos de ambos os sexos, utilizando os valores determinados pela DXA como referência, observou-se que:

As equações preditivas desenvolvidas por Slaughter et al. (88) e Deurenberg et al. (129) a partir de medidas antropométricas, subestimaram significativamente os valores do %MG determinados pela DXA em ambos os sexos, e os valores preditos pelas equações de Slaughter et al. (88) e de Deurenberg et al. (129) demonstraram baixa concordância com os valores determinados pela DXA.

As equações antropométricas desenvolvidas no presente estudo demonstraram validade para a estimativa do %MG utilizando os valores determinados pela DXA.

No sexo feminino os valores da MIG estimados pelas equações desenvolvidas por Chumlea et al. (130), Houtkooper et al. (132) e Sun et al. (133) e no sexo masculino pelas equações de Houtkooper et al. (132) e Sun et al. (133) sobreestimaram significativamente os valores determinados pela DXA.

No sexo masculino, os valores preditos pelas equações de Deurenberg et al. (131) e de Sun et al. (133) demonstraram boa concordância com os valores determinados pela DXA. No sexo feminino, os valores preditos pelas quatro equações de BIA (130, 131, 132, 133) demonstraram baixa concordância com os valores determinados pela DXA.

A equação de BIA proposta no presente estudo demonstrou validade para a estimativa da MIG, utilizando os valores determinados pela DXA.

Os parâmetros de MO determinados pelo QUS (ADSOS, BTT e UBPI) apresentaram correlações significativas com os valores obtidos pela referência, entretanto, demonstraram baixa capacidade de diagnosticar a baixa massa óssea para a idade cronológica utilizando os valores determinados pela DXA.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000; 21: 245-91.
- Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005; 365: 2125-36.
- 3. 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: 4133-60.
- 4. Merke DP. Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 653-60.
- 5. Heyward VH, Stolarczyk LS. Applied body composition assessment. Champaign: Human Kinetics; 1996. 221 p.
- 6. Guedes DP, Guedes JERP. Manual prático para avaliação em Educação Física. Barueri: Editora Manole; 2006. 484 p.
- 7. 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: 1036-42.
- 8. Gonçalves EM, Lemos-Marini SHV, de Mello MP, Baptista MT, D'Souza-Li LF, Baldin AD, et al. Impairment in anthropometric parameters and body composition in females with classical 21-hydroxylase deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab 2009; 22: 519-29.
- 9. Williams RM, Deeb A, Ong KK, Bich W, Murgatroyd PR, Hughes I A, Acerini CL. Insulin sensitivity and body composition in children with classical and nonclassical congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72: 155-60.
- 10. King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ, Carson KA, Zacur HA, Migeon CJ. Longterm corticosteroid replacement and boné mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2006; 3: 865-69.
- 11. Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, Chiumello G, Mora S. Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4453-8.
- 12. Bachelot A, Plu-Bureau G, Thibaud E, Laborde K, Pinto G, Samara D, et al. Longterm outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res 2007; 67: 268-76.
- 13. Pietrobelli A, Andreoli A, Cervelli V, Carbonelli MG, Peroni DG, De Lorenzo A. Predicting fat-free mass in children using bioimpedance analysis. Acta Diabetol

2003; 40(Suppl. 1): S212-S215.

- 14. Loftin M, Nichols J, Going S, Sothern M, Schmitz KH, Ring K, Tuuri G, Stevens J. Comparison of the validity of anthropometric and bioelectric impedance equations to assess body composition in adolescent girls. Int J Body Compos Res 2007; 5: 1-8.
- Nielsen BM, Dencker M, Ward L, Linden C, Thorsson O, Karlsson MK, et al. Prediction of fat-free body mass among 9- to 11-year-old Swedish children. Diabetes, Obes Metab 2007; 9: 521-39.
- Brandão CMA, Camargo BM, Zerbini CA, Plaper PG, Mendonça LMC, Albergaria BH, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). Arq Bras Endocrinol Metab 2009; 53: 107-12.
- 17. Kriemler S, Puder J, Zahner L, Roth R, Meyer U, Bedogni G. Estimation of percentage body fat in 6- to 13-year-old children by skinfold thickness, body mass index and waist circumference. Br J Nutr 2010; 104:1565-72
- Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dualenergy X-ray absorptiometry for total-body and regional bonemineral and soft-tissue composition. Am J Clin Nutr 1990; 51: 1106-12.
- Svendsen OL, Haarbo J, Hassager C, Christiansen C. Accuracy of measurements of body composition by dual energy X-ray absorptiometry in vivo. Am J Clin Nutr 1993; 57: 605-8.
- 20. International Atomic Energy Agency. Dual energy X ray absorptiometry for bone mineral density and body composition assessment. IAEA Human Health Series No 15. Vienna: IAEA; 2010. p. 132.
- 21. Wuster C, Albanese C, De Aloysio D, Duboeuf F, Gambacciani M, Gonnelli S, et al. Phalangeal osteosonogrammetry study: Age-related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. J Bone Miner Res 2000; 15:1603-14.
- 22. Lazzer S, Bedogni G, Agosti F, De Col A, Mornati D, Sartorio A.Comparison of dual-energy X-ray absorptiometry, air displacement plethysmography and bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in severely obese Caucasian children and adolescents. Br J Nutr2008; 100: 918-24.
- 23. Albanese CV, De Terlizzi F, Passariello R. Quantitative ultrasound of the phalanges and DXA of the lumbar spine and proximal femur in evaluating the risk of osteoporotic vertebral fracture in postmenopausal women. Radiol Med 2011; 116: 92-101
- 24. Gonçalves EM, Lemos-Marini SHV, de Mello MP, Baldin AD, Carvalho WRG, Farias ES, et al. Composição corporal em mulheres com deficiência da 21hidroxilase: comparação dos métodos antropométricos e de impedância bioelétrica
em relação a um grupo controle. Arq Bras Endocrinol Metab.2010; 54: 274-81.

- 25. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Curr Opin Pediatr 1997; 9: 419-423.
- 26. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:15-30.
- 27. Van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Eur J Endocrinol (Suppl 3) 2004; 151:U71-5.
- 28. Nordenström A, Ahmed S, Jones J, Coleman M, Price DA, Clayton PE, Hall CM 2005 Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. Horm Res 63: 22-8.
- 29. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet 2003; 361: 1881-93.
- 30. Silveira E L, dos Santos E P, Bachega T A, van der Linden Nader I, Gross J L, Elnecave R H. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred-an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008; 21: 455-60.
- 31. Torresani T, Biason-Lauber A. Congenital adrenal hyperplasia: Diagnostic advances. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 563-75.
- 32. Lemos-Marini, SHV. Hiperplasia Congênita das Supra-renais. In: Guerra-Júnior G, Calliari LEP. Endocrinologia Pediátrica. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. 51-8 p.
- 33. Charmandari E, Brook CGD, Hindmarsh PC. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. Eur J Endocrinol 2004; 151: 77-82.
- 34. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Rev Endocr Metab Disord 2007; 8: 349-63.
- 35. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1635-9.
- 36. Hagenfeldt K, Ritzen EM, Ringertz H, Helleday J, Carlstrom 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.
- Christiansen P, Molgaard C, Muller J. Normal bone mineral content in young adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res 2004; 61: 133-6.

- 38. 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: 1263-8.
- 39. Falhammar H, Nystrom HF, Wedell A, Thorén M. Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol 2011; 164: 285-93.
- 40. Mendes-dos-Santos CT, Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Guerra-Júnior, G. De-Mello MP, Paulino MFVM, et al. Normalização da estatura e excesso de adiposidade corporal em crianças com a forma perdedora de sal da deficiência da 21-hidroxilase. J Pediatr (Rio J) 2011; 87: 263-68.
- 41. Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, Eberling PR, Warne GL, Wark JD. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2238-43.
- 42. Cornean RE, Hindmarsh PC, Brook CG. Obesity in 21- hydroxylase deficient patients. Arch Dis Child 1998; 78: 261-3.
- 43. Paganini C, Radetti G, Livieri C, Braga V, Migliavacca D, Adami S: Height, bone mineral density and bone markers in congenital adrenal hyperplasia. Horm Res 2000; 54: 164-68.
- 44. Völkl TM, Simm D, Beier C, Dorr HG. Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 2006; 117: 98-105.
- 45. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjold 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 2007a; 92: 110-6.
- 46. Völkl TM, Simm D, Korner A, Rascher W, Kiess W, Kratzsch J, Dorr HG. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? Eur J Endocrinol 2009; 160: 239-47.
- 47. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 5110-21.
- 48. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the european prospective investigation into cancer and nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. Circulation 2007; 116: 2933-43.

- 49. Moreira C, Santos R, Vale S, Santos PC, Abreu S, Marques AI, et al. Ability of different measures of adiposity to identify high metabolic risk in adolescents. J Obes 2011; 11.
- Mooij CF, Kroese JM, Claahsen-van der Grinten HL, Tack CJ, Hermus AR. Unfavorable trends in cardiovascular and metabolic risk in pediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? Clinical Endocrinology 2010; 73: 137-46.
- 51. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol Ad, et al. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med 2000; 343: 1362-8.
- 52. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP, Merke DP. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2114-20.
- 53. 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.
- 54. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. Diabetologia 2000; 43: 533-49.
- 55. Elnecave RH, Kopacek C, Rigatto M, Keller Brenner J, Sisson de Castro JA: Bone mineral density in girls with classical congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab 2008; 21: 1155- 62.
- 56. Zimmermann A, Sido PG, Schulze E, Al Khzouz C, Lazea C, Coldea C et al. Bone mineral density and bone turnover in Romanian children and Young adults with classical 21-hydroxylase deficiency are influenced by glucocorticoid replacement therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 71:477-84.
- 57. Bachelot A, Chakhtoura Z, Samara-Boustani D, Dulon J, Touraine P, Polak M. Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. Int J Pediatr Endocrinol 2010; 2010:1-7.
- 58 Guo CY, Weetman AP, Eastell R: Bone turnover and bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 1996a; 45: 535-41.
- 59. Almeida Freire PO, Lemos-Marini SH, Maciel-Guerra AT, Morcillo AM, Matias Baptista MT, de Mello MP, Guerra G Jr: Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a cross-sectional study of factors involved in bone mineral density. J Bone Miner Metab 2003; 21: 396-401.

- 60. Mora S, Saggion F, Russo G, Weber G, Bellini A, Prinster C, Chiumello G: Bone density in young patients with congenital adrenal hyperplasia. Bone 1996; 18: 337-40.
- 61. Girgis R, Winter JSD. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3926-9.
- 62 Gussinyé M, Carrascosa A, Potau N, Enrubia M, Vicens-Calvet E, Ibanez 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 1997; 100: 671-74.
- 63 Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson P-O, Nordenskjold A, Hagenfeldt K, Thoren M: Fractures and bone mineral density in adult women with 21hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2007b; 92: 4643-49.
- 64 Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, Ruiz JC, Donadille B, Dulon J, Christin-Maitre S, Bouvattier C, Raux-Demay MC, Bouchard P, Carel JC, Leger J, Kuttenn F, Polak M, Touraine P: Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol 2008; 158: 879-87.
- 65. Jääskelainen J, Voutilainen R: Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 45: 707-13.
- 66. Wang, ZM, Pierson, RNJr, Heymsfield SB. The five level model: a new approach to organizing body composition research. Am J Clin Nutr 1992; 56: 19-28.
- 67. Wang, ZM, Deurenberg P, Wang W, Pietrobelli A, Baumgartner RN, Heymsfield SB. Hydration of fat-free mass: review and critique of a classic body composition constant. Am J Clin Nutr 1999; 69: 833-41.
- 68. Shen W, St-Onge M-P, Wang Z, Heymsfield SB. Study of body composition: an overview. In: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, Going SB. Human Body Composition. 2nd. Champaign, IL: Human Kinetics; 2005.p. 1-14.
- 69. Wang, ZM, Heshka S, Pierson RNJr, Heymsfield SB. Systematic organization of body-composition methodology: na overview with emphasis on component-based models. Am J Clin Nutr 1995; 61: 457-65.
- 70. Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, Karhausen LR, Howells OP, Tipton IH. Report on the task group on reference man. Oxford, Paergamon Press; 1975.
- 71 Jue T, Rothman DL, Shulman GI, Tavitian, BA, DeFronzo RA. Shulman RG. Direct observation of glycogen synthesis in human muscle with 13C NMR. Proc Natl Acad

Sci USA 1989; 86: 4489-91.

- 72. Beddoe AH, Hill GL. Clinical measurement of body composition using in vivo neutron activation analysis. J Parenter Enteral Nutr 1985; 9: 504-20.
- 73. Forbes GB. Human body composition: Growth, aging, nutrition, and activity. New York, Springer-Verlag; 1987.
- 74. McCrory MA, Gomez TD, Bernauer EM, Molé PA. Evaluation of a new air displacement plethysmograph for measuring human body composition. Med Sci Sports Exerc 1995; 27: 1686-91.
- 75. Wang Z, Pi-Sunyer FX, Kotler DP, Wielopolski L, Withers RT, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. Multicomponent methods: evaluation of new and traditional soft tissue mineral models by in vivo neutron activation analysis, Am J Clin Nutr 2002; 76: 968-74.
- 76. Lohman TG. Applicability of body composition techniques and constants for children and youths. Exerc Sport Sci Rev 1986; 14: 325-57.
- 77. Wang ZM, Deurenberg P, Guo SS, Pietrobelli A, Wang J, Pierson RNJr, et al. Sixcompartment body composition model: inter-method comparisons of total body fat measurement, Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22: 329-37.
- 78 Sopher AB, Thornton JC, Wang J, Pierson RN Jr, Heymsfield SB, Horlick M. Measurement of percentage of body fat in 411 children and adolescents: a comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with a four-compartment model. Pediatrics 2004; 113: 1285-90.
- 79. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. Physiol Rev. 2000; 80: 649-80.
- 80. Mattsson S, Thomas BJ. Development of methods for body composition studies. Phys Med Biol 2006; 51: 203-28.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320: 1240-43.
- 82. McCarthy HD. Body fat measurements in children as predictors for the metabolic syndrome: focus on waist circumference. Proc Nutr Soc 2006; 65: 385-92.
- 83 Ellis KJ, Abrams SA, Wong WW. Monitoring childhood obesity: assessment of the weight/height² index. Am J Epidemiol 1999; 150: 939-46.
- Lohman TG. Advanced in body composition assessment. Current issues in exercise science series. Champaign: Human Kinetics; 1992. Monograph n.3.

- 85. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: e198-205.
- 86. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. Int J Obes (Lond) 2006; 30: 23-30.
- Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. Br J Nutr 1978; 40: 497-504.
- Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, Bemben DA. Skinfold equation for estimation of body fatness in children and youth. Hum Biol 1988; 60: 709-23.
- Silva AM, Sardinha LB. Adiposidade corporal métodos de avaliação e valores de referênci. In: Teixieira P. Barata T, Sardinha LB. Nutrição, exercício e saúde. Lisboa: Lidel Edições Técnicas; 2008.
- 90. Rodriguez G, Moreno L A, Blay M G, Blay V A, Fleta J, Sarria A, Bueno M. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. Eur J Clin Nutr 2005; 59: 1158-66.
- 91. Wells JC, Williams JE, Chomtho S, Darch T, Grijalva-Eternod C, Kennedy K, et al. Pediatric reference data for lean tissue properties: density and hydration from age 5 to 20 y. Am J Clin Nutr 2010; 91: 610-8.
- 92. Nooyens AC, Koppes LL, Visscher TL, Twisk JW, Kemper HC, Schuit AJ, et al. Adolescent skinfold thickness is a better predictor of high body fatness in adults than is body mass index: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1533-9.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM et al. Bioelectrical impedance analysis: part I. Review of principles and methods. Clin Nutr 2004; 23: 1226-43.
- 94. Kushner RF, Schoeller DA, Fjeld CR, Danford L. Is the impedance index (ht²/R) significant in predicting total body water? Am J Clin Nutr 1992; 56: 835-39.
- 95. Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: A review of principles and applications. J Col Nutr 1992; 11: 199-209.
- Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM et al. Bioelectrical impedance analysis: part II. Utilization in clinical practice Clin. Nutr. 2004b 23 1430-53.

- 97. Takasaki Y, Steven F. Loy SF, Juergens HW. Ethnic differences in the relationship between bioelectrical impedance and body size. J Physiol Anthropol Appl Human Sci 2003; 22 : 233-5,
- Sluyter JD, Schaaf D, Scragg RKR, Plank LD. Prediction of Fatness by Standing 8-Electrode Bioimpedance: A Multiethnic Adolescent Population. Obesity 2009; 18:183-9.
- 99. Kelly TL, Slovik DM, Neer RM. Calibration and standardization of bone mineral densitometers. J Bone Miner Res 1989; 4: 663-669.
- 100. Laskey M, Phil D. Dual-energy X ray absorptiometry and body composition, Nutrition 1996; 12: 45-51.
- 101. Kelly TL, Berger N, Richardson TL. DXA body composition: Theory and practice. Appl. Rad Isot 1998; 49: 511-13.
- 102. Bott L, Béghin L, Gondon E, Hankard R, V. Pierrat V, Gottrand F. Body composition in children with bronchopulmonary dysplasia predicted from bioelectric impedance and anthropometric variables: Comparison with a reference dual X-ray absorptiometry. Clin Nutr 2006; 25:810-15.
- 103. Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. J Clin Densitom 2003; 6: 75-85.
- 104. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X ray absorptiometry body composition model: Review of physical concepts. Am J Physiol 1996; 271: E941-951.
- 105. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy x ray absorptiometry. Sem Nucl Med 1997; 27: 210-28.
- 106. Tothill P, Avenell A, Reid DM. Precision and accuracy of measurements of wholebody mineral: comparisons between Hologic, Lunar and Norland dual-energy x-ray absorptiometers Br J Radiol 1994; 67: 1210-7.
- Kistorp CN, Svendsen UL. Body composition analysis by dual energy x-ray absorptiometry in female diabetics differ between manufacturers. Eur J Clin Nutr 1997; 51: 449-54
- 108. Ellis KJ, Shypailo RJ. Bone mineral and body composition measurements: crosscalibration of pencil-beam and fan-beam dual-energy x-ray absorptiometers. J Bone Miner Res 1998;13: 1613-8
- 109. Oldroyd B, Truscott J G, Woodrow G, Milner R, Stewart S P, Smith A H, et al. Comparison of in vivo body composition using two Lunar dual-energy x-ray absorptiometers. Eur J Clin Nutr 1998; 52: 180-5.

- 110. Kaufman JJ, Einhorn TA. Perspectives: Ultrasound assessment of bone. J Bone Miner Res 1993; 8: 517-25.
- 111. Fuerst T, Glüer CC, Genant HK. Quantitative ultrasound. Eur J Radiol 1995; 20:188 -92.
- 112. Njeh CF, Kuo CW, Langton CM, Athrah HI, Boivin CM. Prediction of human femoral bone strength using ultrasound velocity and BMD: An in vitro study. Osteoporos Int 1997; 7: 471-77.
- 113. Albanese CV, Cepollaro C, De Terlizzi F, Brandi ML, Passariello R. Performance of five phalangeal QUS parameters in the evaluation of gonadal-status, age and vertebral fracture risk compared with DXA. Ultrasound Med Biol 2009; 35: 537-44.
- 114. Ventura V, Mauloni M, Mura M, Paltrinieri F, de Aloysio D. Ultrasound velocity changes at the proximal phalanges of the hand in pre-, peri-, and ostmenopausal women. Osteoporos Int 1996; 6: 368-75.
- 115. Mele R, Masci G, Ventura V, de Aloysio D, Bicocchi M, Cadossi R. Three year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population. Osteoporos Int 1997; 7: 550-557.
- 116. Hans D, Wu C, Njeh CF, Zhao S, Augat P, Newitt D, Link T, Lu Y, Majumdar S, Genant HK. Ultrasound velocity of trabecular bones reflects mainly bone density and elasticity. Calcif Tissue Int 1999; 64: 18-23
- Cadossi R, Canè V. Pathways of transmission of ultrasound energy through the distal metaphysis of the second phalanx of pigs: An in vitro study. Osteoporos Int 1996; 6: 196-206.
- 118. Baroncelli GI, Federico G, Vignolo M, Valerio G, Del Puente A, Maghnie M, et al. Cross-sectional reference data for phalangeal quantitative ultrasound from early childhood to young-adulthood according to gender, age, skeletal growth, and pubertal development. Bone 2006; 39:159-73.
- 119. Araújo M, Sanches MR, Suzuki LA, Guerra-Junior G, Farah SB, Mello MP. Molecular analysis of CYP21 and C4 genes in Brazilian families with the classical form of steroid 21-hydroxylase deficiency. Braz J Med Biol Res 1996; 29:1-13.
- 120. Paulino LC, Araujo M, Guerra-Junior G, Lemos-Marini SHV, 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.
- 121. Lau IF, Soardi FC, Lemos-Marini SHV, Guerra-Junior G, Baptista MTM, Mello MP. H28+C insertion in the CYP21 gene: a novel frame shift mutation in a Brazilian patient with the classical form of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86, 5877-80.

- 122. Soardi FC, Barbaro M, Lau IF, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Guerra-Junior G, Wedell A, Lajic S, de Mello MP. Inhibition of CYP21A2 enzyme activity caused by novel missense mutations identified in Brazilian and Scandinavian patients. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2416-20.
- 123. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970; 45: 13-23.
- 124. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44: 291-303.
- 125. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. Arch Dis Child 1970; 45: 755-62.
- 126. Miller WL. The adrenal cortex. In: Rudolph AM, Hofmann JIE, Eds. Pediatrics. Norwalk: Appleton & Lange; 1991,1584-613.
- 127. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no. 196 de 10/10/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. no. 201, seção 1: 21082-85; 1996.
- 128. Lohman T G, Roche A F, Martorell R, eds. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign: Human Kintetics; 1988.
- 129. Deurenberg P, Pieters JJL, Hautvast JGAJ. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. Br J Nutr 1990;63:293-303.
- Chumlea WC, Baumgartner RN, Roche AF. Specific resistivity used to estimate fatfree mass from segmental body measures of bioelectric impedance. Am J Clin Nutr 1988; 48: 7-15.
- Deurenberg P, Kusters CS, Smit HE. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in children and young adults is strongly age-dependent. Eur J Clin Nutr 1990b; 44: 261-68.
- 132. Houtkooper LB, Going SB, Lohman TG, Roche AF, Van Loan M. Bioelectrical impedance estimation of fat-free body mass in children and youth: a cross-validation study. J Appl Physiol 1992; 72: 366-73.
- 133. Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, Schoeller D, Friedl K, et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. Am J Clin Nutr 2003; 77: 331-40.
- 134. Bland JM, Altman DG. Statistical-methods for assessing agreement between 2 methods of clinical measurement. Lancet 1986; 1: 307-10.

- 135. Holiday D B, Ballard J E, Mckeown B C. PRESS-related statistics: regression tools for cross-validation and case diagnostics. Med Sci Sport Exer 1995; 27: 612-20.
- 136. Ogle GD, Allen JR, Humphries IR, Lu PW, Briody JN, Morley K, et al. Bodycomposition assessment by dual-energy x-ray absorptiometry in subjects aged 4-26 y. Am J Clin Nutr 1995; 61: 746-53
- 137. Eisenmann JC, Heelan KA, Welk GJ. Assessing body composition among 3- to 8year-old children: anthropometry, BIA, and DXA. Obes Res 2004; 12: 1633-40.
- 138. De Lorenzo A, Sorge SP, Iacopino L, Andreoli A, de Luca PP, Sasso GF. Fat-free mass by bioelectrical impedance vs dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Appl Radiat Isot 1998; 49: 739-41.
- 139. Fors H, Gelander L, Bjarnason R, Albertsson-Wikland K, Bosaeus I.Body composition, as assessed by bioelectrical impedance spectroscopy and dual-energy X-ray absorptiometry, in a healthy paediatric population. Acta Paediatr 2002; 91:755-60.
- 140. Cleary J, Daniells S, Okelyad, Batterham M, Nicholls J. Predictive Validity of Four Bioelectrical Impedance Equations in Determining Percent Fat Mass in Overweight and Obese Children. J Am Diet Assoc 2008; 108:136-39.
- 141. Gutin B, Litaker M, Islam S, Manos T, Smith C, Treiber F. Body composition measurement in 9-11-y-old children by dual-energy X-ray absorptiometry, skinfoldthicknes s measurements, and bioimpedanc e analysis. Am J Clin Nutr 1996; 63: 287-92.
- 142. Fuller NJ, Elia M. Potential use of bioelectrical impedance of the "whole body" and of body segments for the assessment of body composition: comparison with densitometry and anthropometry. Eur J Clin Nutr 1989; 43: 779-91.
- 143. Van Loan MD, Mayclin PL. Use of multi-frequency bioelectrical impedance analysis for the estimation of extracellular fluid. Eur J Clin Nutr 1992;46:117-24
- 144. Bracco D, Thiebaud D, Chiolero R, Landry M, Burckhardt P, Schutz Y. Segmental body composition assessed by bioelectrical impedance analysis and DEXA in humans. J Appl Physiol 1996; 81: 2580-7.
- 145. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. Am J Clin Nutr 1988; 48: 16-23.
- 146. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. Am J Clin Nutr 1996;64:436S-48S.
- 147. Schols AMWJ, Dingemans AMC, Soeters PB, Wounters EFM. Within-day variation of bioelectrical resistance measurements in patients with chronic obstructive

pulmonarydisease. Clin Nutr 1990; 9: 266-71.

- 148. Liang MT, Norris S. Effects of skin blood flow and temperature on bioelectric impedance after exercise. Med Sci Sports Exerc 1993; 25: 1231-9.
- 149. Heitmann B. Impedance: a valid method in assessment of body composition. Eur J Clin Nutr 1994; 48: 228-40.
- 150. Kushner RF, Gudivaka R, Schoeller DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. Am J Clin Nutr 1996; 64: 423S-7S.
- 151. Pietrobelli A, Wang ZM, Heymsfield SB. Techniques used in measuring human body composition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1998; 1: 439-48.
- 152. Heymsfield SB, Nunez C, Testolin C, Gallagher D. Anthropometry and methods of body composition measurement for research and field application in the elderly. Eur J Clin Nutr 2000; 54: S26-32.
- 153. Wagner DR, Heyward VH. Techniques of body composition assessment: a review of laboratory and field methods. Res Q Exerc Sport 1999; 70: 135-49.
- 154. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. Circulation 2005; 111: 1999-2012.
- 155. Watts K, Naylor LH, Davis EA, Jones TW, Beeson B, Bettenay F, et al. Do skinfolds accurately assess changes in body fat in obese children and adolescents? Med Sci Sports Exerc 2006; 38:439-44.
- 156. Semiz S, Ozgoren E, Sabir N. Comparison of ultrasonographic and anthropometric methods to assess body fat in childhood obesity. Int J Obes (Lond) 2007; 31: 53-8.
- 157. Hoffman DJ, Sawaya AL, Martins PA, McCrory MA, Roberts SB. Comparison of techniques to evaluate adiposity in stunted and nonstunted children. Pediatrics 2006; 117: e725-32.
- 158. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 2000; 21: 697-738.
- 159. Sherar LB, Mirwald RL, Baxter-Jones AD, Thomis M. Prediction of adult height using maturity-based cumulative height velocity curves. J Pediatr 2005; 147:508-14
- 160. Guo SS, Chumlea WC, Cockram DB. Use of statistical methods to estimate body composition. Am J Clin Nutr 1996; 64: 428-35S.
- 161 Sun SS, Chumlea WC. Statistical methods. In: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, Going SB. Human Body Composition. 2nd. Champaign, IL: Human Kinetics;

2005.p. 151-60.

- 162. Battistini N, Brambilla P, Virgili F et al. The prediction of total body water from body impedance in young obese subjects. Int J Obes Relat Metab Disord 1992; 16: 207-12.
- 163. Suprasongsin C, Kalhan S, Arslanian S. Determination of body composition in children and adolescents: validation of bioelectrical impedance with isotope dilution technique. J Pediatr Endocrinol Metab 1995;8: 103-9
- 164. Thomasett A. Bio-electrical properties of tissue impedance measurements. Lyon Medical 1962; 207: 107-18.
- Guo SM, Roche AF, Houtkooper L. Fat-free mass in children and young adults predicted from bioelectric impedance and anthropometric variables. Am J Clin Nutr 1989; 50: 435-43.
- 166. Morrison JA, Guo SS, Specker B, Chumlea WC, Yanovski SZ, Yanovski JA. Assessing the body composition of 6-17-year-old Black and White girls in field studies. Am J Hum Biol 2001; 13: 249-54.
- 167. Horlick M, Arpadi SM, Bethel J et al. Bioelectrical impedance analysis models for prediction of total body water and fat-free mass in healthy and HIV-infected children and adolescents. Am J Clin Nutr 2002; 76: 991-99.
- 168. Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL, Heymsfield SB, et al. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. International Journal of Obesity 2002; 26: 1596-609.
- 169. Going SB, Massett MP, Hall MC, Bare LA, Root PA, Williams DP, Lohman TG. Detection of small changes in body composition by dual-energy X-ray absorptiometry. Am J Clin Nutr 1993; 57: 845-50.
- 170. Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield SB. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in bodycomposition studies: not yet a "gold standard". Am J Clin Nutr 1993;58:589-91.
- 171. Plank LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8: 305-09.
- 172. Guo SS, Khoury PR, Specker B et al. Prediction of fatfree mass in black and white pre-adolescent and adolescent girls from anthropometry and impedance. Am J Hum Biol 1993; 5: 735-45.
- 173. Silva AM, Minderico CS, Teixeira PJ, Pietrobelli A, Sardinha LB. Body fat measurement in adolescent athletes: multicompartment molecular model comparison. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 955-64.

- 174. Lohman T. Assessment of body composition in children. Pediatr Exerc Sci 1989; 1:19-30.
- 175. Testolin CG, Gore R, Rivkim T, Horlick M, Arbo J, Wang Z, et al. Dual-energy Xray absorptiometry: analysis of pediatric fat estimate errors due to tissue hydration effects. J Appl Physiol 2000; 89:2365-72.
- 176. Laugier P. An overview of bone sonometry. International Congress Series 2004; 1274: 23- 32.
- Cepollaro C, Gonnelli S, Rottoli P, Montagnani A, Caffarelli C, Bruni D, et al. Bone ultrasonography in glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteoporos Int 2005; 16: 743-8.
- 178. Halaba ZP, Konstantynowicz J, Pluskiewicz W, Kaczmarski M, Piotrowska-Jastrzebska J. Comparison of phalangeal ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry in healthy male And female adolescents. Ultrasound in Med. & Biol 2005; 31: 1617-22.
- 179. Mussa A, Porta F, Baldassarre G,Tuli G, de Terlizzi F, Matarazzo P, et al Phalangeal quantitative ultrasound in 1,719 children and adolescents with bone disorders. Osteoporos Int 2011; versão online: DOI: 10.1007/s00198-011-1794-8.
- 180. Gluer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, et al. Association of five quantitative ultrasound devices, and boné densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a populationbased sample: the OPUS study. J Bone Miner Res 2004; 19:782-93.
- 181. Baroncelli GI. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. Pediatr Res 2008; 63: 220-8.
- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med 1997; 103:12S-19S.
- 183. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalisation in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. J Am Geriatr Soc 2000; 48:241-249.
- 184. Battistini N, Virgili F, Bedogni G, Gambella GR, Bini A. In vivo total body water assessment by total body electrical conductivity in rats suffering perturbations of water compartment equilibrium. Br J Nutr1993; 70:, 433-8.

8- ANEXO

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

(*) www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, 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.

VI - DATA DA REUNIÃO

Homologada na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de novembro de 2007.

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

FONE (019) 3521-8936 FAX (019) 3521-7187

9- APÊNDICES

Apendice 1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA POR DEFICIÊNCIA DA 21-HIDROXILASE, FORMA CLÁSSICA: COMPARAÇÃO DE MÉTODOS PARA A AVALIAÇÃO DAS MASSAS MAGRA, GORDA E ÓSSEA

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS:

Ezequiel Moreira Gonçalves (Educador Físico – aluno de doutorado) Prof. Dr. Gil Guerra Júnior – Depto. Pediatria – FCM – UNICAMP (orientador)

ENDEREÇO: Departamento de Pediatria – FCM – UNICAMP Caixa Postal 6111 – Cidade Universitária – Campinas – SP – CEP 13083-970 Fone/Fax: (19)35217322 - *e-mail*: gilguer@fcm.unicamp.br

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:			
Nome:			Registro do Hospital:
Endereço:			Data de nasc//
Bairro:		Cidade:	
UF:	CEP:	Fone:	

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu

R.G.:

______, responsável pelo paciente acima discriminado, voluntariamente concordo em participar de um projeto de pesquisa, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP, envolvendo pacientes com Hiperplasia Adrenal Congênita. O sigilo será mantido por meio da identificação das pacientes por um código.

PROCEDIMENTO:

É de meu conhecimento que este projeto será desenvolvido em caráter de pesquisa científica, no qual os pesquisadores envolvidos farão perguntas a respeito do nível de atividade física, dos antecedentes médicos e familiais, bem como levantamento dos dados clínicos e laboratoriais presentes no prontuário médico do paciente sob minha responsabilidade, além do que ele será submetido a uma avaliação clínica com medidas antropométricas e para a avaliação das massas magra, gorda e óssea. Estou ciente, de que serei submetido a uma série de avaliações não invasivas, sem a utilização de medicamentos. Todos os procedimentos não apresentam risco previsível ao paciente (excluir).

RISCO E DESCONFORTO:

Serão realizadas medidas de peso, altura e algumas circunferências (braço, cintura, quadril com uma fita métrica) e de dobras cutâneas, onde utilizando um compasso especifico (adipômetro) é colocado sobre a pele e é realizado um leve beliscão na pele para medir a gordura que está entre a pele e o músculo a dor é mínima e cada medida dura cerca de 5 segundos. Em relação à bioimpedância, o individuo deverá ficar deitado em uma maca e serão colocados adesivos na pele (2 na mão direita e 2 no pé direito) para a devida fixação dos eletrodos, uma pequena corrente elétrica, que não é sentida pelo avaliado, passa pelo seu corpo por alguns segundos, o teste todo dura cerca de 5 minutos. A densitometria quantitativa ultra-sônica, é um ultra-som nas falanges

proximais do 2° ao 5° dedo da mão não-dominante, onde é passado um gel especial e não há emissão de radiação. Na densitometria radiológica de dupla energia o paciente deverá ficar deitado e ficar parado por cerca de 15 minutos tempo que dura o exame, durante esse tempo um pequeno feixe de luz vai fotografar o corpo do avaliado de cima abaixo e transmitir esses dados para o computador. Não causa dor e a exposição à radiação é mínima. Este último exame já é realizado na avaliação rotineira do tratamento do paciente.

VANTAGENS:

O paciente obterá com a participação no estudo a vantagem de obter informações relacionadas à composição corporal e à massa óssea e, portanto, ao controle da doença(pelo que eu entendi precisa retirar essa parte pois estaria induzindo o pacientes a participar da pesquisa). Os resultados dos estudos deverão ser transmitidos durante o acompanhamento no Ambulatório de atendimento médico, e será orientada pela equipe médica como proceder para controlar melhor a doença. Estou ciente que não haverá qualquer tipo de ressarcimento financeiro pela participação na pesquisa.

SIGILO:

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados desse projeto de pesquisa, farão parte do prontuário médico do paciente e serão submetidos aos regulamentos do Hospital, referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será mencionado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais referentes ao estudo a qualquer momento. Tanto o médico responsável, Prof. Dr. Gil Guerra Júnior, fone (19)3521-7322, como o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM – UNICAMP, fone (19)3521-8936, estarão disponíveis para responder às minhas questões e preocupações.

RECUSA OU DESCONTÍNUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a participação da paciente sob minha responsabilidade esse projeto de pesquisa é voluntária e que posso recusar ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem comprometer os cuidados médicos que ela recebe atualmente ou receberá no futuro. Eu reconheço também que o Prof. Dr. Gil Guerra Júnior pode interromper a participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

Nome da participante: _____

Assinatura da participante:

Local e Data:

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei ao _____ o objetivo do

estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo. Eu me comprometo e fornecer uma cópia desse formulário de consentimento à participante.

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador:

Local e Data: