



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

CAROLINA MACEDO SAIDAH HANNA

**HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL VERSUS
PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA: UMA VISÃO
PANORÂMICA NA INFÂNCIA**

**Goiânia
2019**

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação [] Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Nome completo do autor: CAROLINA MACEDO SAIDAH HANNA

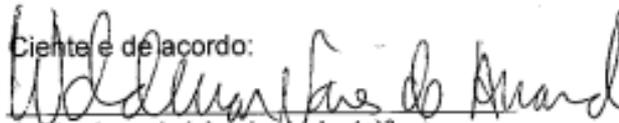
Título do trabalho: HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL VERSUS PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA: UMA VISÃO PANORÂMICA NA INFÂNCIA

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento [x] SIM [] NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:

Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 05/09/19

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.

CAROLINA MACEDO SAIDAH HANNA

**HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL VERSUS
PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA: UMA VISÃO
PANORÂMICA NA INFÂNCIA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Professor Livre-docente Dr. Waldemar Naves do Amaral.

**Goiânia
2019**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Hanna, CAROLINA Macedo Saidah
HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL VERSUS
PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA: UMA VISÃO PANORÂMICA
NA INFÂNCIA [manuscrito] / CAROLINA Macedo Saidah Hanna. -
2019.
xvi, 57 f.

Orientador: Prof. Waldemar Amaral.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, ,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2019.
Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui abreviaturas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Puberdade precoce; . 2. Hiperplasia congênita da suprarrenal;
3. Diagnóstico;. 4. Tratamento.. I. Amaral, Waldemar , orient. II. Título.

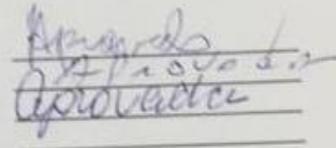
CDU 614

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado realizada por **Carolina Macedo Saidah Hanna**. Aos vinte e oito dias do mês de setembro de 2019, às 10:30 horas, reuniu-se no Auditório do Hospital e Maternidade Dona Iris a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "**HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL VERSUS PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA: UMA VISÃO PANORÂMICA NA INFÂNCIA**" como parte de requisitos necessários à obtenção do **titulo de Mestre**, área de concentração **DINÂMICA DO PROCESSO SAÚDE-DOENÇA**. O Presidente da Comissão julgadora, **Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral**, iniciando os trabalhos concedeu à palavra a candidata, para exposição em até 50 minutos do seu trabalho. A seguir, o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos Examinadores, os quais passaram a arguir a candidata durante o prazo máximo de 30 minutos, assegurando-se a mesma igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimada a arguição, que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata aprovada ou reprovada.

Banca Examinadora

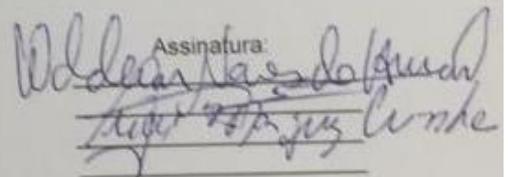
Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral – Presidente
Prof. Dr. Juarez Antônio de Sousa – Membro
Prof. Dr. André Marques Cunha – Membro
Prof. Dr. Rui Gilberto Ferreira – Suplente

Aprovado(a)/Reprovado(a)

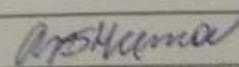

Aprovado

Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou a candidata **Carolina Macedo Saidah Hanna** () Habilitada () Não habilitada. Nada mais havendo a tratar, eu, **Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral**, lavrei a presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral – Presidente
Prof. Dr. Juarez Antônio de Sousa – Membro
Prof. Dr. André Marques Cunha – Membro
Prof. Dr. Rui Gilberto Ferreira – Suplente

Assinatura:


A banca examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:



Carolina Macedo Saidah Hanna

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA DA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Aluna: Carolina Macedo Saidah Hanna

Orientador: Professor Dr. Waldemar Naves do Amaral

Membros:

1. Professor Livre-docente Dr. Waldemar Naves do Amaral

2. Professor Dr. Juarez Antônio de Sousa

3. Dr. André Marques Cunha

Data: 31/08/2019

Aos meus pais, Francisca Ednólia Macedo Saidah e Kassem Saidah, que me deram a vida e ensinaram-me a vivê-la com dignidade.

Muito obrigada pelo apoio, compreensão, amor, e acima de tudo, por acreditarem na concretização de mais um ideal.

Dedico-lhes esta conquista com a mais profunda admiração e respeito.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que nos deu a graça de lutarmos para a conquista das nossas realizações. A Ele, cabe o louvor e a glória. A nós, cabe agradecer. Muito obrigada, Senhor.

Ao meu filho, Matheus Saidah Hanna e meu esposo, Luciano Mtanios Hanna, meu amor e gratidão, pela compreensão das minhas ausências e serem a fortaleza para o término deste trabalho. Amo vocês!

Ao orientador deste mestrado, Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral, que transmitiu seus conhecimentos e experiências profissionais, orientando-me nas teorias e práticas, expressei meu agradecimento e respeito diante do que me foi oferecido. Sua presença se fará constante pelo conhecimento que transmitiu e pela amizade que conquistou.

À colega, Patrícia Evangelista pela amizade, apoio fundamental e momentos de aprendizagem.

Aos meus irmãos: Tárík Kassem Saidah e Mohamed Kassem Saidah, colegas de profissão e sala de aula e aos meus familiares, obrigada pelo incentivo e motivação.

Às pacientes do ambulatório de ginecologia endócrina e todos os funcionários do Hospital e Maternidade Dona Íris, pela cooperação e prestatividade.

SUMÁRIO

APÊNDICE E ANEXOS	XI
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	XII
RESUMO	XIII
ABSTRACT	XV
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 PUBERDADE PRECOCE	3
2.2 HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL.....	4
3 OBJETIVOS.....	8
3.1 OBJETIVO GERAL	8
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
4 MÉTODOS	9
4.1. DESENHO DO ESTUDO	9
4.2 SELEÇÃO DOS SUJEITOS	9
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	9
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	10
4.5 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	10
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	10
4.7. ANÁLISE DOS DADOS	10

5 PUBLICAÇÕES	12
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
7 REFERÊNCIAS	47
ANEXOS.....	49

TABELAS E ANEXOS

Tabela 1 – Distribuição do perfil das pacientes atendidas no ambulatório de ginecologia para diagnóstico de puberdade precoce na Maternidade Dona Íris, Goiânia, 2019	37
Tabela 2 – Análise univariada da hiperplasia adrenal congênita em relação aos possíveis fatores de risco na Maternidade Dona Íris, Goiânia, 2019.....	38
Tabela 3 – Análise Univariada da puberdade precoce verdadeira em relação aos possíveis fatores de risco na Maternidade Dona Íris, Goiânia, 2019.....	39
Anexo 1 – Parecer da Plataforma Brasil	50
Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre Esclarecido	53
Anexo 3 – Questionário'	56

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
DHEA	Desidroepiandrosterona
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
HSCR	Hiperplasia Congênita da Suprarrenal
HCRNC	Hiperplasia Congênita da Suprarrenal Não Clássica
HCSR-T	Hiperplasia Congênita da Suprarrenal expressão tardia
HMDI	Hospital e Maternidade Dona Íris
PS	Perdedora de sal
RN	Recém-nascido
SPSS	Pacote estatístico para a ciência social
SV	Simplemente virilizante
TART	Testicular <i>adrenal rest tumors</i>
UFG	Universidade Federal de Goiás
21-OH	21- hidroxilase
17-OH	17- hidroxiprogesterona

Introdução: A puberdade precoce é o início do desenvolvimento sexual antes dos oito anos de idade nas meninas e antes dos nove anos de idade nos meninos. A Hiperplasia congênita da suprarrenal (HSCR) é uma doença familiar, autossômica recessiva, causada por uma deficiência hereditária de quaisquer das enzimas necessárias para a síntese de cortisol, sendo que mais de 90% dos casos devem-se a um déficit da 21- hidroxilase. **Objetivos:** Analisar a disfunção hormonal na infância com desenvolvimento de puberdade precoce. **Metodologia:** O primeiro artigo é um estudo de revisão integrativa da literatura, onde buscou-se fazer uma descrição sobre a hiperplasia congênita da suprarrenal, repercussões fetais, neonatais, puberais e na vida adulta. O segundo artigo trata-se de um estudo de caso-controle, aninhado em uma coorte, prospectiva e longitudinal, no Hospital e Maternidade Dona Íris (HMDI) de outubro de 2014 a abril de 2019, com crianças do sexo feminino portadoras de puberdade precoce. **Resultados:** Primeiro artigo: Trata-se de uma doença familiar, autossômica recessiva, causada por uma deficiência hereditária de enzimas relacionadas à síntese de cortisol. Segundo artigo: Foram atendidas 32 pacientes entre os anos 2014 a 2019, porém ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão restaram 22 pacientes. O perfil de puberdade precoce verdadeira foi de meninas entre 5-7 anos (70%), com início das queixas entre 5 e 7 anos (60%), e os primeiros sintomas foram pelos pubianos ou aumento das mamas ou somente uma das opções com (50%), estatura inicial entre 1,17-1,38m (60%), com estatura alvo entre 1,40 a 1,55m (60%), sendo que 80% atingiram a estatura alvo e a estatura final ficou entre 1,56 a 1,66m (70%), tempo de acompanhamento de 5-6 anos (80%). O perfil das pacientes com hiperplasia adrenal congênita foi de meninas entre 8-10 anos (58,3%), com início das queixas entre 5 e 7 anos (83,3%), e os primeiros sintomas foram pelos pubianos ou aumento das mamas ou somente uma das opções (50%), estatura inicial entre 1,17-1,38m em 83,3%, com estatura alvo entre 1,40 a 1,55m (66,7%), sendo que 50% atingiram a estatura alvo e 50% não atingiram. A estatura final ficou entre 1,33 a 1,55m (66,7%), tempo de acompanhamento de 5-6 anos (75%). Sem diferença significativa no teste de Fischer. **Conclusões:** Conclui-se no artigo 1: O diagnóstico precoce e tratamento adequados visam evitar a virilização dos genitais externos, prevenir desidratação por perda de sal, controlar o hiperandrogenismo sem afetar a velocidade de crescimento, preservar a função gonadal, fertilidade e estatura final do indivíduo. Conclui-se no artigo 2: Para puberdade precoce verdadeira o perfil foi meninas entre 5-7 anos com início das queixas entre 5 e 7 anos e os primeiros sintomas foram aumento dos pelos pubianos e aumento das mamas ou somente uma das opções. A estatura inicial ficou entre 1,17-1,38 com estatura alvo entre 1,40 a 1,55. Com o tratamento com análogo da GnRh (Goserrelina) atingiram a estatura alvo e a estatura final ficou entre 1,56 a 1,66, sendo acompanhadas entre 5-6 anos. Na hiperplasia adrenal congênita o perfil foi meninas entre 8-10 anos e início das queixas entre 5 e 7 anos os primeiros sintomas foram pelos pubianos e aumento das

mamas ou somente uma das opções. Estatura inicial entre 1,17-1,38m com estatura alvo entre 1,40 a 1,55m sendo que com o tratamento com dexametasona metade atingiu a estatura alvo e metade não atingiu. Estatura final ficou entre 1,33 a 1,55m e foram acompanhadas entre 5-6 anos. Utilizando o análogos do GnRh (Goserrelina) para a puberdade precoce verdadeira e a dexametasona para a hiperplasia congênita das suprarrenais não se observou diferença significativa na estatura final entre os dois grupos.

Palavras-chave: Puberdade precoce; Hiperplasia congênita da suprarrenal; Diagnóstico; Tratamento.

Introduction: Introduction: Early puberty is the onset of sexual development before age eight in girls and before age nine in boys. Congenital adrenal hyperplasia (HSCR) is a familial, autosomal recessive disease caused by a hereditary deficiency of any of the enzymes required for cortisol synthesis, with over 90% of cases due to a 21-hydroxylase deficit. . Objectives: To analyze hormonal dysfunction in childhood with development of precocious puberty. Methodology: The first article is an integrative literature review study, which sought to describe the congenital adrenal hyperplasia, fetal, neonatal, pubertal and adult repercussions. The second article is a case-control study, nested in a prospective and longitudinal cohort, at Dona Iris Hospital and Maternity (HMDI) from October 2014 to April 2019, with female children with early puberty. **Results:** First article: This is a familial, autosomal recessive disease caused by a hereditary deficiency of cortisol synthesis-related enzymes. Second article: 32 patients were treated between 2014 and 2019, but when applying the inclusion and exclusion criteria, 22 patients remained. The true precocious puberty profile was for girls aged 5-7 years (70%), with onset of complaints between 5 and 7 years (60%), and the first symptoms were pubic hair or breast enlargement or only one of the options with (50%), initial height between 1.17-1.38m (60%), with target height between 1.40 to 1.55m (60%), with 80% reaching the target height and final height between 1.56 to 1.66m (70%), follow-up time of 5-6 years (80%). The profile of patients with congenital adrenal hyperplasia was girls aged 8-10 years (58.3%), with onset of complaints between 5 and 7 years (83.3%), and the first symptoms were pubic hair or breast enlargement. or only one of the options (50%), initial height between 1.17-1.38m in 83.3%, with target height between 1.40 to 1.55m (66.7%), and 50% achieved target height and 50% did not reach. The final height was between 1.33 to 1.55m (66.7%), follow-up time of 5-6 years (75%). No significant difference in Fischer test. **Conclusion:** The article concludes: Early diagnosis and appropriate treatment aim to prevent virilization of the external genitals, prevent dehydration due to salt loss, control hyperandrogenism without affecting the growth rate, preserve the individual's gonadal function, fertility and final height. It concludes in article 2: For true precocious puberty the profile was girls between 5-7 years with onset of complaints between 5 and 7 years and the first symptoms were increased pubic hair and breast enlargement or just one of the options. Initial height ranged from 1.17 to 1.38 with target height from 1.40 to 1.55. With GnRh (Goserelin) analogue treatment they reached the target height and the final height was between 1.56 and 1.66, being followed between 5-6 years. In congenital adrenal hyperplasia the profile was girls between 8-10 years and onset of complaints between 5 and 7 years the first symptoms were pubic hair and breast enlargement or just one of the options. Initial height between 1.17-1.38m with target height between 1.40

and 1.55m and with treatment with dexamethasone half reached the target height and half did not reach. Final height was between 1.33 to 1.55m and were followed between 5-6 years. Using GnRh (Goserelin) analogues for true precocious puberty and dexamethasone for congenital adrenal hyperplasia, no significant difference in final height was observed between the two groups.

Keywords: Early Puberty; Congenital adrenal hyperplasia; Diagnosis; Treatment.

A puberdade precoce é o início do desenvolvimento antes dos 8 anos de idade nas meninas e antes dos 9 anos de idade nos meninos. Pacientes com alterações puberais isoladas como crescimento linear pré-puberal e nenhum sintoma neurológico preocupante geralmente têm um padrão benigno de desenvolvimento e devem ser monitorados no contexto clínico apropriado (KLEIN *et al.*, 2017).

Os indicadores de que os sinais de maturação sexual podem representar uma puberdade precoce verdadeira incluem desenvolvimento mamário progressivo ao longo de um período de observação de 4 a 6 meses ou aumento progressivo dos testículos, especialmente se acompanhados por crescimento linear rápido. E a terapia com um agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas pode ser indicada (KAPLOWITZ, BLOCH, 2016).

Na puberdade precoce as características sexuais secundárias são concordantes com o sexo do paciente (isossexual), já na puberdade precoce periférica pode levar ao padrão isossexual ou heterossexual (feminização de meninos ou virilização de meninas), além da progressão desordenada de alguns sintomas (MACEDO *et al.*, 2014).

A puberdade precoce periférica é provocada pelo excesso de estrógenos, anormalmente produzidos pelos ovários (de forma independente do eixo hipotálamo-hipofisário), ou por iatrogenia o que inclui a Hiperplasia Congênita da Suprarrenal (HSCR), que é uma doença familiar, autossômica recessiva, causada por uma deficiência hereditária de quaisquer das enzimas necessárias para a síntese de cortisol, sendo que mais de 90% dos casos devem-se a um déficit da 21- hidroxilase (RÊGO *et al.*, 2004; SILVA *et al.*, 2005, MATOS *et al.*, 2010).

Consoante à gravidade do déficit enzimático, reconhecem-se 2 formas clínicas de apresentação: forma clássica (severa), com virilização pré-natal da genitália externa de fetos femininos e virilização pós-natal em ambos os sexos, subdividida em perdedora de sal (PS) e simplesmente virilizante (SV); e a forma não clássica (leve) ou de expressão tardia (HCSR-

T), em que os indivíduos permanecem assintomáticos ou desenvolvem virilização durante a infância, adolescência e vida adulta (RAMOS *et al.*, 2007).

Apresenta um largo espectro clínico que varia de uma forma severa com virilização pré-natal da genitália externa de fetos do sexo feminino e virilização pós-natal em ambos os sexos, associada ou não à perda de sal, uma forma leve em que os indivíduos permanecem assintomáticos ou desenvolvem sinais de virilização durante a infância, adolescência ou vida adulta (BACHEGA *et al.*, 2001).

Nas formas mais graves de HCSR, formas clássicas, há déficit de cortisol e de aldosterona em 100% e 75% dos casos, respectivamente, e o seu diagnóstico é efetuado logo no período neonatal ou na pequena infância com insuficiência aguda da suprarrenal (WITCHEL, AZZIZ 2012).

A forma não clássica, menos severa, tem início mais tardio, fora do período neonatal (CORDINHÃ *et al.*, 2011) com sinais de hiperandrogenismo no final da infância, na adolescência ou no início da idade adulta, mas sem ambiguidade genital no recém-nascido. O diagnóstico precoce e tratamento adequados visam evitar a virilização dos genitais externos, prevenir desidratação por perda de sal, controlar o hiperandrogenismo sem afetar a velocidade de crescimento, preservar a função gonadal, fertilidade e estatura final do indivíduo (WHITE, SPEISER, 2000).

Com este estudo pretende-se analisar a disfunção hormonal na infância com desenvolvimento de puberdade precoce.

Diversos estudos recentes sugeriram que o início do desenvolvimento das mamas e/ou pelos pubianos pode estar ocorrendo mais cedo do que no passado. Embora haja uma chance de encontrar patologia em meninas com sinais de puberdade antes dos 8 anos de idade e em meninos antes dos 9 anos de idade, a grande maioria dessas crianças com sinais de puberdade aparente tem variações de crescimento normal e desenvolvimento físico e não exigem exames laboratoriais, radiografias da idade óssea ou intervenção (KAPLOWITZ, BLOCH, 2016).

2.1 PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA

A puberdade precoce pode ser definida como o desenvolvimento de características sexuais secundárias antes dos 8 anos de idade e é classificada em três tipos: central (GnRH dependente); periférica (GnRH independente) e puberdade incompleta (MATOS *et al.*, 2010). Além dessas duas formas distintas de precocidade sexual, três variantes do desenvolvimento puberal prematuro podem ocorrer: telarca precoce, pubarca precoce e menarca precoce. (SULTAN *et al.*, 2018).

A telarca precoce é considerada uma variante normal do crescimento e desenvolvimento, pois mostra remissão espontânea na maioria dos casos. No entanto, a progressão para a puberdade precoce é observada em até 13% dos casos (INAMDAR *et al.*, 2017).

A menarca precoce é caracterizada por sangramento vaginal antes dos 8 anos de idade, sem outros sinais puberais ou avanço da idade óssea. Tais episódios são mais frequentes durante o inverno e não apresentam um caráter cíclico. Os níveis de gonadotropina e estradiol estão na faixa pré-puberal normal. Uma história clínica detalhada, bem como o exame da genitália externa são essenciais para descartar possíveis lesões ou manipulações traumáticas genitais (BRITO *et al.*, 2008).

Já a pubarca precoce é caracterizada com o aumento de pelos sexuais em meninas com idade inferior a 8 anos e meninos com menos de 9 anos de idade (NEVILLE, WALKER, 2005).

Entre os pacientes com puberdade precoce verdadeira ou ativação completa do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, a maioria das meninas tem uma etiologia idiopática, enquanto é comumente devido à patologia identificável em exames de imagem em meninos. A história e o exame físico devem ser seguidos por medições de hormônio folículo estimulantes, hormônio luteinizante e testosterona (meninos) ou estradiol (meninas); teste de função tireoidiana; e radiografia de idade óssea. Ressonância magnética cerebral deve ser realizada em meninas menores de 6 anos, todos os meninos com puberdade precoce e crianças com sintomas neurológicos (KLEIN *et al.*, 2017).

O tratamento da puberdade precoce é realizado com agonistas de GnRH e o objetivo é bloquear a evolução puberal e ainda promover a regressão dos caracteres sexuais secundários, diminuir a velocidade de crescimento e a progressão da idade óssea (BRASIL, 2017).

É importante a caracterização do processo como central (puberdade precoce verdadeira) ou periférico (pseudo-puberdade precoce), pois a abordagem terapêutica difere (DAMIANI, 2001).

2.2 HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL

O controle da atividade do córtex da suprarrenal ocorre, primariamente, pela estimulação da hipófise pela CRH (Hormônio liberador de corticotrofina), segregada pelo hipotálamo. Por sua vez, a hipófise segrega a ACTH (Hormônio adrenocorticotrófico) que atua no córtex das suprarrenais estimulando a esteroidogênese, que compreende a síntese de mineralocorticoide, glicocorticoide e androgênios (BACHEGA *et al.*, 2001; REGO *et al.*, 2004, SILVA *et al.*, 2005, RAMOS *et al.*, 2007, CORDINHÃ *et al.*, 2011, VIEIRA *et al.*, 2011, AZEVEDO *et al.*, 2014). A regulação entre o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenais ocorre por um mecanismo de feedback negativo (SILVA *et al.*, 2005, RAMOS *et al.*, 2007).

A hiperplasia congênita da suprarrenal (HCSR), um erro inato do metabolismo do cortisol, transmitido geneticamente de forma autossômica recessiva (BACHEGA *et al.*, 2001, REGO *et al.*, 2004, SILVA *et al.*, 2005, RAMOS *et al.*, 2007, CORDINHÃ *et al.*, 2011, VIEIRA *et al.*, 2011, AZEVEDO *et al.*, 2014), ocorre quando existe deficiência de uma das cinco enzimas envolvidas na biossíntese do cortisol, principal glicocorticoide humano produzido na zona fasciculada, a partir do colesterol (SILVA *et al.*, 2005, RAMOS *et al.*, 2007).

Mais de 90% dos casos devem-se a um déficit da enzima 21-hidroxilase e os restantes a déficits raros, tais como :11- B- hidroxilase, 17-hidroxilase, 3-B- desidrogenase hidroesteroide e de proteína StAR (enzima de clivagem de cadeia lateral do colesterol) (REGO *et al.*, 2004).

Os seres humanos têm 2 genes CYP21A, codificadores para a enzima 21-hidroxilase: um pseudogene não funcional (CYP21P ou CYP21A1) e um gene ativo (CYP21 ou CYP21A2), ambos localizados no braço curto do cromossomo 6 (REGO *et al.*, 2004, WITCHEL, AZZIZ, 2012). A mutação em causa é que vai condicionar a percentagem de atividade enzimática da 21-OH que, por sua vez, determina a gravidade da doença. Os indivíduos com HSRC-21OH apresentam, geralmente, mutações diferentes em cada um dos alelos (heterozigotos compostos) e com menor frequência são homozigotos para uma mesma mutação (BACHEGA *et al.*, 2001). Em um heterozigoto composto a forma clínica é conferida pelo alelo com menor comprometimento da atividade enzimática.

Uma vez que a secreção de cortisol está diminuída, os níveis de ACTH aumentam e estimulam a secreção de hormônios da suprarrenal, levando à hiperplasia do seu córtex (BACHEGA *et al.*, 2001, REGO *et al.*, 2004, SILVA *et al.*, 2005, RAMOS *et al.*, 2007, CORDINHÃ *et al.*, 2011, VIEIRA *et al.*, 2011, AZEVEDO *et al.*, 2014) e acúmulo dos precursores 17-hidroxiprogesterona e progesterona (BACHEGA *et al.*, 2001, REGO *et al.*, 2004, SILVA *et al.*, 2005, CORDINHÃ *et al.*, 2011, SARAPOGLOU, LERENTZ 2012), que são substratos para a 21 hidroxilação, desviando-os para a via da síntese de androgênios, elevando a níveis de androstenediona, testosterona, dihidrotestosterona e estrogênios aromatizados periféricamente (RAMOS *et al.*, 2007, WITCHEL, AZZIZ 2012, AZEVEDO *et al.*, 2014).

A enzima 21-hidroxilase (21-OH), pertencente ao grupo de enzimas do citocromo P450 é responsável pela conversão da progesterona em desoxicorticosterona e pela conversão de 17-hidroxiprogesterona em 11-desoxicortisol (AGHA 2012, AZEVEDO *et al.*, 2014, OLPIN, WITT 2014, PEZZUTI *et al.*, 2014).

Na ausência de cortisol a organogênese da medula da suprarrenal é severamente alterada, com o conseqüente déficit de catecolaminas, principalmente adrenalina (PEZZUTI *et al.*, 2014, GOMES *et al.*, 2013).

O hiperandrogenismo e a deficiência de adrenalina podem causar ou agravar o hiperinsulinismo e a hiperleptinemia, que contribuem para os vários distúrbios metabólicos observados na deficiência de 21-OH (RAMOS *et al.*, 2007, ESCOBAR–MORREALE, SANCHÓN, SAN MILLÁN, 2008).

A produção de aldosterona poderá estar mais ou menos comprometida, dependendo do grau de deficiência da 21- hidroxilase, resultando assim num espectro clínico de gravidade variável (CORDINHÃ *et al.*, 2011)

A hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21- hidroxilase é a mais comum causa de HSCR (SILVA *et al.*, 2005).

Consoante à gravidade do déficit enzimático reconhecem-se 2 formas clínicas de apresentação: forma clássica (severa), com virilização pré-natal da genitália externa de fetos femininos e virilização pós-natal em ambos os sexos, subdividida em perdedora de sal (PS) e simplesmente virilizante (SV); e a forma não clássica (leve) ou de expressão tardia (HCSR-T) (RAMOS *et al.*, 2007), em que os indivíduos permanecem assintomáticos ou desenvolvem virilização durante a infância, adolescência e vida adulta.

Nas formas mais graves de HCSR, formas clássicas, há déficit de cortisol e de aldosterona em 100% e 75% dos casos, respetivamente, e o seu diagnóstico é efetuado logo no período neonatal ou na pequena infância com insuficiência aguda da suprarrenal (WITCHEL, AZZIZ 2012).

A forma não clássica, menos severa, tem início mais tardio, fora do período neonatal (CORDINHÃ *et al.*, 2011) com sinais de hiperandrogenismo no final da infância, na adolescência ou no início da idade adulta, mas sem ambigüidade genital no RN.

A sua apresentação clínica é muito variável, desde a ausência completa de sintomas até a evidência de um ou vários sinais de excesso de androgênios, como: pubarca precoce, idade óssea avançada, hirsutismo, acne, oligomenorreia ou infertilidade. Não existem alterações hidroeletrólíticas uma vez que não há déficits das linhas glicocorticoide e mineralocorticoide (WITCHEL, AZZIZ 2012).

O tratamento deve ser dirigido a suprir as deficiências glicocorticoide e mineralocorticoide, e remediar os sinais e sintomas da hiperandrogenemia, o medicamento de uso é a dexametasona (BRASIL, 2010).

O diagnóstico precoce e tratamento adequados visam controlar o hiperandrogenismo sem afetar a velocidade de crescimento, preservar a função gonadal, fertilidade e estatura final do indivíduo.

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a disfunção hormonal na infância com desenvolvimento de puberdade precoce.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Fazer um artigo de revisão integrativa sobre a hiperplasia da suprarrenal congênita, repercussões fetais, neonatais, puberais e na vida adulta;
2. Fazer um artigo original para avaliar as pacientes com diagnóstico de puberdade precoce.
 - 2.1. Estabelecer o perfil clínico-epidemiológico de meninas portadoras de puberdade precoce verdadeira;
 - 2.1. Estabelecer o perfil clínico-epidemiológico de meninas portadoras de hiperplasia congênita suprarrenal;
 - 2.3. Verificar se há diferença no alcance do objetivo final da terapêutica da puberdade precoce, considerando a estatura final entre os dois grupos (puberdade precoce verdadeira e hiperplasia congênita suprarrenal).

4.1. DESENHO DO ESTUDO

O primeiro artigo é um estudo de revisão integrativa da literatura, onde buscou-se fazer uma descrição sobre a hiperplasia da suprarrenal congênita, repercussões fetais, neonatais, puberais e na vida adulta. O método consiste na construção de uma análise ampla da literatura. A pesquisa foi realizada na base eletrônica de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) que contempla artigos das bases de dados LILACS, MEDLINE, COCHRANE e Pubmed.

O segundo artigo trata-se de um estudo caso-controle aninhado em uma coorte, prospectivo e longitudinal, realizado no ambulatório de endocrinologia ginecológica do Hospital e Maternidade Dona Íris (HMDI) de outubro de 2014 a abril de 2019, com crianças do sexo feminino portadoras de puberdade precoce.

4.2 SELEÇÃO DOS SUJEITOS

Meninas atendidas no ambulatório de endocrinologia do Hospital e Maternidade Dona Íris em Goiânia no período de outubro de 2014 a abril de 2019. Para o cálculo amostral foram utilizados os dados da literatura onde estima-se uma incidência de 1:14.500 por nascidos vivos. A partir destes dados o cálculo do N foi de 20 sujeitos para a pesquisa com erro amostral de 5% e nível de confiança de 95%.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: meninas com diagnóstico de puberdade precoce em especial com a etiologia da hiperplasia congênita da suprarrenal atendidas no ambulatório do Hospital e Maternidade Dona Íris com o termo de livre consentimento preenchido adequadamente pelos pais (ANEXO 2).

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes com outros diagnósticos tais como síndrome dos ovários policísticos e que não foram autorizadas pelos pais a participarem da pesquisa.

4.5 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Para o levantamento dos dados foram utilizados os dados dos prontuários das pacientes.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa passou pela aprovação do Comitê de Ética indicado pela Plataforma Brasil e com o CAAE 81859318.5.0000.8058 (ANEXO 1).

4.7. ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram digitados e arquivados em Excel, para posterior análise estatística utilizando o programa Statistical Package for Social Science (SPSS) do Windows (versão 21.0). As variáveis categóricas foram apresentadas como valor absoluto (f) e valor percentual (%). Foi aplicada a análise univariada através da análise de regressão logística binária, a fim de verificar as possíveis variáveis de risco para Hiperplasia Adrenal Congênita.

Para o teste foi considerado nível de 95% de confiança, ou seja, $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Primeiro Artigo – **HIPERPLASIA DA SUPRARRENAL CONGÊNITA: REPERCUSSÕES FETAIS, NEONATAIS, PUBERAIS E NA VIDA ADULTA**

Autores: Carolina Macedo Saidah Hanna, Waldemar Naves do Amaral

Revista Femina / Submetido

Segundo Artigo – **HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL VERSUS PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA: UMA VISÃO PANORÂMICA NA INFÂNCIA**

Autores: Carolina Macedo Saidah Hanna, Waldemar Naves do Amaral

Revista RBGO/ A ser submetido

**HIPERPLASIA DA SUPRARRENAL CONGÊNITA:
REPERCUSSÕES FETAIS, NEONATAIS, PUBERAIS E NA VIDA ADULTA**

**CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA: FETAL, NEONATAL,
PUBERTAL AND ADULT REPERCUSSIONS**

Carolina Macedo Saidah Hanna¹

Waldemar Naves do Amaral^{2*}

1. Médica, Ginecologista e mestranda em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás (UFG).
2. Médico, Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

* Endereço para Correspondência: Waldemar Naves do Amaral - Alameda Emílio Póvoa, N. 151, Vila Redenção, CEP: 74845-250, Goiânia – GO.
E-mail: centrodeestudoshmdi@gmail.com

Conflitos de interesse: Não há.

RESUMO

O objetivo deste estudo é através de uma revisão analisar as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento em cada fase da vida da Hiperplasia da Suprarrenal Congênita. Trata-se de uma doença familiar, autossômica recessiva, causada por uma deficiência hereditária de quaisquer das enzimas relacionadas à síntese de cortisol. Mais de 90% dos casos de (HCSR) ocorrem devido à deficiência da enzima 21- hidroxilase (21-OH) por mutações no Gene CYP21, levando à diminuição na concentração sérica de cortisol e aldosterona e aumento de 17 hidroxiprogesterona (17-OHP) e andrógenos. A HSRC por deficiência da 21-OH pode apresentar duas formas clínicas: 1- clássica: subdividida em perdedora de sal e virilizante simples, 2- não clássica. E que a partir da suspeita clínica, o diagnóstico da forma clássica é obtido pelas concentrações séricas basais elevadas de 17-OHP e androstenediona e nas formas perdedoras de sal, há hiponatremia, hipercalemia e atividade de renina plasmática aumentada.

Palavras-chave: Hiperplasia da suprarrenal; Congênita; Repercussões.

ABSTRACT

The purpose of this study is to review the clinical manifestations, diagnosis and treatment in each phase of life of Congenital Adrenal Hyperplasia. It is a familial, autosomal recessive disease caused by a hereditary deficiency of any of the enzymes related to cortisol synthesis. More than 90% of HCSR cases occur due to deficiency of the 21-hydroxylase enzyme (21-OH) by mutations in CYP21 gene, leading to a decrease in serum cortisol and aldosterone concentration and an increase in 17-OH progesterone (17-OHP) and androgens. The HSRC for 21-OH deficiency may present two clinical forms: 1 - classical: subdivided into salt-loser and simple, non-classical 2- virilizing. And from clinical suspicion, diagnosis of the classical form is obtained by elevated serum concentrations of 17-OHP and androstenedione and in salt-losing forms, there is hyponatremia, hyperkalemia, and increased plasma renin activity.

Keywords:

Adrenal Hyperplasia.

Congenital.

Repercussions.

1 INTRODUÇÃO

O controle da atividade do córtex da suprarrenal ocorre, primariamente, pela estimulação da hipófise pela CRH (Hormônio liberador de corticotrofina), segregada pelo hipotálamo. Por sua vez, a hipófise segrega a ACTH (Hormônio adrenocorticotrófico) que atua no córtex das suprarrenais estimulando a esteroidogênese que compreende a síntese de mineralocorticoide, glicocorticoide e androgênios^{1,7}(B,B). A regulação entre o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenais ocorre por um mecanismo de feedback negativo^{4,6}(B,D).

A hiperplasia congênita da suprarrenal (HCSR), um erro inato do metabolismo do cortisol, transmitido geneticamente de forma autossômica recessiva¹⁻⁷(B,C,C,B,A,D,B), ocorre quando existe deficiência de uma das cinco enzimas envolvidas na biossíntese do cortisol, principal glicocorticoide humano^{4,6}(B,D), produzido na zona fasciculada, a partir do colesterol.

Mais de 90% dos casos devem-se a um déficit da enzima 21-hidroxilase e os restantes a déficits raros, tais como: 11-B-hidroxilase, 17-hidroxilase, 3-B-desidrogenase hidroesteroide e de proteína StAR (enzima de clivagem de cadeia lateral do colesterol)¹(B).

Os seres humanos têm 2 genes CYP21A, codificadores para a enzima 21-hidroxilase: um pseudogene não funcional (CYP21P ou CYP21A1) e um gene ativo (CYP21 ou CYP21A2), ambos localizados no braço curto do cromossomo 6^{1,8}(B,B). A mutação em causa é que vai condicionar a percentagem de atividade enzimática da 21-OH que, por sua vez, determina a gravidade da doença²⁶(A). Os indivíduos com HSRC-21OH apresentam, geralmente, mutações diferentes em cada um dos alelos (heterozigotos compostos) e com menor frequência são homozigotos para uma mesma mutação²(C). Em um heterozigoto composto a forma clínica é conferida pelo alelo com menor comprometimento da atividade enzimática.

Uma vez que a secreção de cortisol está diminuída, os níveis de ACTH aumentam e estimulam a secreção de hormônios da suprarrenal, levando à hiperplasia do seu córtex^{1,7}(B,B) e acúmulo dos precursores 17-hidroxiprogesterona e progesterona^{1-4,11}(B,C,C,B,B), que são substratos para a 21-hidroxilação, desviando-os para a via da síntese de androgênios,

elevando a níveis de androstenediona, testosterona, dihidrotestosterona e estrogênios aromatizados periféricamente⁶⁻⁸(D,B) (Figura 1)⁸(B).

A enzima 21-hidroxilase (21-OH), pertencente ao grupo de enzimas do citocromo P450, é responsável pela conversão da progesterona em desoxicorticosterona e pela conversão de 17-hidroxiprogesterona em 11-desoxicortisol ^{7,12,13,18}(B,C,C,A).

Na ausência de cortisol a organogênese da medula da suprarrenal é severamente alterada, com o conseqüente déficit de catecolaminas, principalmente adrenalina.^{13,23}(C,B).

O hiperandrogenismo e a deficiência de adrenalina podem causar ou agravar o hiperinsulinismo e a hiperleptinemia, que contribuem para os vários distúrbios metabólicos observados na deficiência de 21-OH^{6,9}(D,C).

A produção de aldosterona poderá estar mais ou menos comprometida, dependendo do grau de deficiência da 21- hidroxilase, resultando assim num espectro clínico de gravidade variável³(C).

2 MÉTODOS

A busca bibliográfica foi realizada entre os dias 4 e 8 de junho de 2018 nas bases de dados da Pubmed, Scielo e Medline. Foram utilizadas como estratégias de busca as palavras-chave Hiperplasia da Suprarrenal. Congênita. Repercussões. Para avaliação do nível de evidência e grau de recomendação dos estudos foi utilizada a do Centro de Medicina Baseada em Evidências Oxford.

3 REPERCUSSÕES FETAIS, NEONATAIS, PUBERAIS E NA VIDA ADULTA

3.1 Manifestações Clínicas

A hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21- hidroxilase é a mais comum causa de HSCR⁴(B).

Consoante à gravidade do déficit enzimático, reconhecem-se 2 formas clínicas de apresentação: forma clássica (severa), com virilização pré-natal da genitália externa de fetos femininos e virilização pós-natal em ambos os sexos, subdividida em perdedora de sal (PS) e simplesmente

virilizante (SV); e a forma não clássica (leve) ou de expressão tardia (HCSR-T)⁶(D), em que os indivíduos permanecem assintomáticos ou desenvolvem virilização durante a infância, adolescência e vida adulta.

Nas formas mais graves de HCSR, formas clássicas, há déficit de cortisol e de aldosterona em 100% e 75% dos casos, respetivamente, e o seu diagnóstico é efetuado logo no período neonatal ou na pequena infância com insuficiência aguda da suprarrenal⁸(B).

A prevalência global de HCSR clássica é de 1:10.000 a 1:18.000 nascimentos (varia de 1:280 nos esquimós Yupic até 1:28.000 na China)⁸(B). A incidência é semelhante em homens e mulheres, contudo, nos doentes do sexo masculino o diagnóstico raramente é realizado ao nascimento.

Nas formas mais leves, formas não clássicas, a atividade enzimática está diminuída, contudo, é suficiente para manter uma produção de glicocorticoide e mineralocorticoide adequadas, ainda que se verifique um aumento de produção de androgênios, o que lhes confere um início mais tardio com sinais de hiperandrogenismo ou podem mesmo ser assintomáticas. A sua prevalência global é de cerca de 1:1.000⁸(B).

Cerca de 75% dos pacientes com a forma clássica têm uma produção inadequada de aldosterona e cortisol (formas com perda de sal), que conduz a dificuldade de manutenção do balanço eletrolítico do organismo. Esta deficiência de mineralocorticoide manifesta-se habitualmente como uma crise perdedora de sal, ameaça importante à sobrevivência, surgindo uma insuficiência adrenal aguda^{1,3}(B,C) entre a primeira e a terceira semanas de vida, embora a hipercaliemia isolada possa já estar presente entre o terceiro e o quinto dias e a hiponatremia entre o quarto e o sétimo dias de vida.

Clinicamente caracteriza-se por um quadro de letargia, choro fraco, náuseas, vômitos, anorexia, dificuldades alimentares, má evolução ponderal e desidratação, podendo ocorrer hipotermia, arritmias, hipotensão evoluindo para o choque. Analiticamente caracteriza-se por hiponatremia, hipercaliemia, hipoglicemia e acidose metabólica^{1,3}(B,C) além da atividade da renina plasmática aumentada ^{4,6}(B,D). O grau de perda de sal não se correlaciona com o grau de virilização⁶(D).

O diagnóstico diferencial faz-se essencialmente com estenose hipertrófica do piloro, sepses, gastroenterite, obstrução das vias urinárias, acidose tubularrenal, intolerância à lactose, hipoplasia congênita das suprarrenais^{1,4}(B,B).

A crise adrenal também pode ocorrer na forma virilizante simples, em que existe um menor compromisso da atividade enzimática, nomeadamente da produção de aldosterona³(C). Esta situação poderá ocorrer em situações de stress (infecção, febre, diminuição da ingestão de sal).

Além da deficiente produção de cortisol, existe aumento na produção de androgênios a partir do terceiro mês de gestação, o que provoca no sexo feminino ambiguidade genital em graus variados, desde uma discreta clitoromegalia até uma genitália externa totalmente virilizada, podendo ser indistinguível de uma do sexo masculino, a não ser pela palpação de gônadas. O desenvolvimento de ovários e úteros ocorre normalmente.

Quando não há tratamento adequado, leva à virilização pós-natal progressiva, em ambos os sexos, com sinais e sintomas de evidente pseudo-puberdade precoce^{6,9}(D,C) .

No sexo feminino há um crescimento rápido, aumento do clitóris, aparecimento de pilificação pubiana e acne. Apesar do crescimento excessivo inicial há fusão epifisária precoce, com marcada redução da estatura final. O tratamento inadequado pós-puberdade acompanha-se de excesso de andrógenos, podendo provocar infertilidade e amenorreia^{4,9}(B,C). A forma SV tem sido associada à síndrome de ovários policísticos⁶(C) .

No sexo masculino, a genitália é normal nos recém-nascidos, mas devido às altas concentrações de androgênios provoca, a partir do segundo ano, aceleração do crescimento, avanço da idade óssea, aparecimento precoce de pubarca e aumento do pênis sem correspondente aumento dos testículos. Pode ocorrer acne, engrossamento da voz, hipertrofia muscular e fusão epifisária precoce levando a baixa estatura final.

Em ambos os sexos o diagnóstico tardio e o tratamento inadequado, podem levar a uma maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, com

desencadeamento de uma puberdade precoce verdadeira que pode antecipar a fusão epifisária e agravar ainda mais a baixa estatura^{4,9}(B,C).

A forma não clássica, menos severa, tem início mais tardio, fora do período neonatal³(C). Com sinais de hiperandrogenismo no final da infância, na adolescência ou no início da idade adulta, mas sem ambiguidade genital no recém-nascido.

A sua apresentação clínica é muito variável, desde a ausência completa de sintomas até a evidência de um ou vários sinais de excesso de androgênios, como: pubarca precoce, idade óssea avançada, hirsutismo, acne, oligomenorreia ou infertilidade⁸(B). Não existem alterações hidroeletrólíticas uma vez que não há déficits das linhas glicocorticoide e mineralocorticoide⁸(B).

Nas crianças, podem ocorrer sinais de hiperandrogenismo como pubarca precoce, acne e crescimento acelerado com elevada estatura na infância, com idade óssea avançada (+ 2,0 desvios-padrão para idade e sexo) com encerramento precoce das epífises, o que vai condicionar baixa estatura na idade adulta⁸(B). Não se verifica ambiguidade sexual.

Nas mulheres, as manifestações clínicas variam de acordo com a idade. Na infância podem ocorrer as manifestações clínicas anteriormente referidas para as crianças. Na adolescência e idade adulta, de acordo com alguns estudos, podem ocorrer hirsutismo (59%), oligomenorreia (54%), acne (33%), infertilidade (13%), clitoromegalia (10%), alopecia (8%) ou amenorreia primária (4%)⁸(B).

O risco de abortamento espontâneo parece ser maior nas mulheres com HCSRNC (26%) do que nas mulheres sem esta patologia⁸(B). Cerca de 50% das mulheres com HCSRNC necessitam de terapêutica glicocorticoide para engravidar.

É muitas vezes difícil fazer o diagnóstico diferencial com a síndrome do ovário policístico, uma vez que a clínica pode ser similar⁸(B). Estima-se que a frequência de HCSR-T entre mulheres com síndrome de ovário policístico seja de 1% a 3%⁶(D).

Nos doentes do sexo masculino os órgãos genitais são normais; pode ocorrer puberdade precoce e acne e verifica-se um crescimento somático muito rápido com maturação precoce do esqueleto, o que pode

condicionar baixa estatura final⁸(B). A maioria dos homens acometidos tem função testicular e fertilidade normais, podendo na pequena percentagem apresentar testicular adrenal rest tumors (TART) ou oligospermia com infertilidade associada⁸(B).

O diagnóstico diferencial pode ser feito com puberdade precoce verdadeira e tumor adrenal de forma virilizante ⁴(B).

3.2. Diagnóstico e tratamento da HSRC no pré-natal

O diagnóstico pode ser realizado através do estudo genético a partir de tecido das vilosidades coriônicas realizado por biópsia entre a 9^a e 11^a semanas de gestação ou de células do líquido amniótico através da amniocentese entre a 15^a e 18^a semanas. Pode ainda ser efetuado através do doseamento de 17-OHP no líquido amniótico colhido por amniocentese, entretanto, não pode ser usado em mães que estejam medicadas com dexametasona por esta suprimir o córtex adrenal do feto, a não ser que este tratamento seja interrompido cerca de 5-7 dias antes do procedimento⁸(B). O risco de abortamento com esses procedimentos é em torno de 0,5% a 1%⁶(D).

Visto tratar-se de uma doença autossômica recessiva, é indicado o aconselhamento genético quando o casal já teve um filho com HCSR ou quando um dos progenitores apresenta a doença na sua forma clássica ou não clássica. No caso de o casal já ter tido um filho com HCSR, a probabilidade de outros filhos serem afetados é de 25% (1/4) e a probabilidade de um filho do sexo feminino com HCSR é 12,5% (1/8)^{2,4,8}(C,B,B).

O tratamento consiste na administração à grávida de dexametasona, devido à sua baixa ligação a transcortina, transferência placentária eficiente e meia vida mais longa, assegurando maior supressão do ACTH^{1-4,6,15}(B,C,C,B,D,B). A dose indicada é de 20 µg/kg/dia (de acordo com o peso pré-gestacional), até no máximo de 1,5 mg/dia dividida em 3 doses, iniciando-se antes da 8^a semana de gestação^{2,6,8}(C,D,B).

A terapêutica deve ser interrompida quando o feto é do sexo masculino ou quando o diagnóstico pré-natal exclui a forma clássica da doença⁸(B).

O diagnóstico e tratamento têm por finalidade evitar ambiguidade genital nos fetos do sexo feminino e a pseudopuberdade precoce no sexo masculino, bem como os óbitos nos casos da forma PS. Devem ser feitos com consentimento informado^{1,4}(B,B).

A eficácia do tratamento é alcançada em 80-85% dos casos^{1,6,8}(B,D,B) e as falhas são atribuídas a um início tardio do tratamento, uso irregular ou a dose insuficiente de dexametasona. Esta terapêutica pode apresentar efeitos adversos para o feto, tais como as malformações congênitas (hipertrofia dos septos cardíacos ou fendas a nível orofacial)⁸(B), morte fetal tardia, restrição de crescimento intrauterino, agenesia do corpo caloso, entre outras³(C). Cerca de 10% das grávidas submetidas a esta terapêutica, apresenta uma incidência variável de efeitos colaterais maternos como a Síndrome de *Cushing* iatrogênica, ganho excessivo de peso, hipertensão arterial ou diabetes gestacional^{2,4,6,8,9}(C,B,D,B,C).

3.3. Diagnóstico e tratamento a HSRC no período neonatal

O rastreio hormonal através do doseamento de 17-OHP não permite detectar a forma clássica nas primeiras 24 hs após o nascimento, uma vez que a 17- OHP está elevada em todas as crianças, portanto deve ser realizado entre as 48-72 horas de vida^{6,8}(D,B). A prematuridade, o baixo peso e as patologias neonatais estão associados a falsos positivos e as formas mais leves de HCSR associam-se a falsos negativos como é o caso das formas não clássicas⁸(B). A Sociedade Europeia de Endocrinologia recomenda a realização de rastreio neonatal em todos os recém-nascidos⁸(B), o que iria permitir diagnosticar a forma perdedora de sal que é potencialmente letal, especialmente nos de sexo masculino, uma vez que não apresentam ambiguidade genital e diagnosticar pseudopuberdade precoce e tratá-las antecipadamente. Quando se obtém um rastreio positivo (17-OHP > 0,82 ng/ml) é iniciada terapêutica e o RN é enviado para observação por uma unidade de endocrinologia pediátrica, tendo indicação, nos casos de HCSRNC, de fazer teste de estimulação com ACTH e estudo de outros hormônios, cortisol, desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol, 17OH-pregnenolona, DHEA e androstenediona⁸(B).

O diagnóstico diferencial da forma clássica com e sem perda de sal é difícil neste período. Frente a um recém-nascido com diagnóstico de HCSR, a conduta é introduzir glicocorticoide, acompanhar semanalmente os níveis de sódio e potássio e aguardar as dosagens da atividade plasmática da renina. Se houver alteração dos eletrólitos ou níveis elevados de renina (>10 ng/ml/h) é necessário introduzir mineralocorticoide.

A forma perdedora de sal, pode manifestar-se desde formas mais graves com quadro de desidratação hiponatrêmica, hipercalemia, vômitos, cidose metabólica, choque hipovolêmico e morte, se não for instituído tratamento adequado, até quadros mais discretos, onde se observa baixa progressão ponderal e alterações eletrolíticas, com atividade da renina plasmática aumentada. A terapêutica da crise consiste na hidratação com reposição de sódio e na administração de hidrocortisona na dose inicial de 50 mg/m²IV, seguida da aplicação de 25 a 50 mg/m² nas 24 hs subsequentes^{2, 4}(C,B).

O tratamento é mantido com acetato de cortisona 18-20 mg/m²/dia, dividido em 3 tomadas² (C). Nas crianças com a forma PS, deve-se introduzir um mineralocorticoide, o de escolha é a 9 α-fluorhidrocortisona, na dose entre 150 a 250 µg VO, administrada em dose única pela manhã e esses pacientes necessitam da suplementação com cloreto de sódio, 1 a 3 g/dia até os 6-12 meses de vida, após esta época, não é necessário, devendo os pais serem orientados a usar livremente o sal, de acordo com o seu desejo^{2, 4, 6}(C,B,D).

As crianças devem ser acompanhadas semanalmente durante o primeiro mês de vida e, a seguir, a cada 2 a 3 semanas para adequação da dose de mineralocorticoide, já que a sensibilidade renal a ele aumenta subitamente, podendo acarretar retenção hídrica, edema e até insuficiência cardíaca. O exame clínico deve avaliar peso, altura e pressão arterial²⁰(D).

3.4. Tratamento da HSRC no período da infância

Na forma clássica, os glicocorticoides são administrados em doses suficientes para suprimir parcialmente a secreção de androgênios pela suprarrenal, sem supressão total do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e

os mineralocorticoides são administrados para normalizar os desequilíbrios hidroeletrólíticos e normalizar a atividade da renina plasmática⁶(D).

A hidrocortisona é o glicocorticoide de escolha durante a infância, porque exibe menor efeito supressivo sobre o crescimento, na dose de 10-20 mg/m²/dia dividido em três tomadas diárias⁶(D). Esta dose excede o nível fisiológico de secreção de cortisol, que é de 6-7mg/m²/dia nas crianças e adolescentes.

Em situações de stress ligeiro a moderado (febre) a dose de manutenção deve ser aumentada ou triplicada^{3,6}(C,D).

Glicocorticoides de maior duração de ação, como a prednisona e a dexametasona podem ser usados após a puberdade, pois há risco de inibição de crescimento da estatura final^{2,4,6}(C,B,D).

O objetivo do tratamento é administrar a menor dose de glicocorticoide que permita supressão adequada dos androgênios da suprarrenal e mantenha um crescimento e desenvolvimento puberal normais⁶(D).

Nos pacientes perdedores de sal é recomendada a reposição com mineralocorticoide, normalmente com a administração de flurocortisona na dose entre 100 µg-200 µg/dia⁶(D), ajustada de modo a manter a atividade da renina plasmática no valor intermediário normal, permitindo diminuir as necessidades de glicocorticoides²⁻⁶(C,C,B,A,D). A dose do mineralocorticoide não depende do volume corporal, sendo necessária, normalmente, a administração de doses superiores na infância precoce.

A avaliação terapêutica é efetuada pela monitorização dos níveis séricos de ACTH, 17-OHP (1-10ng/ml), DHEA, androstenediona e atividade da renina plasmática³(C). Deve-se avaliar também a evolução da maturação esquelética com determinação anual da idade óssea⁴(B).

Quanto à correção cirúrgica da ambiguidade genital através da clitoroplastia e introitoplastia deve ser realizada precocemente⁴(B), geralmente nos primeiros 12 a 18 meses de vida, com o objetivo de reduzir problemas psicossociais, permitindo uma vida sexual normal⁶ (D), uma vez que não existem alterações ao nível dos órgãos internos.

As crianças com HCSRNC podem beneficiar da terapêutica com hidrocortisona oral em baixas doses até que se complete o crescimento,

caso apresentem sinais e sintomas e o objetivo é reduzir o hiperandrogenismo^{4,6}(B,D). Se as crianças são assintomáticas não há indicação para o tratamento. A monitorização do tratamento deve-se basear principalmente nas concentrações séricas de androstenediona e não nas de 17OHP⁴(B).

3.5. Diagnóstico e tratamento da HSRC em idade pós-puberal

O diagnóstico clínico deverá ser suportado por dosagens hormonais. Os indivíduos que apresentam aumento acentuado de 17-OHP < 2,0 ng/ml são praticamente excluídos do diagnóstico de HSRC. Já aqueles que apresentam o valor acima de 5,0ng/ml têm seu diagnóstico confirmado. Quando o valor estiver entre 2,0- 5ng/ml, deve ser efetuado o teste da estimulação com ACTH, que consiste no dosamento de 17- OHP basal, após 60 minutos da administração intravenosa de 0,25mg de ACTH. Valores de 17-OHP aos 60 minutos entre 2-10 ng/ml podem corresponder a portadores heterozigotos, valores entre 10-100 ng/ml são sugestivos de HCSRNC e valores superiores a 100 ng/ml estão relacionados à forma clássica da doença⁸(B). Podem ainda estar presentes outras alterações como a elevação de progesterona, 17-hidroxipregnenelona, androstenediona, testosterona, assim como excreção urinária aumentada de metabolitos da 17-OHP como o pregnanetriol⁸(B).

Adolescentes e adultos podem ser tratados com doses baixas de hidrocortisona (10-20mg/dia em 2 doses), prednisona (5-7,5 mg/dia divididas em 2 doses) ou dexametasona (0,25mg-0,75 mg ao deitar e ou dividida em 2 doses)^{2,6,8}(C,B, B).

A eficácia do tratamento é monitorizada pela medição dos níveis de 17-OHP e de androstenediona, tendo sempre em conta a sua relação com a altura de administração do corticoide. Devem ser monitorados sinais de síndrome de Cushing iatrogênica, como ganho rápido de peso, hipertensão arterial, estrias violáceas e osteopenia²(C).

Nos pacientes com perda de sal, está amplamente divulgado na literatura e por motivos ainda não esclarecidos, que a necessidade de mineralocorticoides decai com a idade.

O tratamento da forma não clássica da HSRC com glicocorticoides está reservado aos casos sintomáticos com esquema semelhante de administração da forma clássica²(C). Os pacientes devem ser avaliados clínica e analiticamente pelo menos uma vez por ano⁸(B). Algumas mulheres não apresentam sintomas e muitos homens apresentam-se assintomáticos. A frequência da forma não clássica entre mulheres com infertilidade ou com sintomas de hiperandrogenismo é de 1-2% e com síndrome do ovário policístico seja de 1 a 3%⁶(D).

Nas mulheres adultas sintomáticas, são indicações de tratamento: a existência de hirsutismo (quadro clínico mais comum), acne, oligomenorreia, ou infertilidade e têm como objetivo normalizar os níveis de androgênios.

A infertilidade foi adequadamente tratada com a reposição de glicocorticoides (presnisolona/prednisona)⁶(D) associada a uma diminuição no risco de abortamento espontâneo⁸(B). Se não há desejo de engravidar, o tratamento de primeira linha consiste na utilização de estroprogestativo e/ou antiandrogênico, em conjunto com anticoncepcionais orais, devido aos efeitos adversos do glicocorticoides e ao fato do hirsutismo ter necessidade de um tratamento prolongado.

No sexo masculino portadores de HCSRNC, o tratamento é desnecessário, exceto se existir oligospermia, desejo de fertilidade ou se existir evidência de TART (testicular adrenal rest tumors)⁸(B). A monitorização deve ser realizada através de exames laboratoriais de 17-OHP que deve estar acima do normal, androstenediona que deve estar ligeiramente aumentada, testosterona e de gonadotrofinas que devem ser normais. Lembrando que os níveis de testosterona estão mais relacionados à função gonadal e não à função da suprarrenal, sendo preferível dosar a androstenediona na monitorização do tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Hiperplasia Congênita da Suprarrenal é uma doença familiar, autossômica recessiva, causada por uma deficiência hereditária de quaisquer das enzimas necessárias para a síntese de cortisol, sendo que mais de 90% dos casos devem-se a um déficit da 21- hidroxilase. Apresenta um largo espectro clínico que varia de uma forma severa com virilização pré-

natal da genitália externa de fetos do sexo feminino e virilização pós-natal em ambos os sexos, associada ou não à perda de sal, a uma forma leve em que os indivíduos permanecem assintomáticos ou desenvolvem sinais de virilização durante a infância, adolescência ou vida adulta. O diagnóstico precoce e tratamento adequados visam evitar a virilização dos genitais externos, prevenir desidratação por perda de sal, controlar o hiperandrogenismo sem afetar a velocidade de crescimento, preservar a função gonadal, fertilidade e estatura final do indivíduo.

REFERÊNCIAS

1. Rego A, Mendanha S, Coelho E, Pontes M. Hiperplasia suprarrenal congênita. Anais... Consensos Nacionais em Neonatologia, Seção de Neonatologia. Sociedade Portuguesa de Pediatria, Coimbra, 2004, p. 163. (B)
2. Bacheга TAAS et al. Tratamento da hiperplasia suprarrenal congênita por deficiência da 21- hidroxilase. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001, 45(1):64-72. (C)
3. Cordinhã C. et al. Hiperplasia congênita da suprarrenal: quando o mesmo genótipo e diferentes fenótipos. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2011,1:41-6. (C)
4. Vargas VMA. Hiperplasia congênita de suprarrenal forma não clássica - relato de caso: Monografia do Programa de Residência Médica em Pediatria. In: Revista Médica. 2002, 36(2/3). Disponível em: <https://www.hse.rj.saude.gov.br/profissional/revista/36b/hiperplasia.asp> (B)
5. Silva IN. et al. Ritmo de crescimento de crianças com hiperplasia congênita da suprarrenal em tratamento com baixas doses de hidrocortisona. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005, 49(1):120-5. (A)
6. Vieira A. et al. Hiperplasia congênita da suprarrenal de expressão tardia por deficiência de 21- hidroxilase. Artigo de revisão. Acta Med Port 2011; 99-110. (D)
7. Cerchi C. et al. Avaliação do crescimento, do controle laboratorial e da corticoterapia em grupo de pacientes com a forma clássica da deficiência da 21- hidroxilase. Rev Paul Pediatr 2007;25(4): 317-23. (B)

8. Azevedo T. et al. Rev. Hiperplasia congênita da suprarrenal não clássica- aspectos relevantes para a prática clínica. *Port Diabetes Metab.* 2014;9(1):59-64. (B)
9. Witchel SF. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Jun;19(3):151-8. (C)
10. Morreale E. et al. A prospective Study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and sings. *J Clin Endocrinol Metab,* February 2008, 93(2):527-33. (B)
11. Arlt W. et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *Clin Endocrinol Metab,* November 2010, 95(11):5110-5121. (B)
12. Treatment outcome and some affecting factors of congenital adrenal hyperplasia. *Anais... 7th APPEES Biennial Scientific Meeting.* 14-17 November 2012. (C)
13. Sarafoglou K, Lorentz CP. Molecular testing in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in the era of newborn screening. *Clinical Genetics.* 2012;82:64-70. (C)
14. Olpin JD, Witt B. Testicular adrenal rest tumors in a patient with congenital adrenal hyperplasia radiology case. 2014 Feb. 8:46-53. (C)
15. Pezzuti IL, Barra CB. A three-year follow-up of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. *J Pediatr.* 2014;90(3):300-7. (B)
16. Nebesio TD, Eugster EA. Growth and reproductive outcomes in congenital adrenal hyperplasia. *International Journal of Pediatric Endocrinology.* 2010 (Epub ahead of a print). (C)
17. Lin- Sue K. et al. Congenital adrenal hyperplasia patient perception of disorders of sex development nomenclature. *International Journal of Pediatric Endocrinology.* 2015, 2015(1):9. (D)
18. Markle DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 December;1(4):341-352. (A)
19. Baquedano MA, Guercio G. Nueva mutación heterocigota en el gen de la proteína reguladora aguda de la esteroidogénesis en un paciente 46, XY con hiperplasia adrenal congénita lipóide. *Medicina, Buenos Aires,* 2013;73 :297-302. (A)

20. Al-Agha AE, Ocheltree AH, Al-Tamimi MD. Association between genotype, clinical presentation, and severity of congenital adrenal hyperplasia: a review. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2012; 54:323-32. (D)
21. Pasqualini T, Alonso G. Talla final em varones sintomáticos com hiperplasia suprarrenal no clássica tratados com glucocorticoides. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111(2):e35-e38. (C)
22. Subbarayan A. et al. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency *Clinical Endocrinology*, 2014,80:471-7. (B).
23. Cordeiro GV. et al. Final height in congenital adrenal hyperplasia: the dilemma of hypercortisolism versus hyperandrogenism. *Arq Bras Endocrinol Metab.*2013;57(2):126-31. (B)
24. Knowles RL. et al. Late clinical presentation of congenital adrenal hiperplasia in older children: findings from national paediatric surveillance. *Arch Dis Child.* 2014, 99:30-4. (B)
25. Gomes LG, Madureira G, Mendonça BB, Bachega TA. Mineralocorticoid replacement during infancy for salt wasting congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency. *Clinics, São Paulo* 2013, 68(2): 147-52. (A)
26. Xu Z, Chen W, Merke DP, McDonnell NB. Comprehensive mutation analysis of the CYP21A2 gene: an efficient multistep approach to the molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 2013,15(6):745-53. (A)
27. Han TS. et al. Quality of life in the adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity an insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive. *European Journal of endocrinology* 2013,168:887-93. (A)
28. Margotto PR. Hiperplasia congênita da suprarrenal. In: *Assistência ao recém-nascido de risco*. 2.ed. 2004. (B)
29. Saad K. N. et al. Guidelines on gastroesophageal reflux disease. *JPak Med Assoc*, 2015;65(5). (B)

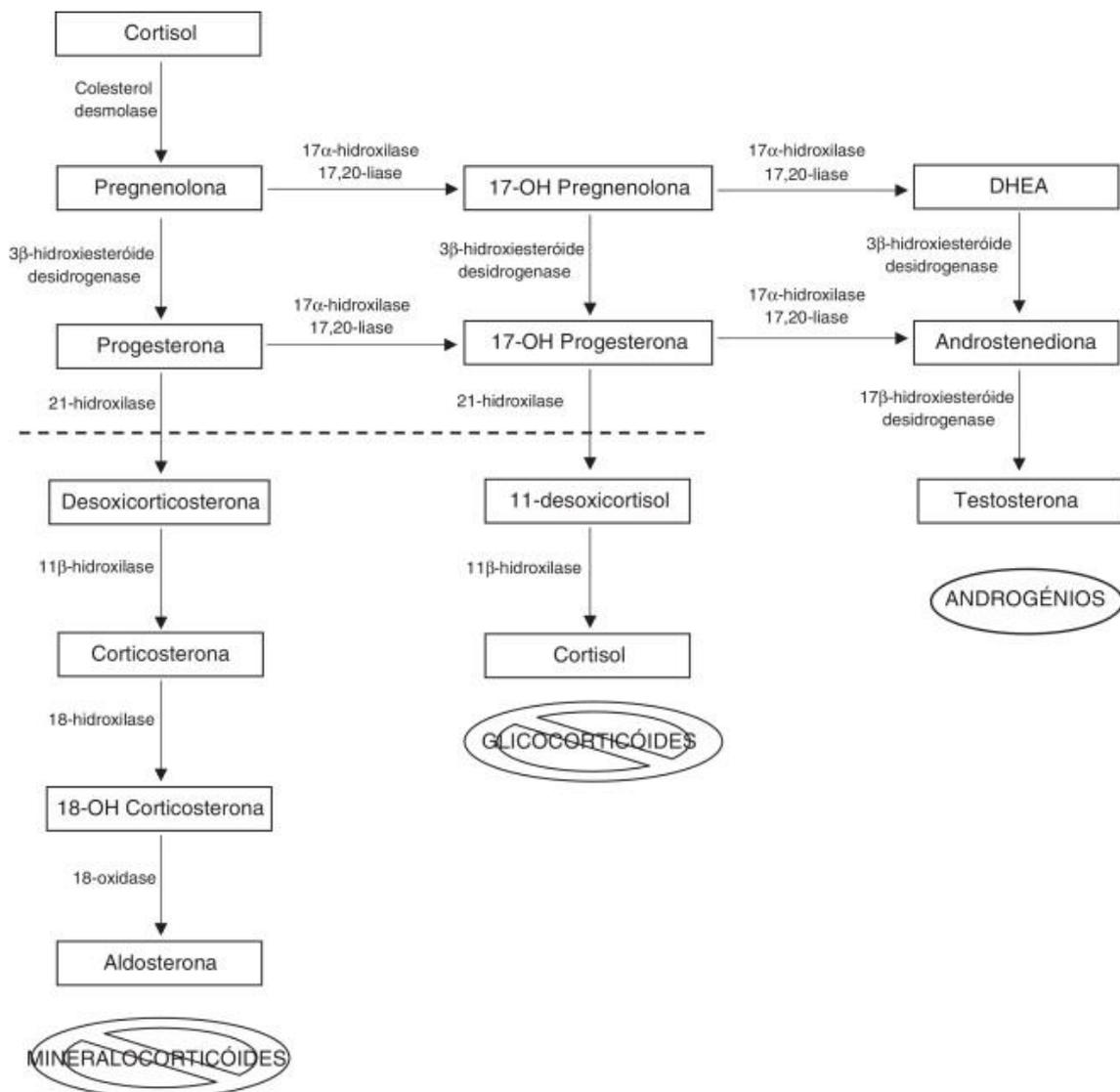


Figura 1 - Representação da esteroidogênese, salientando-se que uma deficiência da enzima 21- hidroxilase provoca um déficit de mineralocorticoides e de glicocorticoides e um excesso de androgênios. DHEA: dihidroepiandrostenediona.
 Fonte: Azevedo *et al.*, (2014)⁸

HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL VERSUS PUBERDADE PRECOCE VERDADEIRA: UMA VISÃO PANORÂMICA NA INFÂNCIA

Carolina Macedo Saidah Hanna¹

Waldemar Naves do Amaral^{2*}

1. Médica, Ginecologista e mestranda em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás (UFG)
2. Médico, Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

* Endereço para Correspondência: Waldemar Naves do Amaral - Alameda Emílio Póvoa, N. 151, Vila Redenção, CEP: 74845-250, Goiânia – GO.
E-mail: centrodeestudoshmdi@gmail.com

Conflitos de interesse: Não há.

RESUMO

Introdução: A puberdade precoce é o início do desenvolvimento puberal antes dos 8 anos de idade nas meninas e antes dos 9 anos de idade nos meninos. **Objetivos:** Avaliar as pacientes com diagnóstico de puberdade precoce e o perfil clínico-epidemiológico de meninas portadoras de puberdade precoce verdadeira e de hiperplasia congênita suprarrenal e ainda verificar se há diferença no alcance do objetivo final da terapêutica da puberdade precoce considerando a estatura final entre os dois grupos. **Metodologia:** Trata-se de um estudo do caso-controle, aninhado em uma coorte, prospectivo e longitudinal, realizada no ambulatório de ginecologia endócrina no Hospital e Maternidade Dona Íris (HMDI) de outubro de 2014 a abril de 2019, com crianças do sexo feminino portadoras de puberdade precoce. **Resultados:** O perfil de puberdade precoce verdadeira foi de meninas entre 5-7 anos com (70%), com início das queixas entre 5 e 7 anos (60%), e os primeiros sintomas foram pelos pubianos ou aumentos das mamas ou somente uma das opções com (50%), estatura inicial entre 1,17-1,38m (60%), com estatura alvo entre 1,40 a 1,55m (60%), sendo que 80% atingiram a estatura alvo e a estatura final ficou entre 1,56 a 1,66m (70%), tempo de acompanhamento de 5-6 anos (80%). O perfil das pacientes com hiperplasia adrenal congênita foi de meninas entre 8-10 anos com (58,3%), com início das queixas entre 5 e 7 anos (83,3%), e os primeiros sintomas foram pelos pubianos ou aumentos das mamas ou somente uma das opções (50%), estatura inicial entre 1,17-1,38 (83,3%) com estatura alvo entre 1,40 a 1,55 (66,7%), sendo que 50% atingiram a estatura alvo e 50% não atingiram, estatura final ficou entre 1,33 a 1,55 (66,7%), tempo de acompanhamento de 5-6 anos (75%). Sem diferença significativa no teste de Fischer. **Conclusões:** Para puberdade precoce verdadeira o perfil foi meninas entre 5-7 anos com início das queixas entre 5 e 7 anos e os primeiros sintomas foram aumento dos pelos pubianos e aumentos das mamas ou somente uma das opções. A estatura inicial ficou entre 1,17-1,38m com estatura alvo entre 1,40 a 1,55m. Atingiram a estatura alvo e a estatura final ficaram entre 1,56 a 1,66m, sendo acompanhadas entre 5-6 anos. Para a hiperplasia adrenal congênita o perfil foi de meninas entre 8-10 anos e início das queixas entre 5 e 7 anos e os primeiros sintomas foram pelos pubianos e aumentos das mamas ou somente uma das opções. Estatura inicial entre 1,17-1,38m com estatura alvo entre 1,40 a 1,55m, sendo que metade atingiu a estatura alvo e metade não atingiu. A estatura final ficou entre 1,33 a 1,55m e foram acompanhadas entre 5-6 anos. Considerando o tratamento com análogos de GnRh para puberdade precoce verdadeira e dexametasona para hiperplasia da suprarrenal não se observou diferença de estatura final entre os dois grupos.

Palavras-chave: Puberdade precoce; Hiperplasia congênita da suprarrenal; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Early puberty is pubertally onset before the age of eight in girls and before the age of nine in boys. **Objectives:** To evaluate the patients with precocious puberty and the clinical and epidemiological profile of girls with true precocious puberty and congenital adrenal hyperplasia, and to verify if there is a difference in reaching the final goal of early puberty therapy considering the final height between the two groups. **Methodology:** This is a case-control study, analyzed in a prospective and longitudinal cohort, performed at the endocrine gynecology outpatient clinic at the Hospital and Maternity Dona Iris (HMDI) from October 2014 to April 2019, with children of the sex women with precocious puberty. **Results:** The true precocious puberty profile was for girls aged 5-7 years (70%), with complaints beginning between 5 and 7 years (60%), and the first symptoms were by pubic or breast enlargement or only one of the options with (50%), initial height between 1.17-1.38 in 60 % with target height between 1.40 and 1.55 (60%), 80% of which lasted the target height and the final height was between 1.56 to 1.66 (70%), follow-up time of 5-6 the 80s%). The profile of the patients with congenital adrenal hyperplasia was between 8-10 years old (58.3%), with complaints beginning between 5 and 7 years (83.3%), and the first symptoms were pubic or enlarged breasts or only one of the options with (50%), initial height between 1.17-1.38 in 83.3% with target height between 1.40 and 1.55 (66.7%), with 50% the target stature and 50% did not achieve, final stature was between 1.33 to 1.55 (66.7%), follow-up time of 5-6 years (75%). There was no significant difference in the fisher test. **Conclusion:** For true precocious puberty, the profile was girls between the ages of 5 and 7 years with onset of complaints between 5 and 7 years and the first symptoms were pubic hair enlargement and breast enlargement or only one of the options . The initial height was between 1.17-1.38 with target height between 1.40 and 1.55. Atigiram target height and final height were between 1.56 to 1.66, being followed between 5-6 years. Congenital adrenal hyperplasia the profile was girls between 8-10 years and beginning of complaints between 5 and 7 years the first symptoms were due to pubic and breast enlargement or only one of the options. Initial height between 1.17-1.38 with target height between 1.40 and 1.55, with half striking the target height and half failing. Final height was between 1.33 to 1.55 and were followed between 5-6 years. Considering treatment with GnRh analyzes for true precocious puberty and dexamethaxone for adrenal hyperplasia no difference in final height between the two groups was observed.

Keywords: Early puberty. Congenital adrenal hyperplasia. Diagnosis. Treatment.

1. Introdução

A puberdade é um período sensível da vida caracterizado pelo aparecimento de características sexuais secundárias que levam a uma completa maturação sexual. Fisiologicamente começa entre a idade de 8 e 13 anos em meninas e 9 e 14 anos em meninos. Nas duas últimas décadas, vários estudos mostraram que o início da puberdade antecipou em 12 a 18 meses, e algumas das hipóteses que tentam explicar essa mudança incluem o papel do estado nutricional e da obesidade e a influência de fatores extrínsecos como a exposição a substâncias químicas desreguladoras do sistema endócrino (EDCs) (FARELLO *et al.*, 2019).

Os sistemas de estadiamento usados mais frequentes para descrever as alterações físicas da puberdade foram descritos pela primeira vez por Marshall e Tanner, em 1969. Os estádios de Tanner descrevem as características sexuais secundárias, inclusive o desenvolvimento de mamas em meninas, o crescimento de pelos pubicos em ambos os gêneros e o desenvolvimento genital nos meninos. (SULTAN *et al.*, 2018).

A hiperplasia da suprarrenal é uma das causas mais frequentes de puberdade precoce periférica, descrevendo um grupo de doenças, autossômicas recessivas, por deficiência enzimática na síntese do cortisol (BANDEIRA, CARDOSO, BORGES, 2006). A Hiperplasia Congênita da Suprarrenal (HSCR) é uma doença familiar, autossômica recessiva, causada por uma deficiência hereditária de quaisquer das enzimas necessárias para a síntese de cortisol, sendo que mais de 90% dos casos devem-se a um déficit da 21- hidroxilase (RÊGO *et al.*, 2004).

Várias abordagens terapêuticas diferentes foram investigadas para ambas as condições com sucesso variável (SCHOELWER, EUGSTER, 2016). Não tratada, a puberdade precoce tem o potencial de resultar em fusão epifisária precoce e um comprometimento significativo na altura adulta (CHEN, EUGSTER, 2015).

Já na hiperplasia suprarrenal as apresentações variam desde a perda de sal e genitália atípica até a apresentação adulta de hirsutismo e menstruação irregular. Muitos são os desafios no tratamento tais como: evitar o tratamento excessivo com glicocorticoides e o controle dos

desequilíbrios dos hormônios sexuais. As complicações a longo prazo incluem crescimento e desenvolvimento anormais, efeitos adversos nos ossos e no sistema cardiovascular e infertilidade (EL-MAOUCHE *et al.*, 2018).

Portanto, o objetivo é avaliar as pacientes com diagnóstico de puberdade precoce e o perfil clínico-epidemiológico de meninas portadoras de puberdade precoce verdadeira e de hiperplasia congênita suprarrenal e ainda verificar se há diferença no alcance do objetivo final da terapêutica da puberdade precoce considerando a estatura final entre os dois grupos.

2. Métodos

Trata-se de um estudo do caso-controle, analisado em uma coorte, prospectivo e longitudinal, realizado no ambulatório de ginecologia endócrina no Hospital e Maternidade Dona Íris (HMDI) de outubro de 2014 a abril de 2019, com crianças do sexo feminino portadoras de puberdade precoce.

Para o cálculo amostral foram utilizados os dados da literatura onde estima-se uma incidência de 1:14.500 por nascidos vivos, a partir destes dados o cálculo do N foi de 20 sujeitos para a pesquisa com erro amostral de 5% e nível de confiança de 95%.

Os critérios de inclusão foram: meninas com diagnóstico de puberdade precoce em especial com a etiologia da hiperplasia congênita da suprarrenal atendidas no ambulatório do Hospital e Maternidade Dona Íris com o termo de livre consentimento preenchido adequadamente pelos pais e foram excluídas pacientes com outros diagnósticos tais como síndrome dos ovários policísticos e que não foram autorizadas pelos pais a participarem da pesquisa.

Os dados foram digitados e arquivados em Excel, para posterior análise estatística utilizando o programa Statistical Package for Social Science (SPSS) do Windows (versão 21.0). As variáveis categóricas foram apresentadas como valor absoluto (f) e valor percentual (%). Foi aplicada a análise univariada através da análise de regressão logística binária, a fim de verificar as possíveis variáveis de risco para Hiperplasia Adrenal Congênita. Para o teste foi considerado nível de 95% de confiança, ou seja, $p < 0,05$ foi

considerado significativo. A presente pesquisa passou pela aprovação do Comitê de Ética indicado pela Plataforma Brasil e com o CAAE 81859318.5.0000.8058.

3. Resultados

Foram realizadas 32 consultas entre os anos 2014 a 2019, porém ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão restaram 22 pacientes com os dados completos, apresentados na tabela 1 a 3.

Tabela 1 – Distribuição do perfil das pacientes atendidas no ambulatório de ginecologia para diagnóstico de puberdade precoce na Maternidade Dona Íris, Goiânia, 2019.

Variáveis	Puberdade precoce verdadeira (n=10)		Hiperplasia Adrenal congênita (n=12)		p
	n	%	n	%	
Idade da 1ª consulta					
5 – 7 anos	7	70,0	5	41,7	0,231
8 – 10 anos	3	30,0	7	58,3	
Início das queixas					
5 – 7 anos	6	60,0	10	83,3	0,348
8 – 10 anos	4	40,0	2	16,7	
Principais queixas					
Pelos pubianos ou aumento das mamas	5	50,0	6	50,0	0,665
Pelos pubianos e aumento das mamas	5	50,0	6	50,0	
Estatura inicial					
1,17 – 1,38m	6	60,0	10	83,3	0,348
1,39 – 1,51m	4	40,0	2	16,7	
Estatura alvo					
1,40 – 1,55m	6	60,0	8	66,7	0,391
1,56 – 1,78m	4	40,0	4	33,3	
Atingiu estatura alvo					
Não	2	20,0	6	50,0	0,204
Sim	8	80,0	6	50,0	
Estatura final					
1,33 – 1,55m	3	30,0	8	66,7	0,198
1,56 – 1,66m	7	70,0	4	33,3	
Tempo de acompanhamento					
3 – 4 anos	2	20,0	3	25,0	1,000
5 – 6 anos	8	80,0	9	75,0	

Teste usado: Fisher

Fonte: Dados da Pesquisa

Tabela 2 – Análise univariada da hiperplasia adrenal congênita em relação aos possíveis fatores de risco na Maternidade Dona Íris, Goiânia, 2019.

Variáveis	Hiperplasia		p	OR	IC95%
	Adrenal Congênita	Total			
Idade da 1ª consulta					
5 – 7 anos	5 / 41,7%	12			
8 – 10 anos	7 / 58,3%	10	0,191	0,31	0,05-1,80
Início das queixas					
5 – 7 anos	10 / 62,5%	16	0,232	0,30	0,04-2,16
8 – 10 anos	2 / 33,3%	6			
Principais queixas					
Pelos pubianos ou aumento das mamas	6 / 54,5%	11	1,000	1,00	0,19-5,37
Pelos pubianos e aumento das mamas	6 / 54,5%	11			
Estatura inicial					
1,17 – 1,38m	10 / 62,5%	16	0,232	0,30	0,04-2,17
1,39 – 1,51m	2 / 33,3%	6			
Estatura alvo					
1,40 – 1,55m	8 / 57,1%	14	0,746	1,33	0,23-4,63
1,56 – 1,78m	4 / 50,0%	8			
Atingiu estatura alvo					
Não	6 / 75,0%	8	0,157	4,00	0,59-27,25
Sim	6 / 42,9%	14			
Estatura final					
1,33 – 1,55m	8 / 72,7%	11	0,095	0,21	0,03-1,31
1,56 – 1,66m	4 / 36,4%	11			
Tempo de acompanhamento					
3 – 4 anos	3 / 60,0%	5	0,781	0,75	0,10-5,69
5 – 6 anos	9 / 52,9%	17			

Teste usado: Análise Univariada (Regressão Logística Binária)
 Fonte: Dados da Pesquisa

Tabela 3 – Análise Univariada da puberdade precoce verdadeira em relação aos possíveis fatores de risco na Maternidade Dona Íris, Goiânia, 2019.

Variáveis	Puberdade Precoce Verdadeira	Total	p	OR	IC95%
Idade da 1ª consulta					
5 – 7 anos	7 / 58,3%	12	0,191	3,26	0,55-19,25
8 – 10 anos	3 / 30,0%	10			
Início das queixas					
5 – 7 anos	6 / 37,5%	16			
8 – 10 anos	4 / 66,7%	6	0,232	0,33	0,46-24,05
Principais queixas					
Pelos pubianos ou aumento das mamas	5 / 45,5%	11			
Pelos pubianos e aumento das mamas	5 / 45,5%	11	1,000	1,00	0,19-5,37
Estatura inicial					
1,17 – 1,38m	6 / 37,5%	16			
1,39 – 1,51m	4 / 66,7%	6	0,232	3,33	0,46-24,05
Estatura alvo					
1,40 – 1,55m	6 / 42,9%	14			
1,56 – 1,78m	4 / 50,0%	8	0,746	1,33	0,23-7,63
Atingiu estatura alvo					
Não	2 / 25,0%	8			
Sim	8 / 57,1%	14	0,157	4,00	0,59-27,25
Estatura final					
1,33 – 1,55mm	3 / 27,3%	11	0,095	4,67	0,76-28,47
1,56 – 1,66	7 / 63,6%	11			
Tempo de acompanhamento					
3 – 4 anos	2 / 40,0%	5	0,781	1,33	0,17-10,12
5 – 6 anos	8 / 47,1%	17			

Teste usado: Análise Univariada (Regressão Logística Binária)

Para o grupo de puberdade precoce verdadeira foi realizado o tratamento com análogos de GnRh e dexametasona para hiperplasia da suprarrenal, onde o objetivo da estatura final foi obtido sem diferença de resultados entre os dois grupos.

4. Discussão

Foram encontrados neste estudo dois perfis: pacientes com puberdade precoce verdadeira e paciente com hiperplasia da suprarrenal.

O perfil de puberdade precoce verdadeira foi de meninas entre 5-7 anos com (70%), com início das queixas entre 5 e 7 anos (60%), e os primeiros sintomas foram pelos pubianos ou aumento das mamas ou somente uma das opções (50%), estatura inicial entre 1,17-1,38m (60%) com estatura alvo entre 1,40 a 1,55m (60%), sendo que 80% atingiram a estatura alvo e a estatura final ficou entre 1,56 a 1,66m (70%), acompanhadas no período de 5-6 anos (80%).

A puberdade precoce é de início puberal antes dos 8 anos de idade nas meninas e antes dos 9 anos de idade nos meninos. Pacientes com alterações puberais isoladas precoces, crescimento linear pré-puberal e nenhum sintoma neurológico preocupante geralmente têm um padrão benigno de desenvolvimento e devem ser monitorados no contexto clínico apropriado (KLEIN *et al.*, 2017).

Em relação à puberdade precoce, deve-se distinguir clinicamente entre puberdade precoce verdadeira, ou seja, completa ou central, e incompleta, que se refere à telarca prematura, pubarca prematura e menarca isolada (SULTAN *et al.*, 2018).

A idade da primeira consulta considerando todas as categorias de puberdade precoce ou hiperplasias foi de 7-8 anos de acordo com a literatura estudada (SULTAN *et al.*, 2012; MENON, VIJAYAKUMAR, 2014; SULTAN *et al.*, 2017).

Berberoğlu *et al.*, (2009) sugere que o início dos sinais puberais antes dos 8 anos em meninas deve sempre ser avaliado cuidadosamente, no intuito de parar a progressão das características e menstruações sexuais secundárias no intuito de aumentar a altura adulta final, promover o bem-

estar psicossocial e tratar a causa subjacente, se conhecida. Em relação aos sintomas Sultan *et al.*, (2018) revela que na verdade, existe uma ampla gama de expressões clínicas de puberdade precoce em meninas e nem todas as apresentações são consideradas puberdade precoce verdadeira. Os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas são o tratamento padrão-ouro. A avaliação e o manejo dessa doença continuam sendo um desafio para os endocrinologistas pediátricos (LATRONICO, BRITO, CAREL, 2016).

Os principais objetivos da terapia são interromper o desenvolvimento puberal e restaurar os esteróides sexuais para valores pré-púberes. A atenuação da velocidade linear de crescimento e a taxa de maturação esquelética para maximizar o potencial de altura são considerações adicionais para muitos pacientes (SCHOELWER, EUGSTER, 2016). Trata-se de um problema comum que afeta até 29 por 100.000 meninas por ano (FUGUA, 2013).

Já as hiperplasias congênitas da suprarrenal surgem por deficiência de 21- hidroxilase em 90-95% dos casos. É uma das doenças hereditárias de transmissão autossômica recessiva mais frequentes (1:15 000 nascidos-vivos), e há possível ocorrência de complicações precoces e potencialmente fatais. Pode ter duas apresentações clínicas: a forma clássica (perdedora de sal ou simplesmente virilizante) mais grave e a forma não clássica (ou expressão tardia) com bloqueio enzimático menos grave (SANTOS, 2007; RODRIGUES, 2017).

O perfil das pacientes com hiperplasia adrenal congênita foi de meninas entre 8-10 anos com (58,3%), com início das queixas entre 5 e 7 anos (83,3%), e os primeiros sintomas foram pelos pubianos ou aumento das mamas ou somente uma das opções (50%), com a estatura inicial entre 1,17-1,38m (83,3%) e a estatura alvo entre 1,40 a 1,55m (66,7%), sendo que 50% atingiram a estatura alvo e 50% não atingiram .A estatura final ficou entre 1,33 a 1,55m(66,7%), e o tempo de acompanhamento foi de 5-6 anos (75%).

Hiperplasia congênita da suprarrenal é uma doença onde um dos sintomas mais evidentes é o hiperandrogenismo e a puberdade precoce antes dos 10 anos e o diagnóstico correto pode curar a paciente em vez de

deixá-la viver uma vida de ser rotulada com estigmas sociais de um indivíduo intersexo (CORDEIRO *et al.*, 2013; KNOWLES *et al.*, 2014 AKHTAR, HAYAT, BARI, 2018).

O tratamento precisa ser individualizado e não deve ser iniciado apenas para diminuir as concentrações hormonais anormalmente elevadas (WITCHEL, 2013). Santos *et al.*, (2016) sugere a realização da prova de Synacthen que serve para distinguir os doentes com hiperplasia congênita da suprarrenal e com puberdade precoce, contribuindo para a decisão terapêutica.

Conclusões

Para a puberdade precoce verdadeira o perfil foi de meninas entre 5-7 anos com início das queixas entre 5 e 7 anos e os primeiros sintomas foram aumento dos pelos pubianos e aumento das mamas ou somente uma das opções. A estatura inicial ficou entre 1,17-1,38m e a estatura alvo entre 1,40 a 1,55m. Atigiram a estatura alvo e a estatura final ficou entre 1,56 a 1,66m acompanhadas entre 5-6 anos.

Para a hiperplasia adrenal congênita o perfil foi de meninas entre 8-10 anos e início das queixas entre 5 e 7 anos e os primeiros sintomas foram pelos pubianos e aumento das mamas ou somente uma das opções. A estatura inicial ficou entre 1,17-1,38m e estatura alvo entre 1,40 a 1,55m, sendo que metade atingiu a estatura alvo. A estatura final ficou entre 1,33 a 1,55m e foram acompanhadas entre 5-6 anos.

Considerando o tratamento com análogos de GnRh para puberdade precoce verdadeira e dexametasona para hiperplasia da suprarrenal, não se observou diferença de estatura final entre os dois grupos.

Referências

Akhtar N, Hayat Z, Bari A. Female pseudo hermaphroditism: Late onset congenital adrenal hyperplasia. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2018;30(3):458–62.

Bandeira A, Cardoso H, Borges T. Hiperplasia da Supra-renal Complicada de Puberdade Precoce Central – Caso Clínico. *Revista do hospital de crianças Maria Pia*, 2006, XV(2).

Cordeiro GV. et al. Final height in congenital adrenal hyperplasia: the dilemma of hypercortisolism versus hyperandrogenism. *Arq Bras Endocrinol Metab.*2013;57(2):126-31.

Chen M, Eugster EA. Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment. *Paediatr Drugs.* 2015 Aug;17(4):273-81.

El-Maouche, D. et al. Congenital adrenal hyperplasia. *The lancet.* 2017; 390(10108): 2194-2210.

Farello G et al. Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Front Pediatr.* 2019 May 8;7:147.

Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2198-207.

Knowles RL. et al. Late clinical presentation of congenital adrenal hiperplasia in older children: findings from national paediatric surveillance. *Arch Dis Child.* 2014, 99:30-4.

Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Mar;4(3):265-274.

Menon PS, Vijayakumar M. Precocious puberty--perspectives on diagnosis and management. *Indian J Pediatr.* 2014 Jan;81(1):76-83.

Rodrigues ICP. Trabalho Final do Curso de Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Hiperplasia congênita da suprarrenal : a propósito de um caso clínico Universidade de Lisboa, 2017

Santos CTM. Hiperplasia congênita das supra-renais por deficiência da 21-hidroxilase: crescimento e composição corporal de crianças com a forma clássica, variante perdedora de sal. *Dissertação de Mestrado – Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente: Universidade Estadual de Campinas;* 2007.

Santos MJ. et al., Importância da prova de Synacthen no diagnóstico diferencial de pubarca precoce. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo,* 2016; 11(1):16-22.

Schoelwer M, Eugster EA. Treatment of Peripheral Precocious Puberty. *Endocr Dev.* 2016;29:230-9.

Sultan C. et. al. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Apr;48:62-89.

Witchel SW. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Steroids,* 2013; 78(8):747-50.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

✓ Os dados avaliados na pesquisa apontam para a necessidade de um acompanhamento de perto destas pacientes seja na puberdade precoce verdadeira ou na hiperplasia congênita da suprarrenal, pois os tratamentos utilizados oferecem excelentes resultados.

✓ O tratamento diferenciado da puberdade precoce precisa ser direcionado para os sintomas. Para as crianças afetadas, os objetivos do tratamento incluem velocidade de crescimento linear normal, taxa normal de maturação esquelética, puberdade “pontual”. Para adolescentes e mulheres adultas afetadas, os objetivos do tratamento incluem ciclos menstruais regulares, prevenção ou progressão de hirsutismo, acne e fertilidade.

✓ Recomenda-se maior número de campanhas publicitárias informativas do Ministério da Saúde sobre os sinais de puberdade precoce para que a população geral consiga identificar e procurar tratamento, já que o início precoce oferece melhores resultados.

AL-AGHA, A. E; OCHELTREE, A. H; AL-TAMIMI, M. D. Association between genotype, clinical presentation, and severity of congenital adrenal hyperplasia: a review. **Turk J Pediatr.**, v. 54, n. 4, p:323-32, 2012.

AZEVEDO, T. *et al.* Hiperplasia congênita da suprarrenal não clássica- aspectos relevantes para a prática clínica. **Rev. Port Diabetes Metab.**, v. 9, n. 1, p: 59-64, 2014.

BACHEGA, T. A. S. S. *et al.* Tratamento da hiperplasia supra-renal congênita por deficiência da 21- hidroxilase. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 45, n. 1, p. 64-72, Feb. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas puberdade precoce central.** Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/03/PCDT-Puberdade-Precoce-Central_08_06_2017.pdf. Acesso em 22.04.2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 16 de 15 de janeiro de 2010.**

BRITO, V. N. *et al.* Atualização em etiologia, diagnóstico e manejo da precocidade sexual. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 52, n. 1, p. 18-31, fev. 2008 .

CORDINHÃ, C. *et al.* Hiperplasia Congênita da Suprarrenal: quando o mesmo genótipo e diferentes fenótipos. **Revista Portuguesa de endocrinologia, diabetes e metabolismo**, v. 1, n. 1, p: 41-6, 2011.

DAMIANI, D. Diagnóstico Laboratorial da Puberdade Precoce. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 1, p: 85-90, fev. 2002

ESCOBAR–MORREALE, H. F; SANCHÓN R; SAN MILLÁN, J. L.A prospective Study of the prevalence of nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia among Women presenting with Hyperandrogenic symptoms and sings. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 2, p: 527-533, 2008.

GOMES, L. G. *et al.* Mineralocorticoid replacement during infancy for salt wasting congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Clinics**, São Paulo, v. 68, n. 2, p. 147-152, 2013.

INAMDAR, P. R. *et al.* Isolated premature thelarche: A normal growth variant. **J Sci Soc**, v. 44, n. 1, p:114-6, 2017.

KAPLOWITZ, P. *et al.* Evaluation and Referral of Children With Signs of Early Puberty. **Pediatrics**, v. 137, n. 1, 2016.

KLEIN, D. A. *et al.* Disorders of Puberty: An Approach to Diagnosis and Management. **Am Fam Physician.**, v. 96, n. 9, p: 590-599, 2017.

MACEDO, D. B. *et al.* Advances in the etiology, diagnosis and treatment of central precocious puberty. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 58, n. 2, p:108-17, 2014.

MATOS, M. R. *et al.* Disfunções da Puberdade. **Acta Radiológica Portuguesa**, v. XXII, n. 86, p: 59-61, Abr.-Jun., 2010.

NEVILLE, K. A; WALKER, J. L. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. **Arch Dis Child.**, v. 90, n. 3, p:258-61, 2005.

OLPIN, J. D; WITT, B. Testicular Adrenal Rest Tumors in a Patient with congenital Adrenal Hyperplasia. **Radiology Case**, v. 8, n. 2, p:46-53, 2014.

PEZZUTI, I. L. *et al.* A three- yera follow- up pf congenital adrenal hiperplasia newborn screening. **J Pediatr**, v. 90, n. 3, :300-307, 2014.

RAMOS, C. C. A. *et al.* Avaliação do crescimento, do controle laboratorial e da corticoterapia em um grupo de pacientes com a forma clássica da deficiência da 21- hidroxilase. **Rev. paul. pediatr.**, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 317-323, 2007.

REGO, A. *et al.* Hiperplasia Supra Renal Congênita. Consensos Nacionais em Neonatologia, Seção de Neonatologia – Sociedade Portuguesa de Pediatria- Coimbra 2004

SARAFOGLOU, K. *et al.* Molecular testing in congenital adrenal hyperplasia due to 21 hidroxylase deficiency in the era of newborn screening. **Clinical Genetics.**, v. 82, p:64-70, 2012.

SILVA, I. N. *et al.* Ritmo de crescimento de crianças com hiperplasia congênita da supra-renal em tratamento com baixas doses de hidrocortisona. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 120-125, Feb. 2005.

VIEIRA, A. *et al.* Hiperplasia Congênita da suprarrenal de expressão tardia por deficiência de 21- hidroxilase. **Acta Med Port.**, v. 24, n. 1, p: 99-110, 2011.

WITCHEL, S. F. A. R. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, v. 19, n. 3, 2012.

Anexo 1 – Parecer da Plataforma Brasil

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Anexo 1 – Parecer da Plataforma Brasil



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRA RENAL E PUBERDADE PRECOCE

Pesquisador: CAROLINA MACEDO SAIDAH HANNA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 81859318.5.0000.8058

Instituição Proponente: Maternidade Dona Íris

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.492.879

Apresentação do Projeto:

O PROJETO EM QUESTÃO: HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRA RENAL E PUBERDADE PRECOCE TEM RELEVÂNCIA SIGNIFICATIVA.

Objetivo da Pesquisa:

OS OBJETIVOS SÃO COERENTES COM A TEMÁTICA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

QUANTO OS RISCO RELACIONADOS AO PROJETO:HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRA RENAL E PUBERDADE PRECOCE, A AUTORA RELATA INTERVIR VISTO QUE OS PESQUISADOS SÃO PACIENTES DO AMBULATÓRIO QUE A MESMA ATENDE.PARA ALÉM DISSO OS RISCOS SÃO MÍNIMOS. O MESMO APRESENTA TCL O QUAL SERÁ ASSINADO POR RESPONSÁVEL LEGAL.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A PESQUISA TRARÁ CONTRIBUIÇÕES RELEVANTES QUANTO POLITICAS PUBLICAS NO QUE SE REFERE O PÚBLICO ADOLESCENTE FEMININO.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

OS ANEXOS ESTÃO COMPLETOS BEM COMO O TCL

Recomendações:

-SUGERE QUE DEFINA A FAIXA ETÁRIA

-AJUSTE NO TCLE- COLOCAR ESPAÇO PARA O NOME DA MÃE/ RESPONSÁVEL LEGAL QUE IRÁ

Endereço: EMILIO POVOA

Bairro: VILA REDENCAO

CEP: 74.845-250

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3956-8860

E-mail: centrodeestudoshmdi@gmail.com

Continuação do Parecer: 2.492.879

ASSINAR

-MENCIONAR NA METODOLOGIA QUE FARÁ PESQUISA TAMBÉM EM PRONTUÁRIOS VISTO QUE SE TRATA DO DOCUMENTO QUE CONSTA OS DADOS DAS ADOLESCENTES PESQUISADAS.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PROJETO APROVADO SEM PENDÊNCIAS APENAS SUGESTÕES.

Considerações Finais a critério do CEP:

aprovado em reunião do colegiado

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_1060907.pdf	08/01/2018 19:47:05		Aceito
Folha de Rosto	saidahcongenita.pdf	08/01/2018 19:45:29	CAROLINA MACEDO SAIDAH	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carolanuencia.pdf	06/01/2018 11:36:31	CAROLINA MACEDO SAIDAH HANNA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	carolinasaidahctle.docx	06/01/2018 11:31:53	CAROLINA MACEDO SAIDAH HANNA	Aceito
Orçamento	carolinasaidahorcamento.docx	06/01/2018 11:31:06	CAROLINA MACEDO SAIDAH	Aceito
Cronograma	carolinasaidahcronograma.docx	06/01/2018 11:30:28	CAROLINA MACEDO SAIDAH	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetocarolinasaidah.docx	06/01/2018 11:29:46	CAROLINA MACEDO SAIDAH HANNA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: EMILIO POVOA

Bairro: VILA REDENCAO

CEP: 74.845-250

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3956-8860

E-mail: centrodeestudoshmdi@gmail.com



HOSPITAL E MATERNIDADE
DONA IRIS



Continuação do Parecer: 2.492.879

GOIANIA, 09 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Patrícia Gonçalves Evangelista Marçal
(Coordenador)

Endereço: EMILIO POVOA

Bairro: VILA REDENCAO

UF: GO

Telefone: (62)3956-8860

Município: GOIANIA

CEP: 74.845-250

E-mail: centrodeestudoshmdi@gmail.com

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL E PUBERDADE PRECOCE

Eu, _____,
nacionalidade _____, idade _____, estado civil,
_____, profissão, _____, endereço,
_____, portador do R.G.
_____, permito que minha filha
_____ participe como

voluntária de um estudo denominado “**HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL E PUBERDADE PRECOCE**”, cujo objetivo: abordar a importância da hiperplasia congênita da suprarrenal como causa de puberdade precoce. O presente estudo não confere nenhum risco aos indivíduos participantes e todos os dados coletados no referido projeto serão mantidos em sigilo absoluto.

Estou ciente que a privacidade será respeitada, ou seja, o nome ou quaisquer outros dados ou elementos que possam, de qualquer forma, identificar, serão mantidos em sigilo. Também fui informado (a) de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e se por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo. Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são: Mestranda Carolina Macedo Saidah Hanna juntamente com o Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral, ginecologista-obstetra e com eles poderei manter contato pelo telefone 3956-8888.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação.

Enfim, tendo sido orientado (a) quanto ao teor de tudo aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu

livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

No entanto, caso eu tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, haverá ressarcimento na forma seguinte: depósito em conta corrente, realizado pelos pesquisadores. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado (a), conforme determina a lei.

Eu certifico que lendo estas informações acima estou suficientemente esclarecido (a) de todos os itens fornecidos e autorizo a minha filha a participação nesta pesquisa.

Goiânia, *dia* de *mês* de *ano*.

Nome e assinatura do responsável

Nome(s) e assinatura(s) do(s) pesquisador(es) responsável(eis)

Contato para dúvidas:

Se você ou o(s) responsável(eis) por você tiver(em) dúvidas com relação ao estudo, direitos do participante, ou no caso de riscos relacionados ao estudo, você deve contatar o(a) investigador(a) do estudo ou membro de sua equipe:

_____, telefone número fixo: _____ e celular _____.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital e Maternidade Dona Íris. O CEP é constituído por um grupo de profissionais de diversas áreas, com conhecimentos científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada da pesquisa para mantê-la seguro e proteger seus direitos.

Tel – (62) 3956-8888

E-Mail:centrodeestudoshmdi@gmail.com

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste DOCUMENTO DE ASSENTIMENTO INFORMADO.

NOME DO ADOLESCENTE	ASSINATURA	DATA
----------------------------	-------------------	-------------

NOME DO ADOLESCENTE	ASSINATURA	DATA
----------------------------	-------------------	-------------

