

Ritmo de Crescimento de Crianças Com Hiperplasia Congênita da Supra-Renal em Tratamento Com Baixas Doses de Hidrocortisona

Ivani Novato Silva
Cristiane F. Cunha
Samuel D. Antônio
Guilherme F.M.P. Andrade

Divisão de Endocrinologia Infantil e do Adolescente (INS & CFC) do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina – UFMG (SDA & GFMPA), Belo Horizonte, MG.

RESUMO

O crescimento de 27 crianças com hiperplasia congênita da supra-renal (HCSR) tratadas com baixas doses de hidrocortisona foi avaliado por um período de $6,1 \pm 1,8$ anos. As crianças receberam acetato de hidrocortisona na dose diária de $10,8 \pm 2,0$ mg/m² e 24 delas utilizaram também acetato de fludrocortisona, $0,1$ mg/dia. Vinte e três eram do sexo feminino. No início do estudo a idade cronológica (IC) era $6,1 \pm 2,9$ anos e a idade óssea (IO) $6,9 \pm 3,3$ ($r = 0,66$). Cinco crianças apresentavam avanço da IO > 2 anos em relação à IC. Utilizando os dados do NCHS como referência foram calculados os desvios-padrão da média para estatura em relação à IC (DP/E) e à IO (DP/IO). O DP/E inicial era $-0,8 \pm 1,9$ e ao final do estudo $-0,17 \pm 1,5$ ($p = 0,02$). O DP/IO inicial era $-1,5 \pm 2,1$ e o final $-1,34 \pm 1,2$ ($p = 0,51$). O grupo de crianças com diferença entre IO e IC > 2 anos apresentou DP/IO inicial $-4,55 \pm 0,9$ e final de $-2,48 \pm 0,4$ ($p = 0,003$). A IO avançou $1,3 \pm 0,3$ por ano de IC e o grupo de crianças com IO inicialmente avançada apresentou melhora do DP/IO final em relação ao inicial. As concentrações plasmáticas de 17-OH Progesterona (17OHP) e androstenediona estavam acima dos valores de referência e se elevaram durante o período de avaliação. Concluímos que o crescimento das crianças com HCSR, em uso de doses reduzidas de hidrocortisona, foi adequado no período de avaliação, sem excessivo avanço da maturação óssea, mesmo com supressão incompleta da concentração plasmática da 17-OHP e dos compostos androgênicos. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/1:120-125)

Descritores: Crescimento; Deficiência da 21-hidroxilase; Glicocorticóides; Hidrocortisona; Hiperplasia congênita da supra-renal

ABSTRACT

Growth Rate of Children With Congenital Adrenal Hyperplasia During Treatment With Low Doses of Hydrocortisone.

We evaluated linear growth of 27 children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) treated with low doses of oral hydrocortisone. They were followed-up during 6.1 ± 1.8 years with daily hydrocortisone doses of 10.84 ± 2.0 mg/m² and 0.1 mg fludrocortisone (24 of them). Twenty-three were female. Mean chronological age (CA) was 6.1 ± 2.9 years and bone age (BA) 6.9 ± 3.3 ($r = 0.66$) at the beginning of the study. Five children showed BA advancement > 2 years relating to CA. It was calculated Height SD for CA (SD/H) and for BA (SD/BA) were calculated using NCHS as reference pattern. At the beginning of the study SD/H was -0.8 ± 1.9 and corresponding SD/BA was -1.5 ± 2.1 ; at the end SD/H was -0.17 ± 1.5 and SD/BA was -1.34 ± 1.2 ($p = 0.02$ and $p = 0.51$, respectively for the beginning and the end). BA changed 1.3 ± 0.3 per year during this period. Children with advanced BA showed an improvement of SD/BA, from -4.55 ± 0.9 at from the beginning, -4.55 ± 0.9 to -2.48 ± 0.4 at the end of follow-up, -2.48 ± 0.4 ($p = 0.003$). The elevated plasma levels of 17-OH Progesterone (17OHP) and androstenedione showed further increase during follow-up. We conclude that children with CAH receiving low doses of hydrocortisone showed adequate growth during the follow-up, without excessive BA advancement, even though full suppression of plasma levels of 17OHP and androgens was not achieved. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/1:120-125)

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia; 21-hydroxylase deficiency; Glucocorticoids; Growth; Hydrocortisone

Recebido em 05/11/04
Aceito em 17/11/04

A HIPERPLASIA CONGÊNITA da supra-renal (HCSR) por deficiência da enzima 21-hidroxilase (21-OHD) é a principal causa de genitália ambígua na infância (1). A reposição com corticosteróides mudou o prognóstico dessas crianças, permitindo a normalização do distúrbio hidro-eletrolítico e impedindo a progressão da virilização. Apesar disso, um dos objetivos da terapêutica não tem sido alcançado: a aquisição da estatura final dentro do esperado é, ainda, um desafio (2).

Estudos de longa duração mostram que os pacientes com HCSR não atingem a altura final prevista. Uma metanálise de 18 estudos publicada em 2001 por Eugster e col. mostrou que as crianças com HCSR por 21-OHD tinham um déficit médio na sua altura final de -1,37 DP (3,4).

A reposição com glicocorticóides em doses excessivas tem sido, em parte, responsabilizada pela não aquisição da altura final (2,5). Por este motivo, doses substitutivas mais próximas à secreção fisiológica do cortisol têm sido preconizadas para o tratamento dessas crianças.

A partir de 1995, após estudo prospectivo (6) onde constatamos o prejuízo da velocidade de crescimento em crianças com a terapêutica clássica para a HCSR, foi instituída nova orientação, com redução da dose do glicocorticóide para as crianças acompanhadas na Divisão de Endocrinopediatria do Hospital das Clínicas da UFMG. O acompanhamento do crescimento linear dessas crianças, até o momento, é relatado a seguir.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliadas 27 crianças em acompanhamento regular na Divisão de Endocrinologia Pediátrica e do Adolescente do Hospital das Clínicas da UFMG (Belo Horizonte, Brasil) a partir de 1995. O diagnóstico clínico da 21-OHD foi confirmado pelo aumento da concentração basal da 17-hidroxiprogesterona (17OHP) e dos compostos androgênicos. As crianças que iniciaram o tratamento com dose diária média de 10mg/m² de acetato de hidrocortisona (Hc) ou aquelas já acompanhadas antes de 1995 que apresentassem idade óssea (IO) < 12 anos naquela data e que passaram também a receber essa dose, foram incluídas no estudo.

Foi considerado bom controle a manutenção da velocidade de crescimento (VC) e o canal previsto, além de evolução da IO compatível com o crescimento, sem sinais de virilização ou desequilíbrio hidro-eletrolítico. A normalização dos exames hormonais

não foi considerada meta terapêutica; as dosagens plasmáticas da 17OHP e da Androstenediona (A) deveriam estar em limites aceitáveis: 17OHP < 1000ng/dl e A < 0,5ng/ml (RIA) para crianças impúberes. Caso isto não ocorresse, os ajustes eram prescritos de acordo com a necessidade.

As crianças foram acompanhadas a cada três meses, em consultas clínicas, com ênfase na avaliação criteriosa dos dados antropométricos, caracteres sexuais secundários e pressão arterial, além da realização de exames laboratoriais.

As medidas de comprimento e altura foram realizadas em régua própria e antropômetro fixo, estando as crianças com roupas leves e descalças. Para avaliação puberal foram considerados os critérios de Tanner (7,8), especialmente a presença de mamas nas meninas e crescimento testicular nos meninos. A avaliação da maturação óssea foi feita, anualmente, de acordo com os critérios de Tanner – RUS (9), por um único avaliador. Os dados do NCHS foram utilizados como referência populacional para o crescimento (10).

A partir dos dados trimestrais foram calculados os desvios-padrão da média para a estatura e o peso em relação à idade cronológica, DP/E e DP/P e a diferença entre os DP final e inicial, isto é, do tempo máximo de acompanhamento de cada criança (Δ DP/E) durante o período de estudo. Foram calculados também os desvios-padrão da média para a estatura em relação à IO, escores DP/IO e a diferença entre os DP inicial e final em relação à IO, isto é, do tempo máximo de acompanhamento de cada criança (Δ DP/IO) durante o período de estudo.

O ritmo de maturação óssea foi calculado a partir da progressão da IO em relação ao tempo de acompanhamento, descrito como a diferença entre a IO final e inicial durante o período de estudo (Δ IO).

As dosagens hormonais foram comparadas após transformação logarítmica devido à grande variação apresentada.

As variáveis foram expressas em médias \pm DP e comparadas pelo teste t pareado, considerando-se significativo o valor de p-alfa < 0,05. Quando indicado utilizou-se, ainda, a correlação de Pearson.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da UFMG e a análise foi realizada a partir dos dados armazenados nos prontuários médicos.

RESULTADOS

Vinte e três crianças eram do sexo feminino. Vinte e quatro pacientes não apresentavam nenhum sinal puberal no

início do estudo. Ao final, 19 apresentavam-se entre nos estágios II e V, de acordo com os critérios de Tanner. O tempo médio de avaliação foi de $6,1 \pm 1,8$, variando entre 1,4 e 8,9 anos. Vinte e sete crianças usaram Hc na dose média de $10,84 \pm 2,0 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$, em três vezes, com maior dose pela manhã; 24 delas usavam o acetato de fludrocortisona na dose de $0,1 \text{ mg}/\text{dia}$.

Como algumas crianças apresentavam um grande avanço da maturação óssea em relação à idade cronológica (IC) no início do estudo, optou-se por dividi-las em dois grupos para análise: o grupo A, com diferença entre IO e IC < 2 anos e o grupo B, com diferença entre IO e IC > 2 anos.

A dose média de Hc foi $10,81 \pm 2,1$ no grupo A e $10,98 \pm 1,2 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ no grupo B.

O peso médio das crianças estava dentro da faixa de referência para a idade; o desvio-padrão médio para o peso em relação à IC (DP/P), durante o estudo, foi $-0,28 \pm 1,3$ para o grupo A, $0,7 \pm 0,6$ para o B e $-0,1 \pm 1,3$ considerando o total das crianças.

Nas tabelas 1 e 2 são apresentadas as características das 27 crianças estudadas, a evolução do crescimento e a progressão da IO em relação à IC, e as relações entre os índices de crescimento e maturação óssea.

A IC (\pm DP) no início do estudo foi $6,1 \pm 2,9$ e a IO de $6,9 \pm 3,3$ ($r = 0,66$). As crianças apresentaram ritmo de maturação de $1,3 \pm 0,3$ anos de IO para cada ano de IC. Ao final do acompanhamento a IC era $12,2 \pm 2,9$ e a IO era $14,4 \pm 2,9$ ($r = 0,63$). A IC inicial do grupo A foi $6,4 \pm 3,1$ e a IO $6,2 \pm 3,3$ ($r = 0,86$) e ao final IC de $12,7 \pm 2,9$ e a IO de $14,3 \pm 3,0$ ($r = 0,75$).

Observa-se que o DP/E médio final mostra ganho em relação ao inicial para todas as crianças ($p =$

Tabela 1. Características gerais e evolução de 27 crianças com HCSR em 6 anos.

	Grupo A	Grupo B	Total
N	22 (19F e 3M)	5 (4F e 1M)	27 (23F e 4M)
IC inicial (anos)	$6,4 \pm 3,1$	$4,5 \pm 0,5$	$6,1 \pm 2,9$
Hc (mg/m²)	$10,81 \pm 2,1$	$10,98 \pm 1,2$	$10,84 \pm 2,0$
ΔIC	6,3	5,5	6,1
ΔIO	8,0	5,2	7,5
IO/ano	$1,3 \pm 0,3$	$0,98 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$
ΔDP/E*	0,87	-0,42	0,63
ΔDP/IO**	-0,27	2,07	0,16

F= sexo feminino, M= sexo masculino, Hc= hidrocortisona, IC= idade cronológica, IO= idade óssea

*= Desvio-padrão da estatura para idade cronológica

**= Desvio-padrão da estatura para a idade óssea

0,02) e, especialmente, para o grupo A ($p = 0,004$); o ganho observado no grupo B não apresentou diferença estatística ($p = 0,45$) durante o período. Já o DP/IO médio final mostra ganho significativo em relação ao inicial apenas para o grupo B ($p = 0,003$); o grupo A ($p = 0,19$) e o total de 27 crianças ($p = 0,51$) não apresentaram mudança no período (figuras 1 e 2).

Na tabela 3 observam-se, para todas as crianças, valores médios da 17OHP e A acima da referência no período de estudo. Comparando-se os resultados das crianças que tinham exames ao início e final do período houve aumento estatisticamente significativo da 17OHP ($n = 17$, $p = 0,003$) e da A ($n = 15$, $p = 0,003$). Análise em separado mostra resultados similares no grupo A: aumento da 17OHP ($n = 12$, $p = 0,002$) e A ($n = 10$, $p = 0,03$) e também no grupo B ($n = 5$), sem alcançar significância estatística (A: $p = 0,09$; 17OHP: $p = 0,59$).

Tabela 2. Crescimento e maturação óssea de 27 crianças com HCSR em 6 anos.

	IC i	IC f	IO i	IO f	DP/E [†] i	DP/E [†] f	DP/IO ^{††} i	DP/IO [†] f
Grupo A	$6,4 \pm 3,1$	$12,7 \pm 2,9$	$6,2 \pm 3,3$	$14,3 \pm 3,0$	$-1,2 \pm 1,7$	$-0,4 \pm 1,6^*$	$-0,8 \pm 1,6$	$-1,1 \pm 1,2$
Grupo B	$4,5 \pm 0,5$	$10,0 \pm 2,1$	$9,8 \pm 1,6$	$15,0 \pm 2,5$	$1,1 \pm 1,3$	$0,7 \pm 1,0$	$-4,5 \pm 0,9$	$-2,5 \pm 0,4^*$
Total	$6,1 \pm 2,9$	$12,2 \pm 2,9$	$6,9 \pm 3,3$	$14,4 \pm 2,9$	$-0,8 \pm 1,9$	$-0,2 \pm 1,5^*$	$-1,5 \pm 2,1$	$-1,3 \pm 1,2$

IC= idade cronológica, IO= idade óssea, i= inicial, f= final, *= $p < 0,05$ em relação ao inicial

†= Desvio-padrão da estatura para idade cronológica

††= Desvio-padrão da estatura para a idade óssea

Tabela 3. Perfil hormonal de 27 crianças com HCSR.

	Grupo A (n= 22)	Grupo B (n= 5)	Total (n= 27)
17OHP inicial	$1614,00 \pm 3768,38$	$1764,8 \pm 1442,4$	$1637,00 \pm 3311,46$
17OHP final	$4790,43 \pm 6074,16^*$	$6516,6 \pm 11208,6$	$5298,12 \pm 7578,34^*$
A inicial	$1,74 \pm 2,1$	$2,14 \pm 1,4$	$1,87 \pm 1,9$
A final	$4,63 \pm 7,38^*$	$9,38 \pm 5,5$	$6,21 \pm 7,01^*$

17OHP= 17OHProgesterona em ng/dL, A= androstenediona em ng/mL

*= $p < 0,05$ em relação ao inicial

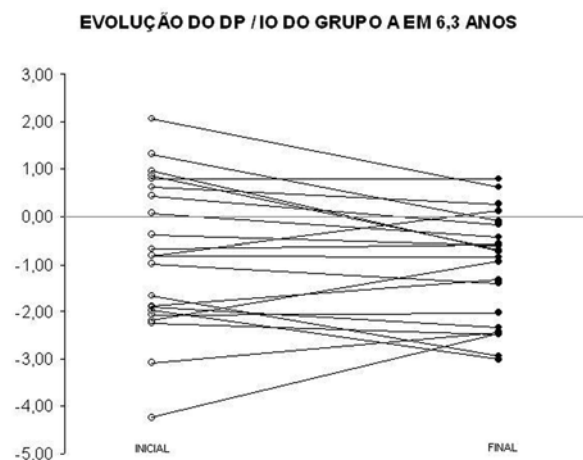


Figura 1. Evolução do desvio-padrão da estatura em relação à idade óssea no Grupo A durante o período do estudo.

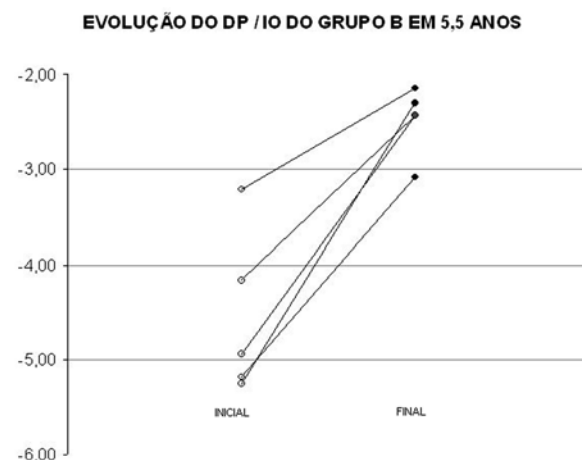


Figura 2. Evolução do desvio-padrão da estatura em relação à idade óssea no Grupo B durante o período de estudo.

DISCUSSÃO

O regime terapêutico ideal para aquisição da estatura final esperada em crianças com HCSR ainda não é conhecido. Hc é considerado o glicocorticóide de escolha para o tratamento dessas crianças porque exibe menor efeito supressivo sobre o crescimento (11). A partir da constatação de que a secreção fisiológica de cortisol é mais baixa que os valores previamente considerados (12), doses substitutivas proporcionalmente menores de Hc foram gradativamente aceitas (2,6,11). Mas o manuseio de doses corretas do glicocorticóide para a substituição do cortisol endógeno é difícil, e com frequência observa-se superdosagem, especialmente nos lactentes (13). São vários os fatores que podem concorrer para um mau controle.

Inadequação da manipulação farmacêutica da Hc foi relatada por Merke e cols. (14) e representa também um grande problema para as crianças brasileiras.

Além disso, há o problema da adesão por parte das crianças e, especialmente, dos adolescentes ao uso de medicação crônica 3 ou 4 vezes ao dia (2). Uso irregular da medicação, durante o período de estudo, foi informado por 20% das crianças, mas este número pode ser ainda maior. A biodisponibilidade da Hc oral é praticamente completa e permitiria um controle adequado com ingestão a cada 8h em doses apenas 6% maiores que uma aplicação correspondente IV (15). No entanto, as dificuldades de adesão acabam propiciando períodos de “escape” durante as 24hs, sufi-

cientes para estimular o ACTH e, conseqüentemente, a produção androgênica.

A detecção de precursores do cortisol e compostos androgênicos elevados é freqüente durante um esquema adequado com Hc ou até mesmo com doses excessivas, e durante a avaliação laboratorial podem ser detectadas variações individuais e exacerbações a que toda a esteroidogênese cortical está sujeita (6,16). Esta grande variabilidade e a dificuldade de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal levam à necessidade de doses muito elevadas de glicocorticóides para normalizar completamente os parâmetros hormonais, o que compromete o seu uso para ajuste das doses terapêuticas.

Observamos que as médias da 17OHP e A plasmáticas estavam acima dos valores de referência e se elevaram significativamente entre o início e final do período de estudo. Como não houve mudança na dose da Hc, acreditamos que essa elevação poderia estar relacionada à progressão do estadiamento puberal de 2/3 das crianças durante a avaliação. O achado de concentrações mais altas nas crianças com IO mais avançadas poderia corroborar essa hipótese (tabela 3).

A falta de parâmetros laboratoriais confiáveis nos obriga a utilizar, para o controle, parâmetros clínicos e radiológicos que não permitem detecção e intervenção precoces. Isto dificulta o seguimento das crianças e ajustes das doses da Hc em curto prazo, antes que ocorram alterações no crescimento e maturação óssea.

Praticamente todos os estudos que avaliaram a estatura final de indivíduos com HCSR mostraram algum déficit em relação ao canal familiar e populacional (3,4,13,17). Não somente a supressão inade-

quada, mas também, o excesso de glicocorticóides interfere sobre o crescimento, prejudicando a altura final além da possibilidade de redução da massa óssea (18,19). Especialmente nos primeiros 2 anos de vida e durante o estirão puberal, quando a VC é maior, as crianças estão mais sujeitas a esse prejuízo, com perda definitiva do seu potencial de crescimento (13,18,20-22). E é justamente nesses períodos que as crianças com frequência recebem doses mais altas dos glicocorticóides (23).

Apesar de existirem algumas recomendações anteriores (21), a Hc em dose substitutiva de aproximadamente 10-15mg/m²/dia vem sendo reconhecida como apropriada há cerca de uma década (5).

A grande questão que se coloca, no entanto, é a dificuldade de controle da excessiva produção androgênica com a redução da dose de hidrocortisona, que possibilitaria aceleração da maturação óssea e fechamento precoce das epífises.

Diferentes intervenções têm sido propostas para resolver esta questão como, por exemplo, a associação de inibidores do receptor androgênico e da aromatase periférica a doses reduzidas de Hc ou o uso do hormônio de crescimento (24,25). Os resultados preliminares apresentados são satisfatórios, mas pode vir a ser ampliado, em nossa opinião, o sério problema de adesão à terapêutica.

A dose média de Hc utilizada pelas crianças estudadas foi 10,84 ± 2,0mg/m²/dia, similar entre os grupos. Com essa dose observamos, no período de estudo, um ganho em altura correspondente à evolução da maturação óssea. Outros estudos preliminares também encontraram VC normal em crianças tratadas com 10-15mg/m²/dia (22).

Por outro lado, o diagnóstico tardio com avanço significativo da IO é um fator frequentemente relacionado ao comprometimento da estatura final (18,23). O grupo de crianças que já apresentava IO > 2 anos em relação à IC no início do estudo apresentou ganho em altura de 34cm para um avanço de IO de 0,98/ano num período médio de 5,5 anos. A importante melhora no DP/IO entre o início e fim do estudo sugere uma certa recuperação, pois o ritmo de crescimento se manteve sem o correspondente avanço da IO. Mas, devido à grande aceleração inicial da IO, o estirão puberal pode não contribuir com o ganho em altura esperado para as crianças normais, como já relatado (23); apesar da melhora do DP/IO final em relação ao inicial, as crianças diagnosticadas tardiamente provavelmente terão prejuízo na estatura final. Algum grau de recuperação da VC já foi sugerido, mas ainda não há estudos em longo prazo que permitam confirmação ou avaliação da sua magnitude (26).

As crianças que não apresentaram, inicialmente, avanço da IO mantiveram o crescimento durante a avaliação, especialmente quando na análise foi considerado o DP/IO. Estes dados sugerem que, mesmo com níveis de androgênios acima dos valores de referência, como observado, o ritmo de crescimento se manteve durante o período de estudo.

O diagnóstico precoce e a reposição com doses mais adequadas de Hc certamente melhoram o prognóstico das crianças com HCSR. Estamos, portanto, de acordo com alguns autores que têm sugerido “*back to basics*” considerando que a terapêutica atualmente preconizada precisa de ajustes, antes que outras propostas possam ser recomendadas (4,27,28). As observações desse estudo não são definitivas, sendo necessário continuar o acompanhamento das crianças para que se possa tirar conclusões sobre a possível melhora da estatura final com doses reduzidas de Hc. Concluimos, preliminarmente, que o uso dessas doses para o tratamento das crianças com HCSR, mesmo com supressão incompleta dos parâmetros hormonais, possibilita crescimento adequado, sem excessivo avanço da IO e da VC.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos Drs. Fernando Gomes Carvalho e Michelle Amorim Costa pela colaboração na captação e registro dos dados, como bolsistas de iniciação científica, e ao Dr. Petrônio Rabelo Costa pela avaliação radiológica da maturação óssea.

REFERÊNCIAS

1. White PC, Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. **Endoc Rev** 2000;21:245-91.
2. Migeon CJ, Donohoue PA. Congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. Its molecular basis and its remaining therapeutic problems. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1991;20:277-97.
3. Hargitai G, Solyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, et al. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study. **Horm Res** 2001;55:161-71.
4. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. **J Pediatr** 2001;138:26-32.

5. Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency (Clinical review). **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:241-5.
6. Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Hydrocortisone in current replacement doses may impair growth in children with congenital adrenal hyperplasia. **Arch Dis Child** 1997;77:214-8.
7. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. **Arch Dis Child** 1969;44:291-303.
8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. **Arch Dis Child** 1970;45:13-23.
9. Tanner JM, Whitehouse N, Cameron N, editors. **Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method)**. San Diego:Academic Press Inc.; 1983.
10. CDC Growth Charts 2000. National Center for Health Statistics; <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
11. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4048-53.
12. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. **J Pediatr** 1990;117:892-6.
13. Muirhead S, Sellers EA, Guyda H. Canadian Pediatric Endocrine Group. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. **J Pediatr** 2002;141:247-52.
14. Merke DP, Cho D, Calis KA, Keil MF, Chrousos GP. Hydrocortisone suspension and hydrocortisone tablets are not bioequivalent in the treatment of children with congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:441-5.
15. Charmandari E, Johnston A, Brook CGD, Hindmarsh PC. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **J Endocrinol** 2001;169:65-70.
16. Silva IN, Oliveira Jr DF, Simal CJR, Viana MB, Chagas AJ. Morning steroid profile in children with congenital adrenal hyperplasia under different hydrocortisone schedules. **Indian J Pediatr** 1994;61:341-6.
17. Jääskeläinen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. **Pediatr Res** 1997;41:30-3.
18. Manoli I, Kanaka-Gantenbein Ch, Voutetakis A, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2002;57:669-76.
19. Brunelli VL, Russo G, Bertelloni S, Gargantini L, Balducci R, Chiesa L, et al. Final height in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the Italian experience. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2003;16(suppl 2):277-83.
20. Stikkelbroeck NMML, Van't Hof-Grootenboer BAE, Hermus ARMM, Otten BJ, Van't Hof MA. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:3525-30.
21. Winter JSD, Couch RM. Modern medical therapy of congenital adrenal hyperplasia. A decade of experience. **Ann NY Acad Sci USA** 1985;458:165-73.
22. Girgis R, Winter JSD. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with Congenital Adrenal Hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3926-9.
23. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitengeweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. **Arch Dis Child** 2002;87:139-44.
24. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB. Flutamide, testosterone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:1114-20.
25. Quintos JBQ, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with Congenital Adrenal Hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1511-7.
26. Ciaccio M, Montiveros C, Rivarola MA, Belgorosky A. Effect of the dose of oral hydrocortisone on growth rate during long-term treatment of children with salt losing congenital adrenal hyperplasia. **Medicina (B. Aires)** 2002;62:551-4.
27. Schwartz RP. Back to basics: early diagnosis and compliance improve final height outcome in congenital adrenal hyperplasia. **J Pediatr** 2001;138:3-5.
28. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:193-206.

Endereço para correspondência:

Ivani Novato Silva
Divisão de Endocrinologia Infantil e do Adolescente
HC - Faculdade de Medicina da UFMG
Av. Alfredo Balena 190, s/4061
30130-100 Belo Horizonte, MG
E-mail: ivanins@medicina.ufmg.br