

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ZILDA MARIA BRAID ARLÉO D'EL-REY

**Concentração plasmática de renina e monitorização da reposição de mineralocorticoide
em pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase**

Ribeirão Preto
2024

ZILDA MARIA BRAID ARLÉO D'EL-REY

Concentração plasmática de renina e monitorização da reposição de mineralocorticoide em pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase

Versão original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Sonir Roberto Rauber Antonini

Ribeirão Preto
2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Braid, Zilda

Concentração plasmática de renina e monitorização da reposição de mineralocorticoide em pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase. Ribeirão Preto, 2024.

56 p. : il. ; XX cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Antonini, Sonir Roberto Rauber.

1. Hiperplasia adrenal congênita. 2. Renina. 3. Tratamento. 4. Mineralocorticoide. 5. Fludrocortisona.

Nome: Zilda Maria Braid Arléo D'el-Rey

Título: Concentração plasmática de renina e monitorização da reposição de mineralocorticoides em pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Sonir Roberto Rauber Antonini

Aprovada em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Sonir Roberto Rauber Antonini (presidente)

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Julgamento: _____

Profa. Dra. Tânia Sartori Sanchez Bachega

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Julgamento: _____

Prof. Dr. Ivan Coelho Machado

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Julgamento: _____

Prof. Dr. Cláudio Elias Kater

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Julgamento: _____

Dedico minha tese de doutorado ao meu marido e companheiro de vida, Leandro, por todo incentivo, apoio e paciência; por ser meu porto seguro diante dos desafios superados ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Professor Dr. Ayrton Custódio Moreira pelos valores, ensinamentos e contribuições fundamentais para o desenvolvimento deste estudo. A sua dedicação à clínica e ao laboratório de endocrinologia é admirável.

Agradeço à Professora Dra. Lucila Elias e à Dra. Livia Mermejo pela disponibilidade, sugestões e auxílio ao longo deste projeto de pesquisa.

Agradeço imensamente ao Professor Dr. Fábio Carmona por todo suporte técnico importantes ao aperfeiçoamento metodológico deste estudo.

Agradeço também a Renata Pugliese e Wendy Turatti pelos ensinamentos sobre as técnicas do estudo molecular do gene *CYP21A2*.

Ao Sr. José Roberto Silva agradeço pelo apoio na execução dos ensaios hormonais utilizados neste trabalho.

Agradeço a amiga que fiz desde o primeiro dia da pós-graduação, Mônica Stechinni, por todo aprendizado e apoio emocional e técnico ao longo desta jornada.

Por fim, agradecemos ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), pelo suporte no desenvolvimento dos projetos de pesquisa.

RESUMO

BRAID, Zilda. Concentração plasmática de renina e monitorização da reposição de mineralocorticoide em pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase. 2024. 56 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2024.

Contexto: Os critérios disponíveis para avaliar a reposição de mineralocorticoides (MC) em pacientes com hiperplasia adrenal congênita 21OHD (HAC 21-OHD) não são tão específicos, padronizados ou bem compreendidos. **Objetivo:** Avaliar a qualidade da reposição de MC em pacientes com a forma clássica de HAC 21-OHD considerando os níveis de concentração plasmática de renina (CPR) isoladamente ou em associação com parâmetros clínicos e eletrólitos. Avaliamos a acurácia dos níveis de CPR para discriminar entre reposição de MC adequada e inadequada. **Métodos:** Estudo longitudinal de coorte, retrospectivo, duração de dois anos, envolvendo a avaliação total de 444 consultas médicas e 77 pacientes com HAC 21-OHD tratados com MC. Foram analisados CPR, eletrólitos, androgênios, pressão arterial (PA) e parâmetros clínicos. Comparamos a classificação da reposição de MC (adequada: TA-MC; insuficiente: SUB-dose-MC; e excessiva: SUPER-dose-MC), considerando 4 cenários para definir a qualidade deste tratamento. Regressão logística multinomial foi utilizada para identificar fatores preditivos associados ao TA-MC. Curvas ROC foram usadas para checar a acurácia da CPR em discriminar entre TA-MC, SUB-dose-MC e SUPER-dose-MC. **Resultados:** Associando todos os parâmetros, as taxas de TA-MC, SUB-dose-MC e de SUPER-dose-MC foram iguais a 59,5%, 22,8% e 16%, respectivamente. CPR isoladamente subestimou o TA-MC (27,2%) e superestimou o SUB-dose-MC (56,4%). Sem considerar a CPR, o TA-MC foi significativamente superestimado (88,5%) e subestimado os SUB-dose-MC (4,8%) e SUPER-dose-MC (2,8%). Regressão logística multinomial identificou a CPR como preditora do TA-MC ($p < 0,01$), apesar do mesmo não ter ocorrido com a dose fludrocortisona, níveis de Na e K, nem com PA. A acurácia da CPR para discriminar entre TA-MC e SUB-dose-MC foi 0,96 [IC95%: (0,92; 0,98)], mas teve menor desempenho em discriminar a SUPER-dose-MC, 0,69 [IC95%: (0,63; 0,74)]. **Conclusão:** CPR associada a parâmetros clínicos e bioquímicos é essencial para avaliar a reposição de MC em pacientes com HAC 21-OHD. CPR isoladamente não é indicada para ajuste da dose de MC, mas a ausência da monitorização desta

impacta negativamente o tratamento. A combinação criteriosa da CPR, dosagem de eletrólitos, PA e manifestações clínicas permite uma reposição de MC mais apropriada.

Palavras-chave: Hiperplasia adrenal congênita. Renina. Tratamento. Mineralocorticoide. Fludrocortisona.

ABSTRACT

BRAID, Zilda. Plasma renin measurement on monitoring the mineralocorticoid replacement in patients with congenital adrenal hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency. 2024. 56 p. Thesis (Doctor of Science) – Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2024.

Context: The available criteria to monitor mineralocorticoid (MC) replacement in patients with 21OHD congenital adrenal hyperplasia (21OHD-CAH) are not very specific, not standardized, or comprehensively tested. **Purpose:** To evaluate MC supplementation's suitability in 21OHD-CAH classic form patients considering the levels of plasma renin concentration (PRC) isolated or in association with clinical parameters and electrolytes. We assessed the accuracy of PRC measurements to discriminate between adequate and inadequate MC replacement. **Methods:** Longitudinal two-year cohort study, retrospective, involving the total of 444 medical appointments of 77 patients with 21OHD-CAH treated with MC were evaluated. PRC, electrolytes, androgens, blood pressure (BP), and clinical parameters were analyzed. We compared the classification of MC replacement (adequate: AT-MC; insufficient: UNDER-treat-MC; excessive: OVER-treat-MC) considering four scenarios to define the suitability of MC therapy. Multinomial logistic regression was performed to identify predictive factors associated with AT-MC. ROC curves were used to check PRC accuracy to discriminate AT-MC against UNDER-dose-MC and OVER-dose-MC. **Results:** Combining all criteria, AT-MC, UNDER-treat-MC, and OVER-treat-MC rates were 59.5%, 22.8%, and 16%, respectively. PRC alone significantly underestimated AT-MC (27.2%) and overestimated UNDER-treat-MC (56.4%). Not considering PRC, significantly overestimated AT-MC (88.5%) and underestimated UNDER-treat-MC and OVER-treat-MC (4.8% and 2.8%). Multinomial logistic regression identified PRC ($p < 0.01$), but not fludrocortisone dose, Na and K levels, and BP as predictors of AT-MC. PRC accuracy to discriminate AT-MC against UNDER-treat-MC was 0.96 [IC95%: (0.92; 0.98)], but lower performance to discriminate against OVER-treat-MC and 0.69 [IC95%: (0.63; 0.74)]. **Conclusion:** PRC measurement in combination of clinical and biochemical parameters is essential to evaluate MC replacement in 21OHD-CAH patients. PRC levels alone should not be used to guide MC dose adjustment, but the absence of PRC monitoring negatively impacts this treatment. A judicious combination of PRC measurement, BP assessment and clinical parameters allows better MC replacement suitability.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia. Renin. Treatment. Mineralocorticoid. Fludrocortisone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Manifestações clínicas relacionadas à reposição excessiva e deficiente de mineralocorticoide e de glicocorticoide.....	20
Figura 2 – Classificação da reposição de mineralocorticoide de acordo com parâmetros clínico, de pressão sanguínea e bioquímico.....	22
Figura 3 – Classificação da reposição de glicocorticoide de acordo com parâmetros clínico e bioquímico.....	23
Figura 4 – Cenários desenvolvidos para avaliar a importância da concentração plasmática de renina na classificação da reposição de mineralocorticoide.....	24
Figura 5 – Fluxograma da seleção dos participantes e das consultas médicas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.....	27
Figura 6 – Perfil da pressão arterial ao longo do tempo e por faixa etária.....	32
Figura 7 – Relação da pressão arterial com a concentração plasmática de renina e com a dose de fludrocortisona.....	34
Figura 8 – Cenários da classificação da reposição de mineralocorticoide.....	37
Figura 9 – Curva ROC da concentração plasmática de renina como discriminador entre a reposição de mineralocorticoide adequada e insuficiente.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos 60 pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica perdedora de sal ao diagnóstico da doença.....	30
Tabela 2 – Características gerais dos 17 pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica virilizante simples ao diagnóstico da doença	31
Tabela 3 – Comparação da consulta inicial e final dos 59 pacientes portadores de hiperplasia adrenal congênita forma clássica com cenário 4 de classificação da reposição de mineralocorticoide.....	39

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. HIPÓTESE	16
3. OBJETIVOS	17
4. METODOLOGIA	18
4.1 Modelo e local do estudo	18
4.2 Participantes	18
4.3 Características clínicas e radiológicas	18
4.4 Características laboratoriais	20
4.5 Monitorização da reposição de mineralocorticoide	21
4.6 Monitorização da reposição de glicocorticoide	22
4.7 Classificação da reposição de mineralocorticoide conforme 4 possíveis cenários ...	23
4.8 Análise estatística	24
4.9 Aspectos éticos e financiamento	25
5. RESULTADOS	26
5.1 Características dos participantes ao diagnóstico	27
5.2 Características dos participantes na primeira consulta (t0)	28
5.3 Evolução clínica, perfil bioquímico e tratamento com mineralocorticoide durante período de 2017 a 2019.	32
5.4 Concentração de androgênios e tratamento com glicocorticoide.	35
5.5 Reposição de mineralocorticoide	36
5.5 Evolução da qualidade de reposição de mineralocorticoide	38
6. DISCUSSÃO	40
7. CONCLUSÕES	43
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICE A	48
APÊNDICE B	51
APÊNDICE C	54
APÊNDICE D	55
APÊNDICE E	56

1 INTRODUÇÃO

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) por deficiência da 21-hidroxilase (21-OHD) é uma desordem autossômica recessiva decorrente da mutação do gene *CYP21A2* com perda de função que resulta na deficiência de cortisol e excesso da síntese de androgênios. O grau de insuficiência adrenal depende do genótipo. A HAC 21-OHD forma clássica tem incidência de 1:10.000 a 1:20.000 nascidos vivos e, frequentemente, cursa com deficiência de aldosterona associada. Na forma clássica virilizante simples (VS), 1-2% de atividade da 21-OH está preservada permitindo secreção de aldosterona em quantidade suficiente para prevenir as manifestações clínicas de insuficiência de mineralocorticoide (MC). Os pacientes com a forma perdedora de sal (PS), fenótipo mais grave desta doença, apresentam ausência de atividade da 21-OH atividade e redução importante da secreção de aldosterona.

A aldosterona é a principal responsável pela reabsorção de sódio (Na) nos segmentos distais dos túbulos renais. Esse hormônio é sintetizado na zona glomerulosa do córtex adrenal, sob a regulação do Sistema-Renina-Angiotensina (SRA) o qual atua por meio da angiotensina II (AGII) (1–3) produzida em resposta à liberação de renina pela artéria aferente glomerular (4,5). Na HAC 21-OHD forma PS, o hipoaldosteronismo reduz a expressão e atividade da bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase no túbulo coletor renal aumentando a reabsorção de potássio (K) e a excreção de Na e água (6). A hiponatremia e hipovolemia decorrentes desse processo ativam o SRA levando a incremento na produção de renina e de AG II (4,5). A AG II estimula a síntese da StAR e da CYP11B2 no córtex adrenal (1,2), além de atuar sobre receptores do sistema nervoso central desencadeando maior ingestão de água e apetite por sal (7).

A reposição de MC é necessária nos pacientes com HAC 21-OHD PS, para compensar as alterações hidroeletrolíticas causadas pela insuficiência de aldosterona. Esse tratamento corrige a hiponatremia e reduz a secreção da vasopressina, assim como do ACTH. Este último, permite diminuição da dose de glicocorticoide (GC) nesses pacientes, com impacto positivo no padrão de crescimento e menor risco de efeitos decorrentes do uso prolongado de GC em altas doses (8–10). Durante o primeiro ano de vida, associado a altas doses de MC, também é necessária suplementação de sal devido a resistência fisiológica ao MC causada por imaturidade renal e ao baixo aporte de sódio nas fórmulas lácteas e leite materno (11). Dieta sem restrição de sal e de alimentos salgados é indicada após essa idade (12). As orientações para tratamento com MC são gerais e sem definição de doses ideais com incentivo ao ajuste individualizado, ao contrário do tratamento e acompanhamento da insuficiência de GC que são bem definidos pela literatura disponível (8,11,13–15)

A monitorização da reposição de MC por meio da avaliação da pressão arterial, dosagem de eletrólitos (Na e K) e mensuração de renina deve ser realizada periodicamente (8,16). Sinais de deficiência (avidez por sal, tontura, hipotensão postural, hiponatremia, hipercalemia e elevação da renina) ou excesso desse esteroide (edema, hipertensão e supressão da renina) devem ser evitados (11,12,16). Hipovolemia leve pode estimular a elevação da renina mesmo com eletrólitos ainda normais (15). Crianças com excesso de MC, geralmente, são assintomáticas (16,17).

Concentração plasmática (CPR) ou atividade plasmática da renina (APR) permitem avaliação desta enzima, tendo a primeira vantagens sobre a segunda, apesar da maior experiência com ensaio da APR. Além de dosar diretamente a concentração desta enzima, a CPR possui menor tempo de análise e pode ser comparada em exames realizados por diferentes laboratórios devido a sua calibração internacional (18,19). Ambas necessitam de cuidados específicos quanto ao preparo do paciente (horário e posição durante a coleta, tempo de repouso, interferência de medicações e ingestão de sal) e processamento da amostra (temperatura e pH) (18,19).

Contudo, a falta da padronização de valores de corte da Renina para classificar a qualidade de reposição de MC nos indivíduos com insuficiência deste esteroide dificulta a monitorização do tratamento. Adicionalmente, nas crianças, a resistência fisiológica à aldosterona causada pela reduzida expressão dos receptores de MC nos ductos coletores distais renais no primeiro ano de vida (6,20,21) associada a ausência de valor de referência da Renina por faixa etária aumentam esse desafio. Ainda existem muitas incertezas em relação à avaliação da reposição de MC em pacientes com HAC 21-OHD e ao papel da CPR na monitorização deste tratamento.

2 HIPÓTESES

As hipóteses definidas pelos autores, para desenvolvimento desta pesquisa, foram: *(i)* Os pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica possuem uma inadequada reposição de mineralocorticoide; *(ii)* a concentração plasmática da renina é um biomarcador importante para monitorização do tratamento com fludrocortisona destes pacientes e pode ser utilizada de forma isolada para esta finalidade.

3 OBJETIVOS

Esse estudo teve o objetivo geral de avaliar a qualidade da reposição de mineralocorticoide em pacientes com diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica, por meio da concentração plasmática de renina isoladamente e em associação com parâmetros clínicos, pressão sanguínea e dosagem de eletrólitos.

O objetivo específico deste estudo foi verificar a acurácia da concentração plasmática da renina em discriminar a classificação da reposição de mineralocorticoide nesses pacientes.

4 METODOLOGIAS

4.1 *Modelo e local do estudo*

Este foi um estudo longitudinal retrospectivo tipo Coorte envolvendo todos os pacientes com diagnóstico de HAC 21-OHD forma clássica em uso de MC acompanhados no serviço de endocrinologia, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), um dos centros de referência para diagnóstico e tratamento desta doença no Brasil. Os prontuários médicos de todos os pacientes com diagnóstico de HAC 21-OHD forma clássica avaliados neste hospital durante o período entre 1962 e 2019 foram revisados.

4.2 *Participantes*

Dos 132 indivíduos diagnosticados com HAC 21-OHD forma clássica entre 1962 e 2019, foram considerados elegíveis para este estudo os pacientes que realizaram acompanhamento médico entre janeiro de 2017 e dezembro de 2019. Foram excluídos indivíduos que não faziam uso MC, não possuíam dosagem de eletrólitos nem CPR, com má aderência ao tratamento, com sexo genético e social discordantes e os com dados insuficientes.

Adicionalmente, foram selecionadas consultas com intervalo mínimo de 1 mês, considerando-se os tempos t0 (primeira consulta entre 2017 e 2019) à t17 (última consulta, após 33-34 meses do t0). As consultas nas quais o paciente não tinha iniciado uso de MC, não possuía dosagem de eletrólitos nem da CPR e as em que o paciente estava ausente foram excluídas deste estudo.

4.3 *Características clínicas e radiológicas*

O sexo genético foi utilizado para definir os gêneros masculino e feminino. Conforme definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), foi considerado adulto indivíduos com idade maior que 19 anos. Os participantes com idade entre 0-19 anos foram categorizados quanto ao estadiamento puberal de Tanner para mamas/testículos em pré-púbere (estágio de Tanner 1) e púbere / pós-púbere (estágios de Tanner 2 a 5). Foi definida mini puberdade para meninos e meninas o período de idade entre 0-4 meses e entre 0-6 meses, respectivamente (22–24).

Os escore-z de peso, altura e de índice de massa corpórea (IMC) foram calculados pelo método LMS por meio do programa Zanthro[®] 2013 StataCorp LP (25), sendo realizada correção para idade gestacional em crianças menores de 2 anos e com história de prematuridade. Peso, altura e IMC dos participantes até 19 anos foram classificados de acordo com os critérios da OMS 2006 e 2007. Adultos tiveram a classificação do IMC estabelecida conforme OMS 1995 e 1997 e, aqueles com altura inferior ao percentil 3, foram considerados baixos. Para valores extremos de escore-z, foi considerado o desvio-padrão (DP) mínimo de -5DP ou máximo de +5DP, como sugerido pelo referido método.

A pressão arterial (PA) foi aferida por método auscultatório. Nas crianças entre 2 semanas de vida e 1 ano de idade, a PA foi classificada conforme Dionne *et al.* (2012) (26). A partir de 1 ano de idade, a PA foi classificada segundo *The Clinical Practice Guidelines for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents from The American Academy of Pediatrics* (2017)(27). A presença de hipotensão postural foi avaliada em pacientes com registro de medidas da PA em posição ortostática e em posição supina ou decúbito na mesma consulta.

Para análise de grupos, foram avaliadas manifestações clínicas relacionadas à deficiência e ao excesso da reposição de MC e de GC, representadas na **Figura 1**. Foi considerada deficiência de MC a presença de: (i) perda ou baixo ganho de peso associado a VC normal ou reduzida em crianças menores; (ii) paresia e/ou alterações neurológicas leves (cefaleia, vômitos, irritabilidade, hipoatividade, sucção débil); (iii) avidez por sal; (iv) tontura espontânea ou associada a mudança da postura supino ou sentada para posição ortostática (tontura postural); ou (v) a presença de 2 ou mais sinais de crise de perda de sal (deterioração aguda do estado geral associada a desidratação, hipotensão arterial, choque hipovolêmico, prostração, crise convulsiva) (28,29). A ocorrência de (i) ganho ponderal elevado sem redução da velocidade de crescimento (VC) em crianças menores; além de (ii) edema; e (iii) poliúria e/ou polidipsia em todas as outras faixas etárias foi considerada excesso de MC (30–32).

Deficiência de GC foi definida pela presença de: (i) irregularidade menstrual ou amenorreia após 2 anos da menarca; (ii) hiperandrogenismo clínico (surgimento ou progressão da acne, surgimento ou piora da oleosidade cutânea, alopecia temporal, odor axilar ou pelos axilar ou pubiano precoces, hirsutismo, hipertrofia muscular, voz grave, aumento da VC, avanço da IO) de acordo com o sexo e a idade do paciente; (iii) surgimento ou aumento do volume de tumor testicular de restos adrenais (TART) (29,33) (iv) 2 ou mais sintomas de insuficiência adrenal (fadiga, astenia, anorexia, perda de peso, náuseas, vômitos, mialgia, hiperpigmentação cutânea) (29,34,35); ou se (v) 2 ou mais sinais de crise adrenal (deterioração

aguda do estado geral associado a hipotensão que melhora após uso de GC endovenoso, taquicardia, náuseas, vômitos, dor abdominal, em membros inferiores e/ou em dorso, prostração, síncope, alteração do nível de consciência) (34). Por fim, o excesso de GC foi caracterizado por: (i) ganho ponderal excessivo associado a aumento do apetite ou associado a redução da VC e/ou atraso da IO em crianças menores; ou (ii) 2 ou mais sinais clínicos de síndrome de Cushing (obesidade ou progressão da classificação do IMC, fâcies cushingoide, pleora facial, estrias violáceas, equimoses, fraqueza muscular proximal, distúrbios do humor) (33,36).

A idade óssea foi determinada de acordo com os critérios de Greulich-Pyle e calculado o delta-IO por meio da diferença entre a IO e a idade cronológica. Definida IO avançada e IO atrasada quando o escore-z do delta-IO em relação ao sexo e à idade foi maior que +1DP e menor que -1DP, respectivamente.

Figura 1 – Manifestações clínicas relacionadas à reposição excessiva ou deficiente de mineralocorticoide e de glicocorticoide.

Deficiência de mineralocorticoide	Deficiência de glicocorticoide
Baixo ganho / perda de peso + VC normal / reduzida* Fraqueza muscular Cefaleia, letargia, irritabilidade, vômitos, sucção débil Avidéz por sal Tontura postural Crise de perda de sal*	Hiperandrogenismo clínico Insuficiência adrenal* Crise adrenal* Irregularidade menstrual ou amenorreia**
Excesso de mineralocorticoide	Excesso de glicocorticoide
Ganho de peso elevado + VC normal* Edema Poliúria e polidipsia	Ganho de peso elevado + VC reduzida e/ou IO atrasada* Ganho de peso elevado + Aumento do apetite** Síndrome de Cushing*

VC: velocidade de crescimento; IO: idade óssea.

* Crianças menores; ** Adolescentes e adultos; * Presença de 2 ou mais sinais; ** Após 2 anos da menarca.

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

4.4 Características laboratoriais

Sódio (Na) e potássio (K) plasmáticos foram dosados por meio do método de eletrodos íon-seletivos (ISE). Valores de Na entre 135-145 mEq/L e de K entre 3,5-5,5 mEq/L, foram consideradas normais. Durante o período neonatal, o valor de normalidade definido para K foi entre 3,5-6,0 mEq/L (37,38).

Para dosar a CPR, amostra de sangue foi coletada em sala climatizada à temperatura ambiente, pela manhã, após 10 minutos de repouso em posição supina ou sentada. A CPR foi mensurada na plataforma automatizada para imunoensaio por quimioluminescência – *LLAISON®* (DiaSorin Ltd, Wokingham, Berkshire, UK) – calibrada conforme *WHO-National Institute for a Biological Standards Control* com código IS (*International Standard*) 68/356, Intervalos da CPR inferior a 5 mU/L, entre 5-45 mU/L e superior a 45 mU/L foram considerados baixos, normal e elevado, respectivamente. De acordo com protocolo institucional elaborado após execução local de um estudo piloto (dados não publicados), definiu-se como limite superior da normalidade da CPR valores maiores que 45 mU/L até 80 mU/L.

Dosagens plasmáticas de testosterona e androstenediona foram realizadas pelo método de Radioimunoensaio (RIA) (39) com coeficientes de variação (CV) intra ensaio de 6,8% e 5,4% e entre ensaio de 10,6% e 9,8%, respectivamente. Os valores de referência adotados variaram conforme sexo e desenvolvimento puberal e foram determinados por meio de padronização do método desenvolvida pelo laboratório de endocrinologia e metabologia do HC-FMRP-USP. Para o período da mini puberdade, os valores de normalidade de androgênios foram estabelecidos conforme literatura existente (23,24,40). Nas análises estatísticas, valores inferiores ao limite de detecção do método foram substituídos pelo menor valor detectável como descrito a seguir: 2,0 mU/L para CPR, 3,9 ng/dL para androstenediona e 10 ng/dL para testosterona. CPR superiores ao limite de detecção do método foram substituídas pelo maior valor detectável, 500 mU/L.

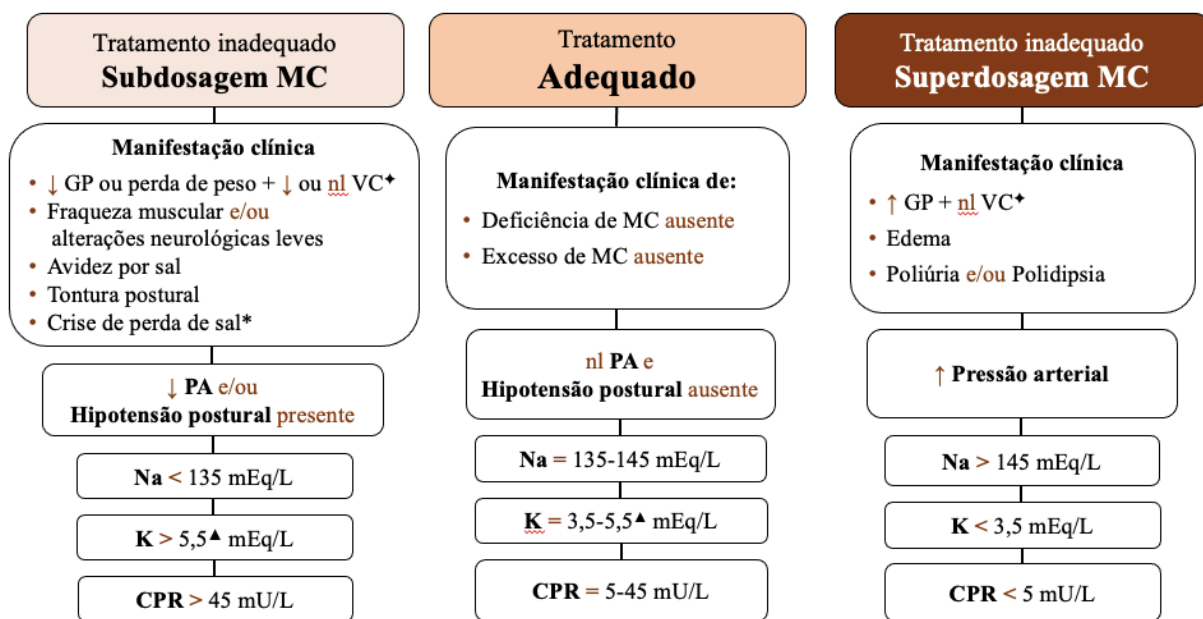
4.5 Monitorização da reposição de mineralocorticoide

A suplementação de sal em recém-nascidos e lactentes foi descrita em g/dia, considerando que 17 mEq de cloreto de sódio à 20% (NaCl 20%) equivalem a 1 g de sal. A dose de fludrocortisona foi expressa em mg/m²/dia em todas as faixas etárias. A dose cumulativa total foi obtida da soma das doses diárias, desde a primeira à última consulta incluídas neste estudo, durante o período de 2017 a 2019, e foi descrita em mg/m². Os dados faltantes ou incompletos não foram incluídos nas análises.

O desfecho avaliado foi a adequação da reposição de MC utilizando a associação dos seguintes parâmetros: clínico (deficiência ou excesso de MC), pressão sanguínea [classificação da PA e hipotensão postural (HP)] e bioquímico (dosagem de Na, K e da CPR) (**Figura 2**). De acordo com estes parâmetros, a reposição de MC foi classificada em: (i) Tratamento inadequado por subdosagem (SUB-dose-MC) quando manifestações clínicas de deficiência de MC,

hipotensão postural e/ou hipotensão arterial, hiponatremia, hipercalemia e CPR elevada; (ii) Tratamento adequado (TA-MC) para aqueles assintomáticos associado a normotensão, ausência de HP e dosagens de Na, K e CPR normais; (iii) Tratamento inadequado por superdosagem (SUPER-dose-MC) se sinais clínicos de excesso de MC, hipertensão arterial, hipernatremia, hipocalemia e baixa CPR; e (iv) Tratamento inconclusivo (TI-MC) quando todos os critérios presentes foram divergentes.

Figura 2 – Classificação da reposição de mineralocorticoide de acordo com parâmetros clínico, de pressão sanguínea e bioquímico.



MC: mineralocorticoide; GP: ganho de peso; VC: velocidade de crescimento; PA: pressão arterial; Na: sódio; K: potássio; CPR: concentração plasmática de renina; nl: normal.

[†] Crianças menores; * Presença de 2 ou mais sinais.

[▲] Em recém-nascidos, o limite superior de normalidade do potássio foi igual a 6,0 mEq/L (41).

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

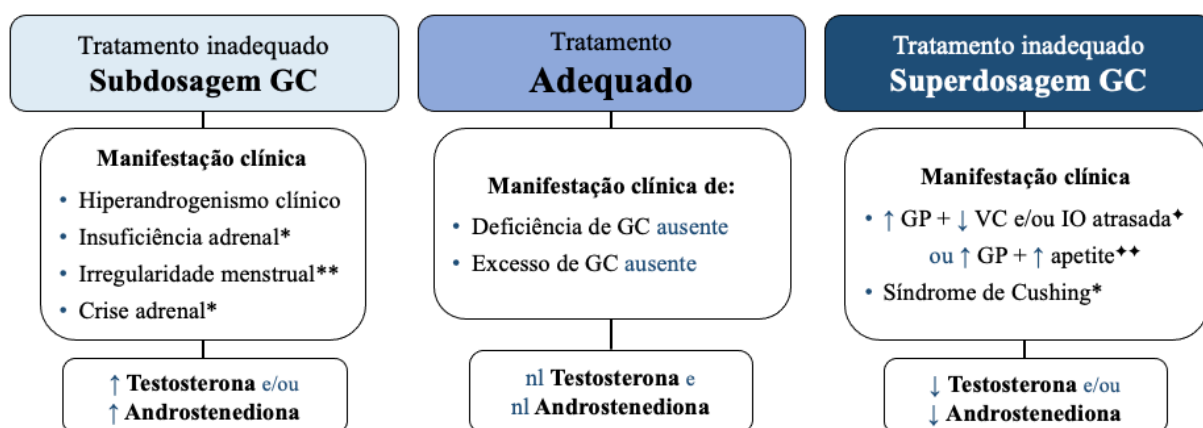
4.6 Monitorização da reposição de glicocorticoide

A reposição de glicocorticoide (GC) foi uniformizada por meio da conversão em dose equivalente de hidrocortisona e expressa em mg/m²/dia. Foi calculada a dose cumulativa total de GC por paciente utilizando a mesma metodologia descrita para monitorização da reposição de MC.

Reposição de GC foi verificada por meio de parâmetros clínico (sinais de deficiência ou de excesso de GC) e bioquímico (concentração plasmática de androstenediona e de testosterona) (**Figura 3**), sendo classificada em: (i) Tratamento inadequado por subdosagem

(SUB-dose-GC) se manifestações clínicas de deficiência de GC e elevação de androgênios. (ii) Tratamento adequado (TA-GC) na ausência de alterações clínicas e hormonal compatíveis com deficiência ou excesso de GC; (iii) Tratamento inadequado por superdosagem (SUPER-dose-GC) quando manifestações clínicas de excesso de GC e redução de androgênios; e (iv) Tratamento inconclusivo (TI-GC) se todos os parâmetros presentes foram divergentes. A dosagem de testosterona foi usada para definir a classificação do tratamento com GC dos pacientes pré-púberes que não estivessem no período de mini puberdade, enquanto a androstenediona foi empregada para esta finalidade nos demais participantes.

Figura 3 – Classificação da reposição de glicocorticoide de acordo com parâmetros clínico e bioquímico.



GC: glicocorticoide; GP: ganho de peso; VC: velocidade de crescimento; IO: idade óssea; nl: normal.

⁺ Crianças menores; ⁺⁺ Adolescentes e adultos; * Presença de 2 ou mais sinais; ** Após 2 anos da menarca.

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

4.7 Classificação da reposição de mineralocorticoide conforme 4 possíveis cenários

Foram criados 4 possíveis cenários, detalhados na **Figura 4**, para avaliar a importância da CPR na classificação da reposição de MC, empregando os parâmetros clínicos, de pressão sanguínea e bioquímicos referidos anteriormente. Os 5 critérios utilizados foram: (i) Presença de qualquer manifestação clínica de deficiência ou de excesso de MC; (ii) Classificação da PA e/ou presença de HP; (iii) Concentração sérica de Na; (iv) Concentração sérica de K; e (v) valor da CPR. Conforme estes critérios foram associados para classificar a reposição de MC, definiu-se os seguintes cenários: Cenário 1: presença de 2 ou mais critérios, exceto a CPR; Cenário 2: CPR associada a 1 ou mais critérios; Cenário 3: exclusivamente a CPR; e Cenário 4: presença de todos os critérios concomitantemente. Este último foi considerado o método de escolha para classificar a reposição de MC.

Foram analisadas as características de um subgrupo de pacientes que preencheu os critérios do cenário 5, no mínimo, em 2 consultas. Os dados do primeiro e do último atendimento no contexto do cenário 5, respectivamente denominados consulta inicial e final, foram comparados nestes pacientes.

Figura 4 – Cenários desenvolvidos para avaliar a importância da concentração plasmática de renina na classificação da reposição de mineralocorticoide.

CENÁRIO 1	≥ 2 critérios				
	≥ 1 manifestação clínica	Pressão sanguínea	Dosagem de Na	Dosagem de K	
CENÁRIO 2	Dosagem da CPR + ≥ 1 critério				
	≥ 1 manifestação clínica	Pressão sanguínea	Dosagem de Na	Dosagem de K	Dosagem de CPR
CENÁRIO 3	Dosagem da CPR como único critério				
	Dosagem de CPR				
CENÁRIO 4	Todos os critérios				
	≥ 1 manifestação clínica	Pressão sanguínea	Dosagem de Na	Dosagem de K	Dosagem de CPR

CPR: concentração plasmática de renina; **Na:** sódio; **K:** potássio.

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

4.8 Análises estatísticas

A distribuição dos dados foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk e *kurtosis*. As variáveis contínuas foram expressas em mediana e amplitude.

Teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn ou teste da soma de postos de Wilcoxon foi utilizado para comparar variáveis dentro dos grupos definidos pela idade, desenvolvimento puberal, forma de HAC e classificação de PA.

O grau de correlação entre a CPR, Na, K, dose de FC, dose cumulativa de FC e idade foi avaliado pelo teste de Spearman.

As associações entre a classificação da PA com a classificação da CPR, da dose de GC e do IMC, além da classificação da reposição de GC e da reposição de MC foram analisadas por meio do teste exato de Fisher.

Realizada análise multivariada para avaliar a influência de variáveis preditoras sobre a CPR, classificação da PA dose de FC e sobre a classificação da reposição de MC, com ajuste para possíveis confundidores como a dose de GC e uso de medicações que interferem na CPR.

Teste de proporção para duas amostras foi empregado para comparar a classificação do tratamento com MC entre os 4 cenários.

Curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foram desenvolvidas para analisar o poder discriminatório da CPR em classificar a reposição de MC, utilizando o cenário 1 como variável de referência, tanto entre as formas de HAC como por faixa etária.

Teste de Friedman ou teste de Wilcoxon para amostras pareadas foi aplicado com objetivo de avaliar a evolução dos pacientes entre os tempos de acompanhamento e entre a consulta inicial e final dos pacientes que preencheram os critérios do cenário 4.

As análises estatísticas e os gráficos foram realizados utilizando o software Stata (Stata/IC 15.1, Copyright 1985-2017 StataCorp LLC). Para os testes de hipóteses, um nível de significância menor que 0,05 foi considerado e foi utilizado grau de confiança igual a 95% para estabelecer os intervalos de confiança.

4.9 Aspectos éticos e financiamento

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP, sob o número CAAE 01060818.8.0000.5440. Não foi aplicado termo de consentimento ou de assentimento livre e esclarecido pois esta pesquisa não causou riscos aos participantes, nem comprometeu o anonimato destes.

Todas as avaliações bioquímicas fizeram parte da rotina de acompanhamento clínico dos pacientes não havendo suporte financeiro para o desenvolvimento deste projeto. Antonini, SR recebeu auxílio à pesquisa pela FAPESP (#2014/01803-2) e pelo CNPq.

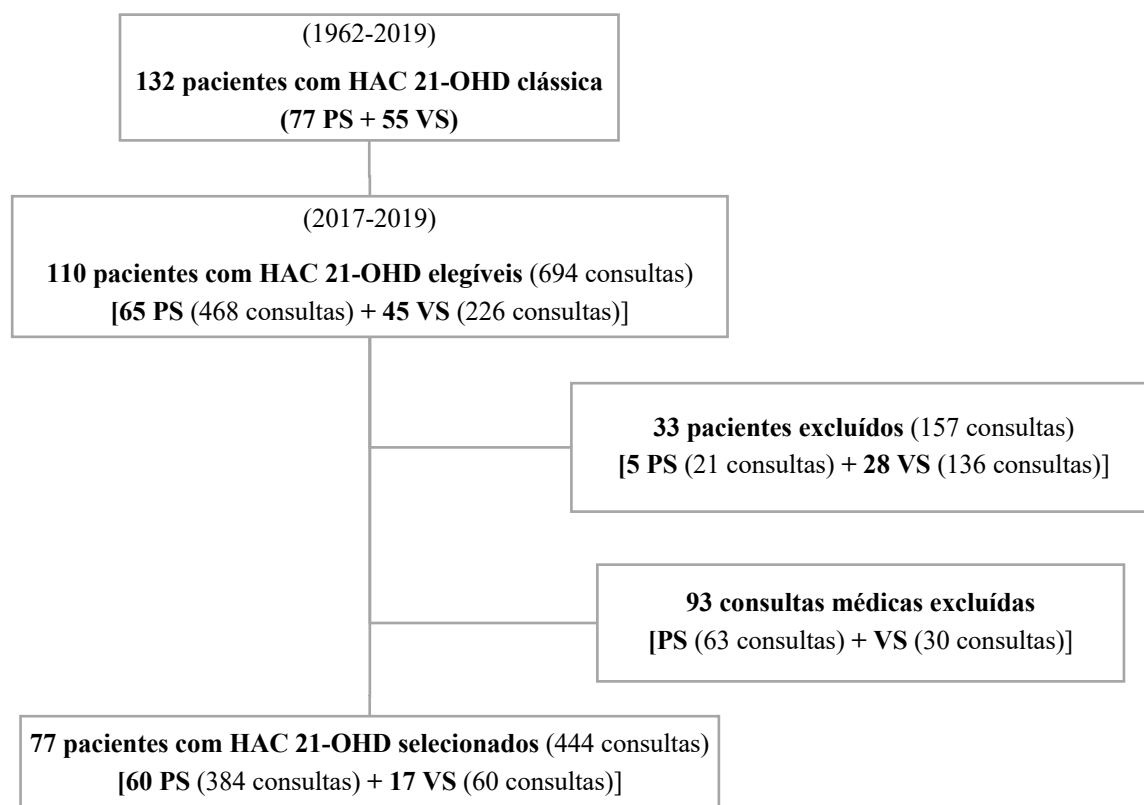
5 RESULTADOS

Os 110 pacientes (65 PS e 45 VS) que realizaram acompanhamento durante o período de 2017 a 2019 foram considerados elegíveis. Indivíduos não tratados com MC (27 VS), que não possuíam dosagem de eletrólitos nem CPR (1 PS e 1 VS), em uso irregular do tratamento (2 PS), com sexo genético e social discordantes (1 PS) e os com dados insuficientes (1 PS) foram excluídos do estudo. A **Figura 5** mostra os resultados das etapas de recrutamento, inclusão e de exclusão dos participantes. Dos 55 pacientes não incluídos, 38 tinham sexo genético 46,XX (13 PS e 25 VS) e 17 eram não 46,XX (4 PS e 13 VS). Foram selecionadas, inicialmente, de 537 consultas, sendo 93 excluídas deste estudo nas quais o paciente não tinha iniciado uso de MC (15 consultas), não possuíam dosagem de eletrólitos nem da CPR (77 consultas) ou não estava presente (1 consulta) (**Figura 5**).

Ao final, foram analisados 77 pacientes com HAC 21-OHD forma clássica (60 PS e 17 VS) em uso de MC, totalizando 444 consultas médicas (384 PS e 60 VS). Foram avaliadas 342 dosagens de CPR (292 em PS e 50 em VS) e 415 aferições de cada eletrólito (364 em PS e 51 em VS) (**APÊNDICES A e B**).

Durante o período de 2017 a 2019, 11 pacientes tiveram diagnóstico da doença (10 PS e 1 VS), 3 pacientes abandonaram o acompanhamento (2 PS e 1 VS) e 1 paciente com HAC PS foi a óbito, aos 17 anos, por crise adrenal.

Figura 5 – Fluxograma da seleção dos participantes e das consultas médicas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.



HAC 21-OHD: Hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima 21-hidroxilase; **PS:** Forma clássica perdedora de sal; **VS:** Forma clássica virilizantes simples.

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

5.1 Características dos participantes ao diagnóstico

Neste estudo, a maioria dos participantes com HAC PS era do sexo feminino (56,7%) e de etnia branca (71,7%), com história familiar de HAC 21-OHD e de consanguinidade positivas em 37,3% e 18,2% dos casos, respectivamente (**APÊNDICE C**). No geral, os pacientes do sexo masculino tiveram, ao diagnóstico, idade superior e peso mais comprometido em relação ao sexo feminino (33,5 x 13,5 dias, $p < 0,01$; -2,6 DP x -2,0 DP, $p < 0,05$), além de maior frequência de crise de perda de sal (70,8% x 41,9%), porém, apesar da hiponatremia mais acentuada, essa diferença não foi significativa (123,2 x 127,4 mEq/L, $p = 0,07$). No entanto, a avaliação dos 9 pacientes do sexo masculino submetidos ao rastreio da HAC 21-OHD pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) mostrou redução da idade e menor comprometimento do peso, ao diagnóstico, em relação aos meninos não triados (19 x 33,5 dias, $p < 0,01$; -1,8 DP x -2,6 DP, $p < 0,01$) e diminuição do percentual de crise de perda de sal para 55,6%. Nas meninas, foi verificada melhora significativa da natremia pós-PNTN (127,4 x 136,1 mEq/L, $p < 0,05$),

diferentemente dos meninos. As elevadas concentrações de K e da CPR foram semelhantes entre os sexos, além de antes e após PNTN (APÊNDICE C). A reposição de fludrocortisona (FC) foi iniciada em seguida à estabilização clínica do paciente, durante o período de diagnóstico.

O grupo dos pacientes com HAC VS foi composto por 17 participantes, 35,3% do sexo feminino, diagnosticados na mediana de idade igual a 2,6 anos (APÊNDICE D). As principais manifestações clínicas iniciais foram pubarca precoce (58,8% do total) e aumento do comprimento peniano (54,6%) ou do clítoris (66,7%), este último com escore de virilização de Prader II em 80% dos casos. Os meninos apresentaram surgimento dos pelos pubianos mais tardiamente em comparação às meninas (5,6 x 1,8 anos, $p < 0,05$) e foi verificada mediana de altura de +2,4 DP no total da amostra, sem diferença entre os sexos ($p = 0,39$). Valores medianos de Na, K e CPR foram 134,8 mEq/L, 4,8 mEq/L e 117,4 mU/L com diferença não significativa entre os gêneros ($p = 0,25$, $p = 0,12$ e $p = 0,46$). A introdução do tratamento mineralocorticoide ocorreu na mediana de idade igual a 8,0 anos, após 3,8 anos do diagnóstico (APÊNDICE D).

O estudo molecular do gene *CYP21A2* envolveu a avaliação de 148 alelos (120 PS e 28 VS). As variantes patogênicas mais encontradas nos com HAC PS foram inversão no íntron 2 (IVS2-13 A>G), deleção (del8 bp), mutações pontuais (p.R356W e p.Q318X), presentes em 37,5%, 15,8%, 12,5% e 11,7% dos alelos, respectivamente. Onze participantes possuíam variantes patogênicas em heterozigose composta, enquanto 17 as tinham em homozigose, correspondendo, em 76,5% dos casos, a IVS2-13 A>G. Discordância genótipo-fenótipo foi verificada em 6 indivíduos (pacientes 2, 18, 20, 33, 34 e 36). Nos com HAC VS, a variante intrônica IVS2-13 A>G também foi verificada (14,7% dos alelos), porém a maior frequência (67,7%) foi da p.I172N, encontrada em 23 alelos estudados e em homozigose em 8 pacientes. Apenas 3 participantes possuíam variantes patogênicas em heterozigose composta (APÊNDICE A).

5.2 Características dos participantes na primeira consulta (t0)

Na primeira consulta (t0) dos 2 anos de estudo, 65% dos pacientes com HAC PS eram criança e adolescente que possuíam mediana de idade igual a 9,9 anos, enquanto, no grupo HAC VS, predominaram indivíduos adultos (64,7%) com mediana de 21,1 anos (Tabelas 1 e 2). A manifestação clínica mais frequente, no grupo HAC PS, foi avidez por sal (90,9%) e episódio de crise de perda de sal foi referido por 1 paciente pré-púbere. No grupo HAC VS, apenas 1 paciente estava sintomático com queixa de hipotensão e avidez por sal. Nenhum

paciente apresentou sintomas de excesso de reposição de MC. Hipotensão postural foi detectada em 4 adultos (3 PS e 1 VS), porém este sinal foi pesquisado em apenas 22,1% dos indivíduos. PA elevada ou hipertensão foi frequente em ambos os grupos (PS=50% e VS=60%) e 50% da amostra apresentavam IMC elevado (PS=73,7% e VS=26,3%).

Os níveis plasmáticos de CPR, Na e K foram semelhantes entre os pacientes com HAC PS e VS ($p=0,50$; $p=0,20$; $p=0,87$) e entre pré-púbere, púbere/pós-púbere e adulto [PS ($p=0,16$; $p=0,78$; $p=0,21$) e VS ($p=0,50$; $p=0,96$; $p=0,18$ - **Tabelas 1 e 2**). Os níveis de K foram superiores em crianças com HAC PS mais novas do que naquelas maiores de 1 ano de idade ($5,2 \times 4,2$ mEq/L; $p<0,001$). A CPR foi diferente entre essas faixas etárias ($163,9 \times 44,0$ mU/L), porém de forma não significativa ($p=0,14$).

Nos lactentes com HAC PS, 84,6% fizeram suplementação de sal durante os primeiros 2 anos de idade e foi observada dose de FC mais alta em pacientes até 1 ano ($0,49 \times 0,07$ mg/m²/dia, $p<0,001$), com valor máximo de 0,250 mg/dia. Em consonância, a dose de FC reduziu com a idade pré-púbere, púbere/pós-púbere e adulta ($0,19 \times 0,08 \times 0,06$ mg/m²/dia, respectivamente, $p<0,001$) (**Tabelas 1**). Nos pacientes com HAC VS, não foi observada diferença na dose de FC em relação à idade ($p=0,11$) (**Tabela 2**).

TABELA 1 – Características dos 60 pacientes portadores de hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica perdedora de sal na primeira avaliação (t0) durante o período de 2017-2019.

CARACTERÍSTICA		Pré-púbere	Púbere/Pós-púbere	Adulto	TOTAL	<i>p-value</i>
n		28 (46,7%)	11 (18,3%)	21 (35%)	60	
Sexo genético	Masculino	12 (42,9%)	5 (45,5%)	9 (42,9%)	26 (43,3%)	
Idade (anos)		3,10 (0,07 - 8,05)	16,10 (7,94 - 18,67)	22,41 (19,25 - 36,26)	9,91 (0,07 - 36,26)	
IMC (DP* ou kg/m2**)		DP	DP	kg/m2		
		1,3 (-2,8 - 5,0)	0,6 (-2,0 - 3,1)	26,5 (19,8 - 50,2)		
	Magreza	2 (7,4%)			2 (3,4%)	
	Sobrepeso / Obesidade	10 (37%)	4 (36,4%)	14 (66,7%)	28 (47,5%)	
Pressão Arterial	Hipotensão	1 (6,3%)			1 (2,3%)	
	Hipertensão	10 (62,5%)	2 (25%)	10 (50%)	22 (50%)	
Hipotensão Postural				3 (25%)	3 (20%)	
Sintomas relativos à reposição de MC		3 (10,7%)	1 (9,1%)	7 (33,3%)	11 (18,3%)	
Deficiência	Avidez por sal	2 (66,7%)	1 (100%)	7 (100%)	10 (90,9%)	
	Tontura			1 (14,3%)	1 (9,1%)	
	Crise de perda de sal	1 (33,3%)			1 (9,1%)	
Sintomas relativos à reposição de GC †		5 (17,9%)	5 (45,5%)	11 (52,4%)	21 (35%)	
Deficiência	Hiperandrogenismo clínico	3 (60%)	2 (40%)	7 (63,6%)	12 (57,1%)	
	Irregularidade menstrual		1 (33,3%)	3 (33,3%)	4 (33,3%)	
	Hiperpigmentação cutânea	1 (20%)	1 (20%)	2 (18,2%)	4 (19,1%)	
	Crise adrenal	2 (40%)	1 (20%)		3 (14,3%)	
Excesso	Síndrome de Cushing clínica			4 (36,4%)	4 (19,1%)	
Sódio sérico (mEq/L)		137,2 (131,8 - 144,8)	137,8 (134,1 - 141,7)	137,8 (131,9 - 145,2)	137,4 (131,8 - 145,2)	<i>p</i> =0,78
Potássio sérico (mEq/L)		4,7 (3,6 - 6,3)	4,2 (3,4 - 5,7)	4,3 (3,8 - 5,3)	4,3 (3,4 - 6,3)	<i>p</i> =0,21
	Crianças ≤ 1 ano	5,2 (4,2 - 6,3)			5,2 (4,2 - 6,3)	<i>p</i> <0,001; <i>p</i> <0,001
	Crianças > 1 ano	4,4 (3,6 - 5,2)			4,2 (3,4 - 5,7)	
Conc. Plasmática Renina (mU/L)		44,6 (<2,0 - >500,0)	9,0 (<2,0 - 120,9)	89,9 (34,2 - >500,0)	58,7 (<2,0 - >500,0)	<i>p</i> =0,16
	Crianças ≤ 1 ano	163,9 (<2,0 - >500,0)			163,9 (<2,0 - >500,0)	<i>p</i> =0,12; <i>p</i> =0,14
	Crianças > 1 ano	4,8 (<2,0 - 361,2)			44,0 (<2,0 - >500,0)	
Androstenediona (ng/dL)		45,0 (<3,9 - 360,0)				
	Masculino	45,0 (16,0 - 260,0)	225,0 (8,0 - 700,0)	270,0 (17,0 - 640,0)	72,0 (8,0 - 700,0)	
	Feminino	51,0 (<3,9 - 360,0)	210,0 (68,0 - 450,0)	140,0 (28,0 - 820,0)	81,5 (<3,9 - 820,0)	
Testosterona (ng/dL)		58,0 (<10,0 - 200,0)				
	Masculino	75,0 (<10,0 - 200,0)	370,0 (370,0)	740,0 (720,0 - 910,0)	105,0 (<10,0 - 910,0)	
	Feminino	41,5 (<10,0 - 195,0)	160,0 (43,0 - 330,0)	61,0 (30,0 - 330,0)	58,0 (<10,0 - 330,0)	
Suplementação de sal		12 (42,9%)			12 (20%)	
Tratamento com MC (mg/m2/dia)		0,19 (0,06 - 1,02)	0,08 (0,06 - 0,14)	0,06 (0,03 - 0,10)	0,08 (0,03 - 1,02)	<i>p</i> <0,001
	Crianças ≤ 1 ano	0,49 (0,29 - 1,02)			0,49 (0,29 - 1,02)	<i>p</i> <0,001; <i>p</i> <0,001
	Crianças > 1 ano	0,11 (0,06 - 0,54)			0,07 (0,03 - 0,54)	
Tratamento com GC						
Tipo	Acet. Cortisona	23 (82,1%)	5 (45,5%)	1 (4,8%)	29 (48,3%)	
	Dexametasona	1 (3,6%)	6 (54,6%)	20 (95,2%)	27 (45%)	
Dose equiv. de Hidrocortisona (mg/m2/dia)		13,7 (4,3 - 30,8)	8,4 (3,3 - 18,5)	4,6 (3,2 - 16,6)	9,1 (3,2 - 30,8)	<i>p</i> <0,001
Crianças					12,4 (3,3 - 30,8)	

* Criança (idade ≤ 19 anos); ** Adulto (idade > 19 anos).

† 16 pacientes do sexo feminino (4 crianças pré-púberes, 3 crianças púberes/pós-púberes e 9 adultas).

DP: desvio-padrão; **IMC:** índice de massa corpórea; **MC:** mineralocorticoide; **GC:** glicocorticoide.

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

TABELA 2 – Características dos 17 pacientes portadores de hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica virilizante simples na primeira avaliação (t0) durante o período de 2017-2019.

CARACTERÍSTICA		Pré-púbere	Púbere/Pós-púbere	Adulto	TOTAL	<i>p-value</i>
n		4 (23,5%)	2 (11,8%)	11 (64,7%)	17	
Sexo genético	Masculino	3 (75%)	1 (50%)	7 (63,6%)	11 (64,7%)	
Idade (anos)		4,1 (0,2 - 7,5)	11,4 (9,0 - 13,8)	22,7 (19,1 - 56,0)	21,1 (0,2 - 56,0)	
IMC (DP* ou kg/m2**)		DP	DP	kg/m2		
	Sobrepeso / Obesidade	0,0 (-0,2 - 2,6)	2,4 (1,9 - 2,8)	26,9 (21,0 - 30,2)	10 (58,8%)	
		1 (25%)	2 (100%)	7 (63,6%)		
Pressão Arterial						
	PA elevada / Hipertensão	1 (50%)		5 (71,5%)	6 (60%)	
Hipotensão Postural				1 (50%)	1 (50%)	
Sintomas relativos à reposição de MC			1 (50%)		1 (5,9%)	
Deficiência	Avidez por sal		1 (50%)		1 (50%)	
	Hipotensão		1 (50%)		1 (50%)	
Sintomas relativos à reposição de GC †	1 (25%)	2 (100%)	4 (36,4%)	7 (41,2%)		
Deficiência	Hiperandrogenismo clínico		1 (50%)	2 (50%)	3 (42,9%)	
	Irregularidade menstrual		1 (100%)		1 (25%)	
	Crise adrenal	1 (100%)		1 (25%)	2 (28,6%)	
Excesso			1 (25%)	1 (14,3%)		
	Síndrome de Cushing clínica					
Sódio sérico (mEq/L)		138,5 (137,0 - 139,8)	138,2 (134,6 - 141,8)	138,8 (134,4 - 145,0)	138,8 (134,4 - 145,0)	<i>p</i> =0,96
Potássio sérico (mEq/L)		4,8 (4,4 - 5,1)	4,0 (4,0 - 4,1)	4,5 (3,9 - 5,1)	4,5 (3,9 - 5,1)	<i>p</i> =0,18
	Crianças ≤ 1 ano	5,0 (5,0)			5,0 (5,0)	<i>p</i> =0,65; <i>p</i> =0,29
	Crianças > 1 ano	4,6 (4,4 - 5,1)			4,5 (3,9 - 5,1)	
Conc. Plasmática Renina (mU/L)		174,6 (48,0 - 437,4)	167,5 (16,8 - 318,2)	64,1 (27,6 - 260,4)	64,1 (16,8 - 437,4)	<i>p</i> =0,50
	Crianças ≤ 1 ano	437,4 (437,4)			437,4 (437,4)	<i>p</i> =0,18; <i>p</i> =0,11
	Crianças > 1 ano	52,4 (48,0 - 296,7)			58,3 (16,8 - 318,2)	
Androstenediona (ng/dL)		54,5 (<3,9 - 175,0)				
	Masculino	55,0 (<3,9 - 175,0)	440,0 (440,0)	125,0 (28,0 - 370,0)	125,0 (<3,9 - 440,0)	
	Feminino	54,0 (54,0)	240,0 (240,0)	50,0 (20,0 - 280,0)	54,0 (20,0 - 280,0)	
Testosterona (ng/dL)		42,5 (<10,0 - 125,0)				
	Masculino	55,0 (<10,0 - 125,0)	220,0 (220,0)	210,0 (210,0)	125,0 (<10,0 - 220,0)	
	Feminino	30,0 (30,0)	240,0 (240,0)	24,0 (11,0 - 72,0)	30,0 (11,0 - 240,0)	
Adição de sal entre mamadas		1 (25%)			1 (5,9%)	
Tratamento com MC (mg/m2/dia)		0,11 (0,04 - 0,51)	0,03 (0,03 - 0,04)	0,05 (0,02 - 0,27)	0,05 (0,02 - 0,51)	<i>p</i> =0,11
	Crianças ≤ 1 ano	0,51 (0,51)			0,51 (0,51)	<i>p</i> =0,18; <i>p</i> =0,10
	Crianças > 1 ano	0,09 (0,04 - 0,14)			0,05 (0,02 - 0,27)	
Tratamento com GC						
Tipo	Acet. Cortisona	4 (100%)	1 (50%)		5 (29,4%)	
	Dexametasona		1 (50%)	10 (90,9%)	11 (64,7%)	
Dose equiv. de Hidrocortisona (mg/m2/dia)		12,3 (8,9 - 19,2)	5,9 (4,6 - 7,1)	5,6 (3,3 - 10,8)	6,9 (3,3 - 19,2)	<i>p</i> <0,05
	Crianças				10,5 (4,6 - 19,2)	

* Criança (idade ≤ 19 anos); ** Adulto (idade > 19 anos).

† 6 pacientes do sexo feminino (1 criança pré-púbere, 1 criança púbere/pós-púbere e 2 adultas).

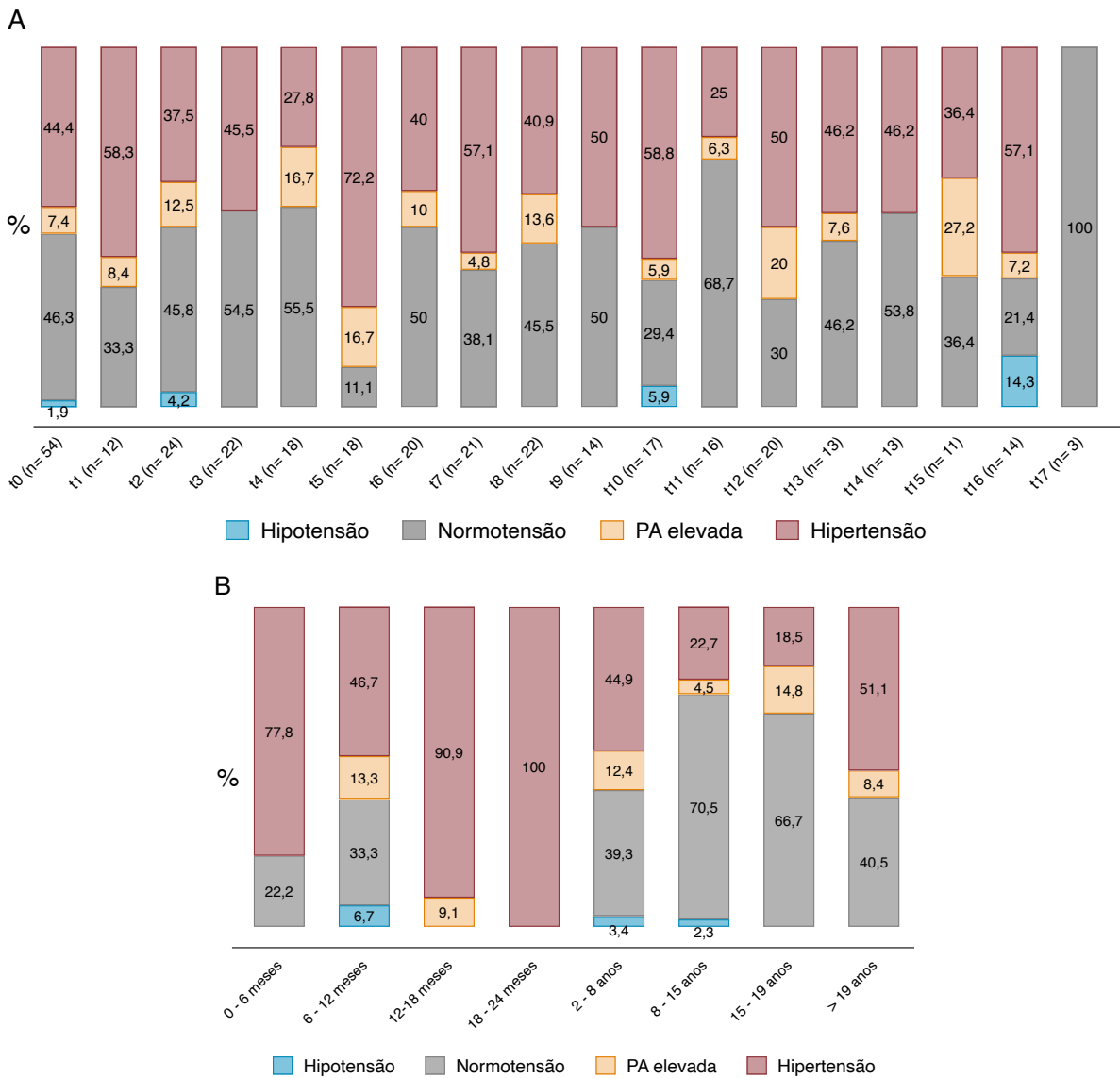
DP: desvio-padrão; IMC: índice de massa corpórea; MC: mineralocorticoide; GC: glicocorticoide.

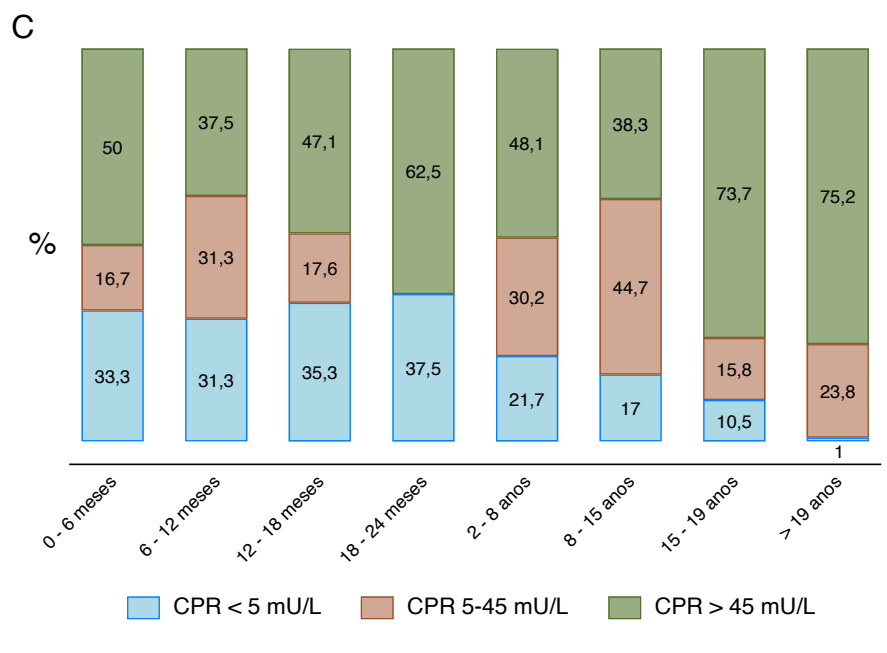
Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

5.3 Evolução clínica, perfil bioquímico e tratamento com mineralocorticoide durante período de 2017 a 2019

Ao longo dos 2 anos de acompanhamento, foi observada alta frequência de valores de PA acima do normal (**Figura 6A**). Hipertensão foi verificada em 45,8% das consultas e PA elevada em 9,3% destas, predominando nos pacientes PS em comparação aos VS, 94,1% x 5,9% e 64,5% x 35,5% [$\chi^2(3, N=332)=22,5; p<0,001$], respectivamente. Pressão arterial alta foi mais frequente em crianças menores de 2 anos e em adultos [$\chi^2(21, N=332)=53,4; p<0,001$] sem diferença significativa entre os sexos [$\chi^2(3, N=332)=2,0; p=0,57$] (**Figura 6B**).

Figura 6 – Perfil da pressão arterial ao longo do tempo e por faixa etária.



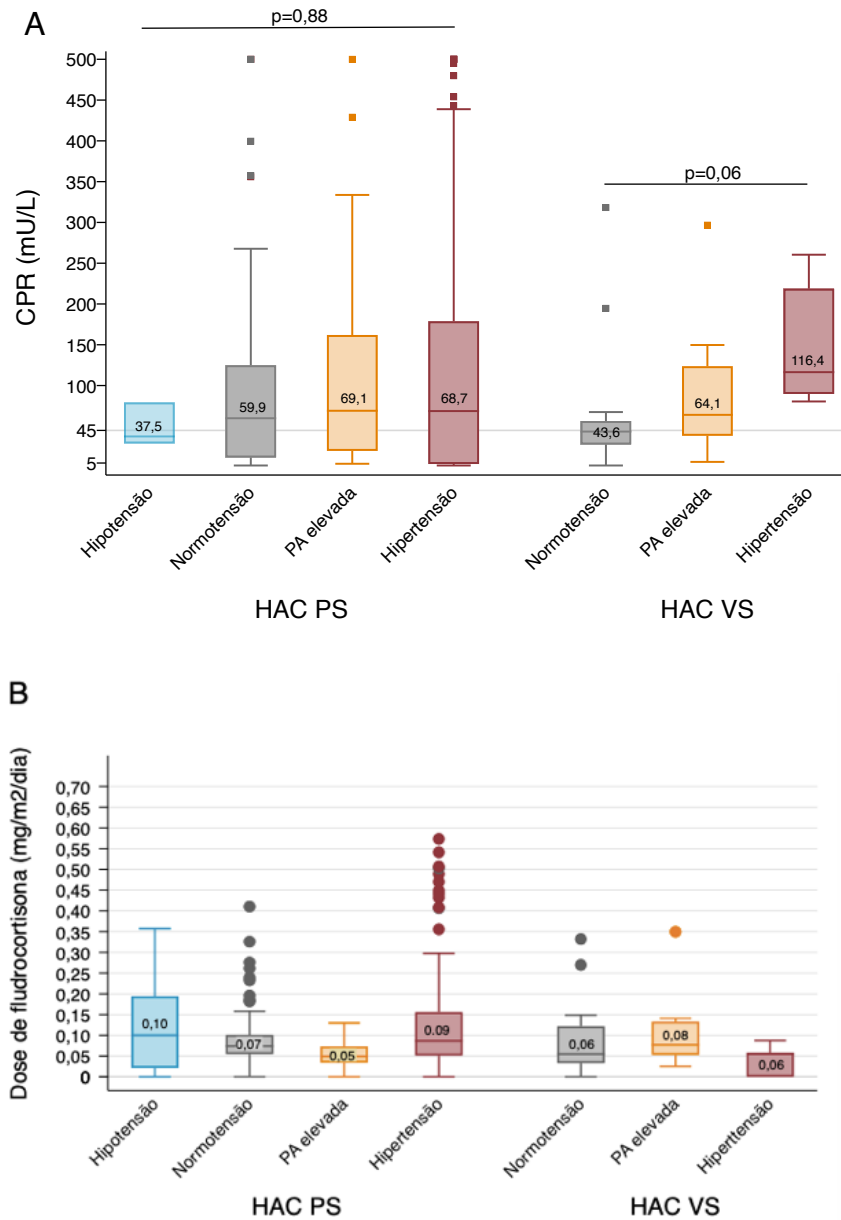


Perfil da pressão arterial: (A) Evolução da PA verificada em 332 consultas (289 PS e 43 VS) ao longo do tempo (t0 à t17). (B) Relação da pressão arterial com diferentes faixas de idade. PA: pressão arterial; PS: perdedor de sal; VS: virilizante simples. Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

Exceto nos pacientes com hipotensão, as medianas da CPR estavam acima do limite superior da normalidade, principalmente nos pacientes com HAC VS com hipertensão nos quais a CPR foi 116,4 mU/L. Porém, não foi observada diferença da CPR entre as categorias de PA ($p=0,77$), nem entre estas e o tipo de HAC ($p=0,88$ e $p=0,06$) (**Figura 7A**). No grupo HAC PS, a hipotensão foi mais frequentemente associada à CPR normal do que elevada [66,7% x 33,3% [$(X^2(6, N=218)=15,1; p<0,05)$]]. No geral, as associações de CPR elevada entre as categorias normotensão, PA elevada e hipertensão foram 39,4%, 10,6% e 49,3% [$(X^2(6, N=251)=18,2; p<0,01)$], respectivamente. Nos pacientes com hipertensão, a CPR foi mais baixa no grupo de idade até 2 anos e mais elevada nos maiores de 19 anos, <2,0 e 125,2 mU/L ($p<0,05$), respectivamente. Não foi verificada diferenças significativas da CPR por faixa etária nas demais categorias de PA.

Pacientes com hipertensão receberam doses mais altas de FC dos que aqueles com PA elevada ($p<0,05$), não sendo encontrada diferença em comparação aos pacientes com normotensão ou hipotensão (**Figura 7B**). Os pacientes em uso de baixas doses de GC tiveram maior probabilidade de apresentar PA elevada e hipertensão em comparação aos em uso de doses maiores [10,2% x 3,9% e 54,2% x 34,6% ($X^2(9, N=296)=29,8; p<0,001$)].

Figura 7 – Relação da pressão arterial com a concentração plasmática de renina e com a dose de fludrocortisona entre os tipos de hiperplasia adrenal congênita forma clássica.



Relação da CPR (**A**) e da dose de fludrocortisona (**B**) com a PA entre os grupos de HAC PS e VS.

CPR: concentração plasmática de renina; **PA:** pressão arterial; **HAC PS:** hiperplasia adrenal congênita perdedora de sal; **HAC VS:** hiperplasia adrenal congênita virilizante simples.

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

Pacientes com risco de sobrepeso, sobrepeso ou obesidade tiveram maior chance de hipertensão que os eutróficos [64,7%, 47,9% e 50% x 36,2% ($X^2(12, N=338)=28,1; p<0,01$]. O IMC e dose de FC foram preditores com efeito moderado sobre o perfil da PA ($\beta=0,33, p<0,001$ e $\beta=0,24, p<0,001$). A dose de GC teve um efeito fraco sobre o perfil pressórico ($\beta=$ -

0,17, $p < 0,01$). Não foi encontrado efeito significativo da idade, Na, K e CPR sobre a classificação da PA.

A distribuição da CPR teve grande amplitude em todas as consultas (t0-t17). Contudo, as medianas da CPR, do K e do Na mantiveram-se dentro do valor de referência na maioria dos tempos. Hipocalemia leve (3,3-3,5mEq/L) e hipernatremia (145,2-150,1mEq/L) foram infrequentes (1,2% e 2,8%, respectivamente), assim como hipercalemia leve (5,5-6,6 mEq/L, 5,5%) e hiponatremia (130,5-134,9 mEq/L), 5,5 e 7,6%, respectivamente (**APÊNDICES E**).

Houve uma fraca, porém importante, correlação entre a CPR e os níveis de K ($r=0,28$, $p < 0,001$) e os de Na ($r = -0,31$, $p < 0,001$). Em crianças até 2 anos, a CPR teve correlação positiva com o K ($r=0,38$, $p < 0,01$) e ausente com o Na ($p=0,95$). Em análise multivariada, os níveis de Na e K tiveram um efeito preditivo moderado sobre a CPR ($\beta = -0,25$, $p < 0,001$ e $\beta = 0,27$, $p = 0,001$). Dose de FC, suplementação de sal, classificação da PA, tipo de HAC clássica (PS ou VS), idade, IMC e uso de medicações não tiveram efeito significativo sobre a CPR.

Houve uma tendência a dose de FC mais elevada nas primeiras 3 consultas (t0, t1 e t2), porém não houve diferença significativa entre os tempos ($p=0,99$) (**APÊNDICE F**). Em pacientes maiores de 2 anos, houve correlação positiva entre a dose FC e os níveis de K ($r=0,41$, $p < 0,001$) e com a CPR ($r=0,26$; $p < 0,001$), o que não foi observado em pacientes mais novos ($p=0,11$ e $p=0,17$). Pacientes com CPR alterada estavam em uso de doses maiores de FC do que os com CPR normal ($p < 0,001$).

Ocorreu redução significativa da CPR, K e da dose de FC após 2-5 anos de idade ($p < 0,001$, $p < 0,01$ e $p < 0,01$, respectivamente) (**APÊNDICE E**). Houve tendência a redução da dose de FC entre as idades de 0-6 meses e de 6-12 meses ($p=0,06$). Foi verificada correlação negativa entre a faixa etária e os níveis de K na avaliação geral ($r = -0,37$, $p < 0,001$) e no grupo HAC PS ($r = -0,40$, $p < 0,001$), de forma semelhante ao encontrado na avaliação da idade e dose de FC (geral: $r = -0,60$, $p < 0,001$; PS: $r = -0,60$, $p < 0,001$; e VS: $r = -0,55$, $p < 0,001$). A CPR correlacionou-se fracamente com a idade na amostra geral e no grupo HAC PS ($r=0,12$, $p < 0,05$).

5.4 Concentração de androgênios e tratamento com glicocorticoide

Não houve diferenças das concentrações da androstenediona e testosterona entre os tempos t0 e t17 nos pacientes púberes/pós-púberes, assim como nos adultos ($p=0,55$ e $p=0,95$). Contudo, a androstenediona apresentou concentrações variáveis em pré-púberes ($p < 0,05$). Medianas de androstenediona e testosterona em mulheres púberes foram 220 ng/dL ($< 3,9$ –

1.000,0) e 99 ng/dL (<10 – 460,0), respectivamente. Nas mulheres adultas e em homens púberes e adultos, a androstenediona e a testosterona mantiveram-se dentro dos valores de referência.

Conforme parâmetros clínicos e bioquímicos, a reposição de GC foi considerada adequada (TA-GC), insuficiente (SUB-dose-GC), excessiva (SUPER-dose-GC) ou inconclusivo (TI) em 52,2%, 37,2%, 7,9% e 2,7%, respectivamente. A taxa de TA-GC no sexo masculino e no HAC PS, foi maior que no sexo feminino. A dose diária de GC (em dose corrigida para superfície corpórea não mudou ao longo destes 2 anos ($p=0,99$). Não foi verificada relação da classificação do tratamento GC com a do tratamento MC ($\chi^2(9, N=195)=10,9; p=0,28$).

5.5 Reposição de mineralocorticoide

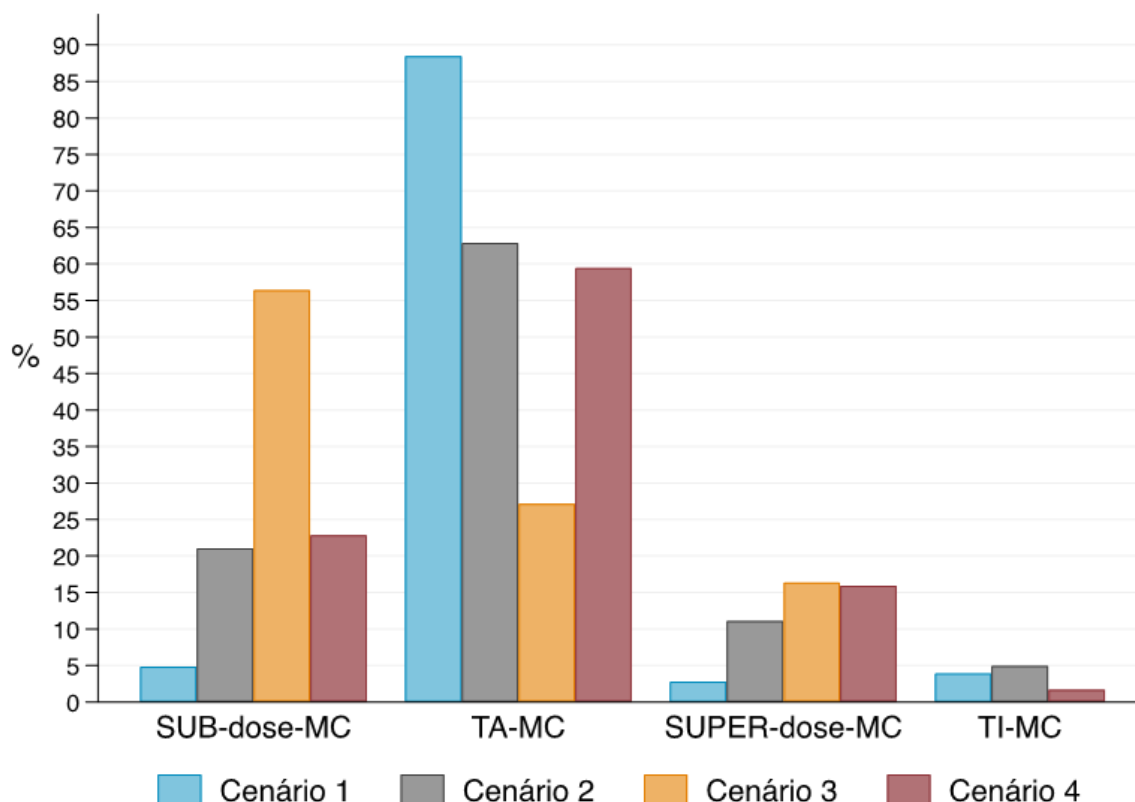
No geral, a reposição de MC foi considerada adequada (TA-MC), insuficiente (SUB-dose-MC) e excessiva (SUPER-dose-MC) em 59,5%, 22,8% e 16% das consultas, respectivamente. Foram observadas taxas semelhantes nos pacientes com HAC PS (TA-MC= 57,1%, SUB-dose-MC=23,9% e SUPER-dose-MC= 17,1%). No grupo HAC VS, a reposição foi considerada adequada em 77,8%. Não foram observadas variações destas proporções entre os tempos t0 e t17 ($p=0,99$). Entre os pacientes classificados com SUB-dose-MC, a maioria era crianças pré-púbere (43,4%), maiores que 2 anos (41,5%) e do sexo feminino (67,9%). SUB-dose-MC foi associada a PA elevada em 40,9% dos pacientes maiores que 2 anos.

CPR foi diferente entre os grupos TA-MC, SUB-dose-MC e SUPER-dose-MC, com medianas elevadas nos dois primeiros (61,4 e 306,7 um/L) e supressa (<2 um/L) no último, porém sem diferença significativa. Não foram identificadas diferenças dos níveis de Na e K entre os três grupos de reposição de MC ($p=0,31$ e $p=0,99$), assim como entre a qualidade de reposição de MC e de GC [$\chi^2(9, N=180)=6,3, p=0,71$]. A dose de FC era mais alta nos pacientes com SUPER-dose-MC. A CPR foi a única variável preditora associada a qualidade de reposição de MC ($p<0,01$) após ajuste para classificação da reposição de GC e de medicações que interferem na concentração de renina. Contudo, não houve efeito da classificação de PA, Na, K e da dose de FC ($p=0,18$ e $p=0,76, p=0,99$ e $p=0,22$).

A **figura 8** demonstra a análise dos 4 cenários de classificação do tratamento com MC. Não houve diferença significativa entre os cenários 2 e 4. No entanto, foi observado que o uso apenas da CPR (cenário 3) pode subestimar o percentual de pacientes em TA-MC e superestimar aqueles em SUB-dose-MC em comparação ao Cenário 4 ($p<0,001$). Por outro lado, não considerar a CPR (cenário 1) pode superestimar a quantidade de pacientes em TA-

MC ($p<0,001$) e subestimar o tratamento por SUB-dose-MC ou SUPER-dose-MC ($p<0,001$ e $p<0,001$). No entanto, não foi identificada diferença em relação à reposição excessiva de MC entre a aplicação do cenário 3 e 4.

Figura 8 – Cenários da classificação da reposição de mineralocorticoide.



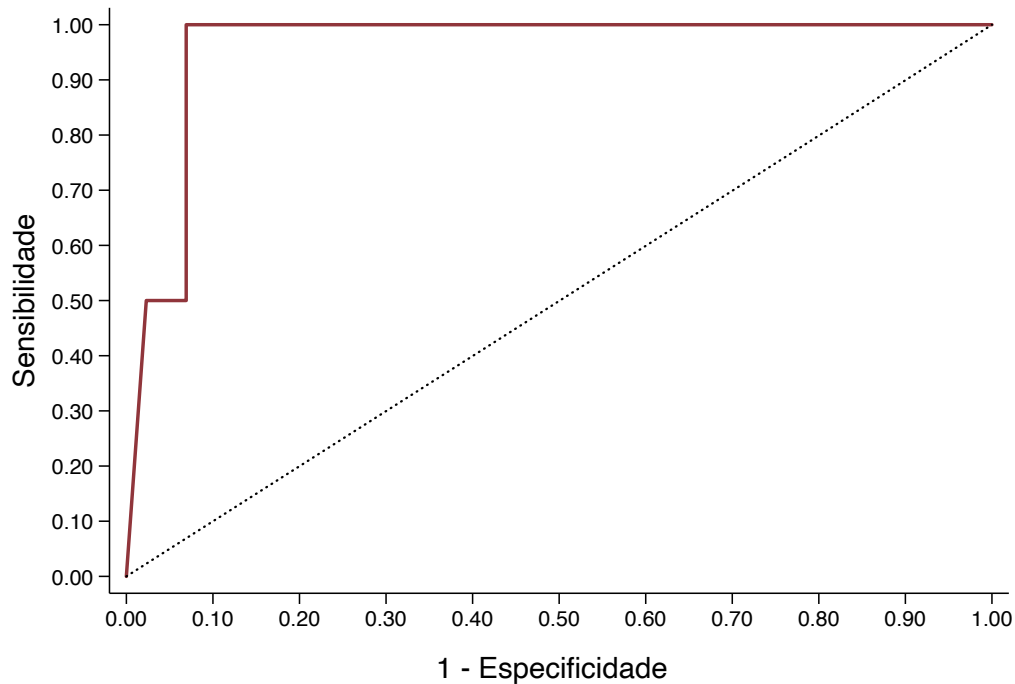
MC: mineralocorticoide; SUB-dose-MC: reposição de MC insuficiente; TA-MC: reposição de MC adequada; SUPER-dose-MC: reposição de MC excessiva; TI: reposição de MC inconclusiva.

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

A curva ROC desenvolvida para analisar o poder da CPR em discriminar o perfil de reposição de MC usou como variável de referência o cenário 1, quando este empregou 3 ou mais parâmetros para classificação do tratamento com MC (**Figura 9**). A área abaixo da curva (AUC) que comparou o TA-MC com SUB-dose-MC foi igual 0,96 (IC95%; (0,84; 0,92)). Um valor de corte igual a 159,2 mU/L obteve 100% de sensibilidade (S), 80,1% de especificidade (E) e *Likelihood Ratio* positivo (LH^+) de 5,1. Ao contrário, do valor de corte de 80 mU/L empregado neste serviço de endocrinologia do HC-FMRP-USP que obteve S=100%, E=61,1% e $LH^+=2,6$. Em crianças ≤ 2 anos, o valor de corte de 355,9 mU/L obteve S=100%, E=83,3% e $LR^+=6,0$, com AUC=0,98 [IC95%:(0,80;0,99)]. Não houve diferença entre as AUCs das curvas ROC dos grupos HAC PS e VS ($p=0,88$), nem dos subgrupos com idade ≤ 2 anos e > 2 anos ($p=0,11$). A utilização da CRP teve, neste estudo, um baixo desempenho em

discriminar o TA-MC do SUPER-dose-MC, gerando uma AUC da curva ROC igual a 0,69 (IC95%; (0,63; 0,74)).

Figura 9 – Curva ROC da concentração plasmática de renina como discriminador entre a reposição de mineralocorticoide adequada e insuficiente.



AUC: 0,96 [IC95%:(0,92;0,98)]

AUC: Área abaixo da curva ROC.

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

5.6 Evolução da qualidade de reposição de mineralocorticoide

A avaliação da evolução dos 59 pacientes (PS=50 e VS=9) ocorreu no intervalo de 17,7 meses entre as consultas. Pacientes pré-púberes corresponderam a 45,8% da amostra. A classificação da PA não sofreu alteração ($p=0,82$), apesar do incremento na quantidade de adultos com sobrepeso/obesidade ($p<0,05$). Não houve diferença significativa na distribuição do Na, K e CPR ($p=0,09$, $p=0,45$ e $p=0,48$) entre as consultas inicial e final classificadas de acordo com o cenário 4. Apesar de medianas semelhantes, houve redução da amplitude da dose de MC ($p<0,05$) em > 1 ano. Não houve diferença da classificação do tratamento com MC ($p=0,20$) nem GC ($p= 0,71$) entre as consultas (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Comparação da consulta inicial e final dos 59 pacientes portadores de hiperplasia adrenal congênita forma clássica com cenário 4 de classificação da reposição de mineralocorticoide.

CARACTERÍSTICA	CONSULTA INICIAL		CONSULTA FINAL		<i>p-value</i>
HAC PS	50 (84,7%)				
Sexo genético	Masculino		27 (45,8%)		
Delta consulta inicia e final (meses)	0		17,7 (3,0 - 33,6)		
Idade (anos)	9,8 (0,1 - 36,5)		11,7 (0,5 - 38,6)		
Puberdade	Pré-púbere		27 (45,8%)		
	Adulto		21 (35,6%)		
	21 (35,6%)		24 (40,7%)		
		DP	kg/m2	DP	kg/m2
IMC (DP* ou kg/m2**)	1,0 (-2,8 - 4,2)	26,9 (19,8 - 50,2)	1,0 (-1,3 - 4,1)	26,8 (21,3 - 51,2)	<i>p</i> = 0,74 / <i>p</i> < 0,05
Sobrepeso / Obesidade	28 (47,5%)		30 (50,8%)		
Pressão Arterial	Hipotensão		2 (3,5%)		
	PA elevada ou Hipertensão		31 (52,5%)		
Hipotensão Postural	3 (30%)				
Sinais clínicos	Deficiência de MC		11 (18,6%)		
	Excesso de MC		10 (17%)		
			1 (1,7%)		
Sódio sérico (mEq/L)	138,2 (132,8 - 147,8)		139,1 (134,1 - 149,5)		<i>p</i> = 0,09
Potássio sérico (mEq/L)	4,6 (3,4 - 5,7)		4,5 (3,3 - 6,0)		<i>p</i> = 0,45
Renina Direta (mU/L)	56,3 (<2,0 - >500,0)		64,3 (<2,0 - >500,0)		<i>p</i> = 0,48
Androstenediona (ng/dL)	74,0 (<3,9 - 1.000,0)		110,0 (<3,9 - 1.000,0)		<i>p</i> = 0,64
Crianças	pré-púberes		27,0 (<3,9 - 330)		<i>p</i> < 0,05
Adultos	Masculino		245,0 (74,0 - 960,0)		<i>p</i> = 0,91
	Feminino		98,0 (20,0 - 1.000,0)		<i>p</i> = 0,86
Testosterona (ng/dL)	60,0 (<10,0 - 785,0)		46,0 (<10,0 - 800,0)		<i>p</i> = 0,26
Crianças	pré-púberes		<10,0 (<10,0 - 140,0)		<i>p</i> < 0,05
Adultos	Masculino		720,0 (700,0 - 785,0)		<i>p</i> = 0,32
	Feminino		64,0 (<10,0 - 260,0)		<i>p</i> = 0,48
Suplementação de sal	10 (17%)		8 (13,6%)		
Tratamento com MC (mg/m2/dia)	0,08 (0,00 - 1,02)		0,08 (0,00 - 0,47)		<i>p</i> < 0,05
	Crianças ≤ 1 ano		0,25 (0,17 - 0,33)		<i>p</i> = 0,18
Dose equivalente de HC (mg/m2/dia)	8,7 (0,0 - 26,1)		8,5 (2,5 - 28,2)		<i>p</i> < 0,05
	Crianças ≤ 1 ano		16,9 (16,3 - 17,6)		<i>p</i> = 0,17
Classificação do tratamento com MC					
	SUB-dose-MC		13 (22%)		16 (27,1%)
	TA-MC		33 (55,9%)		38 (64,4%)
	SUPER-dose-MC		12 (20,4%)		5 (8,5%)
	TI-MC		1 (1,7%)		
Classificação do tratamento com GC					
	SUB-dose-GC		13 (31%)		15 (31,3%)
	TA-GC		24 (57,1%)		25 (52,1%)
	SUPER-dose-GC		2 (4,8%)		5 (10,4%)
	TI-GC		3 (7,1%)		3 (6,2%)

* Crianças (idade ≤ 19 anos); ** Adultos (idade > 19 anos).

HAC PS: hiperplasia adrenal congênita perdedora de sal; **DP:** desvio-padrão; **IMC:** índice de massa corpórea; **PA:** pressão arterial; **MC:** mineralocorticoide; **HC:** hidrocortisona; **GC:** glicocorticoide; **TA:** reposição adequada; **SUB-dose:** reposição insuficiente; **SUPER-dose:** reposição excessiva; **TI:** reposição inconclusiva.

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

6 DISCUSSÃO

A renina está envolvida em diversos mecanismos de homeostase do organismo, fazendo parte do SRA. Dosagem desta enzima tem papel importante no manejo da HAC 21-OHD e é um dos parâmetros necessários para monitorização do tratamento. A qualidade da reposição de MC ainda envolve diversas dúvidas. Apesar do aumento de publicações sobre esse tema nos últimos anos, muitos critérios estabelecidos, até o momento, para monitorização desta terapia são inespecíficos, não padronizados ou pouco verificados.

A reposição de MC na coorte de pacientes com diagnóstico de HAC 21-OHD PS e VS envolvida neste estudo mostrou-se adequado em 59,5% das consultas realizadas nos 2 anos de acompanhamento. A frequência de tratamento inadequado por sub e superdosagem de FC foram elevadas 22,88% e 16%. Análise comparativa da CPR entre esses grupos foi compatível com os mecanismos biológicos esperados (12,16). Este estudo mostrou a CPR como variável preditora da qualidade da reposição de MC e ausência de relação da qualidade de reposição de GC com o tratamento MC. Adicionalmente, evidenciou acurácia da CPR em discriminar entre tratamento adequado e insuficiente. Valor de corte da CPR de 159,2 mU/L obteve 100% de sensibilidade, 80,1% de especificidade e $LH+=5,1$. Em crianças ≤ 2 anos, esse valor foi maior (355,9 mU/L) e obteve $S=100\%$, $E=83,3\%$ e $LR+=6,0$. No entanto, o desempenho da CPR em discriminar entre tratamento adequado e excessivo foi baixo. No entanto, este trabalho verificou que a utilização da CPR como parâmetro único foi ineficiente uma vez que subestimou o TA-MC e superestimou o SUB-dose-MC. Por outro lado, não utilizar a CPR como um dos critérios também interfere na avaliação da reposição de MC, superestima o tratamento adequado e subestima o inadequado.

Estudo multicêntrico envolvendo pacientes com insuficiência adrenal primária (doença de Addison e HAC 21-OHD PS) com objetivo de avaliar a relação entre a dose de MC e a CPR mostrou que o ajuste de dose não deve ser fundamentado exclusivamente na CPR, mas na associação desta com parâmetros eletrolíticos, sinais clínicos e PA (42) em conformidade com os achados desta pesquisa. No referido estudo, modificação da dose não ocorreu em 67% dos casos e houve aumento e redução desta em 19% e 6%, porém não foram referidos os critérios utilizados para classificação desta reposição. Podemos interpretar esses dados como a taxa de TA-MC, SUB-dose-MC e SUPER-dose-MC que denota uma reposição adequada de MC na maioria dos casos e uma minoria de reposição excessiva. Esses percentuais diferiram pouco dos encontrados nesta pesquisa.

A CPR, Na e K não variaram ao longo dos tempos de acompanhamento nem entre as consultas inicial e final, mantendo medianas dentro do intervalo de referência o que está de acordo com o elevado percentual de TA-MC encontrado. A ocorrência e intensidade das alterações eletrolíticas foram baixas conforme esperado em pacientes com bom controle da doença (12). Na e K foram identificados como preditores fracos da CPR na amostra geral, sem efeito da dose de FC, classificação da PA, idade e IMC. Esses achados foram semelhantes aos encontrados por Pofi et al., 2020, exceto pela não interferência do K sobre esta enzima em indivíduos adultos.

A associação da dose de FC e CPR ocorreu em pacientes de 2-19 anos. Até os 2 anos de idade, a relação entre essas variáveis foi não linear, possivelmente por variações da sensibilidade ao MC (20,21). A dose de FC se correlacionou moderadamente com o K na amostra geral, o mesmo não ocorreu com o Na, provavelmente pelo mecanismo de regulação do MC sobre o K. Contudo, o sentido da relação foi positivo, ao contrário do esperado, o que pode ocorrer devido ao uso irregular do tratamento. Pofi et al., 2020, encontrou associação positiva da dose de FC com a idade em toda amostra estudada e com ambos eletrólitos em crianças, sendo ausente em adultos. A análise multivariada mostrou forte efeito do K sobre a dose de MC em adultos, diferentemente do encontrado em crianças.

Até os 2 anos, a presença de hipertensão foi expressiva, principalmente entre 12-24 meses, relacionada a supressão da CPR e escore-z IMC adequado. Adicionalmente, houve correlação negativa da dose de FC com a idade o que foi constatado em outros estudos (42-44). Bonfig&Schwartz (2014), obtiveram dados compatíveis com o encontrado neste trabalho, como aumento progressivo da hipertensão que alcançou 57,6% em pacientes com 18 meses e redução gradual da ARP até 24 meses em pacientes com HAC clássica e IMC normal. Maccabee-Ryaboy et al. (2016), demonstrou a presença de hipertensão em crianças < 5 anos com HAC 21-OHD, principalmente, no sexo masculino (M=91% x F=50%) e nos PS (PS=58% x VS=35%), sem relação com o IMC no sexo masculino. Sarafoglou et al. (2017), também demonstrou hipertensão associada a crianças menores e supressão da APR, sem relação com obesidade. Mooij et al. (2010) verificou ausência de elevação significativa da PA em crianças de até 1 ano, com HAC clássica. Esses dados podem ser justificados pelo aumento da sensibilidade ao MC que se inicia após o primeiro ano de vida (20,21) sendo necessária monitorização mais estreita das crianças menores com aferição de PA e dosagem da CPR a fim de evitar reposição excessiva de MC, a qual geralmente é assintomático.

Sintomas relacionados à deficiência de MC foram mais encontrados nos pacientes com SUB-dose-MC. A busca ativa pelo sintoma de avidez por sal é rotina neste serviço, podendo

justificar sua alta frequência, diferindo de valores encontrados na literatura, 68% e 15% (12,16). Ao contrário, a presença de hipotensão postural foi inferior, 16,9% x 64% (16), provavelmente por ter sido pouco verificada, principalmente em crianças maiores.

O modelo retrospectivo deste estudo e a utilização de amostra de conveniência favorece a presença de viés relacionado a informação (dados faltantes ou insuficientes e falta padronização da coleta deste), além do viés de seleção. Não inclusão de variáveis desconhecidas nos modelos multivariados, devido a complexidade do SRA, e não quantificação da ingestão de sal em pacientes maiores de 1 ano também podem ter impactado os resultados encontrados. A possibilidade de valor de corte da CPR é essencial para o ajuste mais preciso da dose de MC e são necessários mais estudos sobre este valor. Uma importante vantagem foi a padronização da coleta e processamento da CPR pois ocorreu em serviço universitário de referência para tratamento da HAC 21-OHD e com ampla experiência em laboratório de endocrinologia. Adicionalmente, esta pesquisa avaliou múltiplos cenários de classificação da reposição de MC, comumente encontrado na rotina de acompanhamento destes pacientes, e informações pertinentes à monitorização da reposição de MC que podem impactar a prática clínica endocrinológica e servir de incentivo ao desenvolvimento de novas pesquisas nesta área que corroborem e/ou esclareçam alguns dados aqui explanados.

Por fim, a monitorização da reposição de MC é uma tarefa complexa que envolve múltiplos critérios, muitos não padronizados, apesar dos 65 anos de uso da FC para tratamento da insuficiência deste esteroide. O aprimoramento desta reposição é importante para reduzir o risco de óbito e de doenças cardiovasculares com consequente melhoria qualidade de vida destes pacientes. Nesse contexto, definição da CPR normal por faixa etária principalmente em lactentes, estabelecimento de valores de corte desta padronizados internacionalmente para classificação da reposição de MC e o desenvolvimento de questionários validados que quantifiquem a avidez por sal dos pacientes com HAC 21-OHD tornam-se indispensáveis para ajuste mais preciso deste tratamento.

7 CONCLUSÕES

As formas clássicas da HAC 21-OHD cursam com insuficiência de MC associada ao hipocortisolismo e excesso de androgênios. A reposição de MC faz-se necessária, principalmente nos pacientes com HAC PS. A monitorização do tratamento MC envolve parâmetros inespecíficos e sem padronização internacional. A CPR é um dos critérios utilizados para avaliar esta reposição, porém seu papel ainda é incerto. A taxa de reposição adequada de MC foi de 59,5% utilizando parâmetros clínicos, pressão sanguínea e laboratoriais, concomitantemente. A aplicação da CPR como parâmetro isolado, assim como não utilização desta para monitorização do tratamento MC tiveram um desempenho ruim em qualificar essa reposição, ao contrário do seu uso em associação com outros parâmetros.

REFERENCIAS

1. Hattangady NG, Olala LO, Bollag WB, Rainey WE. Acute and chronic regulation of aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):151–62.
2. Nakamura Y, Yamazaki Y, Konosu-Fukaya S, Ise K, Satoh F, Sasano H. Aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex and associated disorders. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;153:57–62.
3. Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency [Internet]. Vol. 29, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2015 [cited 2020 Sep 7]. p. 449–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.002>
4. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirotso M, Coffman TM. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol*. 2014;4(3):1201–28.
5. Feldman Witchel S. Congenital Adrenal Hyperplasia.
6. Abdel Mohsen AH, Taha G, Kamel BA, Maksood MA. Evaluation of aldosterone excretion in very low birth weight infants. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(4):726–32.
7. Sakai RR. The future of research on thirst and salt appetite [Internet]. Vol. 42, *Appetite*. Academic Press; 2004 [cited 2020 Sep 18]. p. 15–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15036779/>
8. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An endocrine society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043–88.
9. Speiser PW. A Rationale for Mineralocorticoid Supplementation in Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(6):422–3.
10. White PC. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(3):178–84.
11. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364–89.
12. Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(1):17–24.
13. 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 Sep;87(9):4048-

53. doi: 10.1210/.
14. Arlt W. Adrenal insufficiency. *Clin Med*. 2008 May 1;8:211–5.
 15. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem*. 2010;56(8):1245–51.
 16. Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary adrenal insufficiency: Managing mineralocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):376–87.
 17. Padidela R, Hindmarsh PC. Mineralocorticoid Deficiency and Treatment in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010;2010:1–4.
 18. Cartledge S, Lawson N. Aldosterone and renin measurements. *Ann Clin Biochem*. 2000;37(3):262–78.
 19. Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M, Danser AHJ, Morganti A, Frandsen E, et al. Activity assays and immunoassays for plasma renin and prorenin: Information provided and precautions necessary for accurate measurement. *Clin Chem*. 2009;55(5):867–77.
 20. Martinerie L, Pussard E, Foix-L' L, Lias HÉ, Petit F, Cosson C, et al. Physiological Partial Aldosterone Resistance in Human Newborns. Vol. 66, *Pediatr Res*. 2009.
 21. Martinerie L, Viengchareun S, Delezoide AL, Jaubert F, Sinico M, Prevot S, et al. Low renal mineralocorticoid receptor expression at birth contributes to partial aldosterone resistance in neonates. *Endocrinology*. 2009;150(9):4414–24.
 22. Freire A V., Ropelato MG, Rey RA. Development and Function of the Ovaries and Testes in the Fetus and Neonate. *Matern Neonatal Endocrinol Physiol Pathophysiol Clin Manag*. 2020;625–41.
 23. Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty in the Female and Its Disorders [Internet]. 5th ed. *Sperling Pediatric Endocrinology: Expert Consult - Online and Print*. Elsevier Inc.; 2020. 528–626 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-62520-3.00016-6>
 24. Palmert MR, Chan YM, Dunkel L. Puberty and Its Disorders in the Male [Internet]. 5th ed. *Sperling Pediatric Endocrinology: Expert Consult - Online and Print*. Elsevier Inc.; 2020. 661–694 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-62520-3.00018-X>
 25. Vidmar SI, Cole TJ, Pan H. Standardizing anthropometric measures in children and adolescents with functions for egen: Update. *Stata J*. 2013;13(2):366–78.
 26. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: Diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(1):17–32.
 27. Flynn JT, Falkner BE. New clinical practice guideline for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Hypertension*. 2017;70(4):683–6.
 28. Vlachopapadopoulou E-A, Bonataki M. Diagnosis of Hypoaldosteronism in Infancy.

In: Renin-Angiotensin Aldosterone System. 2021.

29. Yau M, Gujral J, New MI. Congenital Adrenal Hyperplasia: Diagnosis and Emergency Treatment. Endotext. 2000.
30. New MI, Wilson RC. Steroid disorders in children: Congenital adrenal hyperplasia and apparent mineralocorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(22):12790–7.
31. Lu Y ting, Zhang D, Zhang Q yu, Zhou Z ming, Yang K qi, Zhou X liang, et al. Apparent mineralocorticoid excess: comprehensive overview of molecular genetics. *J Transl Med*. 2022;20(1):1–16.
32. Carvaja CA, Tapia-Castillo A, Vecchiola A, Baudrand R, Fardella CE. Classic and nonclassic apparent mineralocorticoid excess syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):E924–36.
33. Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(1):R1–14.
34. Rushworth RL, Torpy DJ, Stratakis CA, Falhammar H. Adrenal Crises in Children: Perspectives and Research Directions. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(5):341–51.
35. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Torpy DJ, et al. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Prim*. 2021;7(1):1–24.
36. Miller WL, Flück CE, Breault DT, Feldman BJ. The Adrenal Cortex and Its Disorders [Internet]. 5th ed. Sperling Pediatric Endocrinology: Expert Consult - Online and Print. Elsevier Inc.; 2020. 425–490 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-62520-3.00014-2>
37. Daly K, Farrington E. Hypokalemia and Hyperkalemia in Infants and Children: Pathophysiology and Treatment. *J Pediatr Heal Care* [Internet]. 2013;27(6):486–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2013.08.003>
38. Barigou M, Ah-Kang F, Orloff E, Amar J, Chamontin B, Bouhanick B. Effect of postural changes on aldosterone to plasma renin ratio in patients with suspected secondary hypertension. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* [Internet]. 2015;64(3):169–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2015.04.017>
39. Moreira AC, Elias LL. Pituitary-adrenal responses to corticotropin-releasing hormone in different degrees of adrenal 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1992 Jan 1;74(1):198–203. Available from: <https://doi.org/10.1210/jcem.74.1.1309366>
40. Rey RA. Mini-puberty and true puberty: Differences in testicular function. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2014;75(2):58–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2014.03.001>
41. Bonilla-Félix M. Potassium regulation in the neonate. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(11):2037–49.
42. Pofi R, Prete A, Thornton-Jones V, Bryce J, Ali SR, Faisal Ahmed S, et al. Plasma

Renin Measurements are Unrelated to Mineralocorticoid Replacement Dose in Patients With Primary Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):314–26.

43. Gomes LG, Madureira G, Mendonca BB, Bachega TASS. Mineralocorticoid replacement during infancy for salt wasting congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clinics.* 2013;68(2):147–51.
44. Bonfig W, Schwarz HP. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(6):871–5.

APÊNDICE A – Características detalhadas dos 60 pacientes portadores de hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica perdedora de sal e virilizante simples.

PACIENTE	CARIÓTIPO	IDADE	HISTÓRIA FAMILIAR DE HAC	CONSAGUINIDADE	PNTN	17-OHP↑	ESTUDO MOLECULAR
PS 1	46,XX	14d	sim (irmão com HAC NC)	não	não	95.234 ng/dL	p.Q318Stop + p.R356W / IVS2-13 A>G
PS 2	46,XX	3m e 9d	não	não	não	17.500 ng/dL♦	IVS2-13 A>G / p.I172N
PS 3	46,XX	ND	não	não	não	> 5.000 ng/dL	in/del 23-24 / IVS2-13 A>G
PS 4	46,XX	28d	sim (irmã paciente 47)	não	não	35.294 ng/dL♦	p.L307Frameshift / IVS2-13 A>G
PS 5	*	1m e 18d	não	não	não	45.699 ng/dL	IVS2-13 A>G / del8 bp
PS 6	*	3m e 11d	sim (irmão paciente 8)	não	não	51.136,4 ng/dL	p.L307Frameshift / p.R408C
PS 7	46,XY	3m e 22d	sim (irmão paciente 7)	não	não	23.526 ng/dL	p.L307Frameshift / p.R408C
PS 8	*	1m e 7d	não	não	sim	11.750 ng/dL	IVS2-13 A>G / p.R342P + IVS2-13 A>G
PS 9	46,XX	2m e 10d	sim	sim	não	16.932 ng/dL	p.R356W / IVS2-13 A>G
PS 10	46,XX	13d	sim (irmã paciente 58)	não	não	18.303 ng/dL	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
PS 11	*	20d	não	não	sim	16.000 ng/dL	p.R356W / p.R356W
PS 12	46,XX	10d	sim (irmão com HAC VS)	sim	não	9.000 ng/dL♦	Large gene conversion # / **
PS 13	46,XX	9d	não	não	não	32.500 ng/dL	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
PS 14	46,XX	19d	não	não	sim	9.600 ng/dL	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
PS 15	*	2m	sim	ND	não	8.511 ng/dL♦♦	Large gene conversion / IVS2-13 A>G
PS 16	46,XX	2m e 17d	não	não	não	11.858 ng/dL	p.Q318Stop / IVS2-13 A>G
PS 17	46,XY	29d	não	não	não	71.200 ng/dL	del8 bp # / **
PS 18	46,XX	24d	não	não	não	17.225 ng/dL♦	p.P30L + del8 bp / p.V281L
PS 19	46,XX	10d	não	não	não	37.842 ng/dL	p.Q318Stop / Large gene conversion
PS 20	46,XX	3m e 3d	sim	ND	não	30.063 ng/dL	p.V281L / p.Q318Stop
PS 21	*	1m e 15d	sim (irmão paciente 56)	sim	sim (alteração do TSH)	17.857 ng/dL♦♦	del8 bp + p.R356W / del8 bp + p.R356W
PS 22	46,XY	3m e 24d	sim	sim	não	2.932 ng/dL	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
PS 23	*	15d	não	não	sim	5.000 ng/dL	IVS2-13 A>G / p.Q318Stop + del8 bp
PS 24	46,XX	8d	não	não	não	29.961 ng/dL	p.L307Frameshift / IVS2-13 A>G
PS 25	*	14d	sim (irmã paciente 49)	não	não	25.000 ng/dL	IVS2-13 A>G / p.Q318Stop

(continua)

APÊNDICE A – continuação.

PACIENTE	CARIÓTIPO	IDADE	HISTÓRIA FAMILIAR DE HAC	CONSAGUINIDADE	PNTN	17-OHP†	ESTUDO MOLECULAR
PS 26	46,XX	1m e 3d	sim	não	não	7.560 ng/dL	p.Q318Stop + p.R356W / IVS2-13 A>G
PS 27	*	1m e 7d	não	sim	não	3.720 ng/dL	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
PS 28	*	3m e 13d	não	não	não	26.785 ng/dL	Large gene conversion / p.L307Frameshift
PS 29	46,XX	7d	não	não	não	41.389 ng/dL	Large gene conversion / del8 bp
PS 30	47,XXY	1m e 18d	não	não	não	83.955 ng/dL	Cluster 6 / p.Q318Stop
PS 31	46,XY	2a	sim (irmão com HAC VS)	não	não	4.612 ng/dL	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
PS 32	*	17d	não	não	não	> 2.000 ng/dL	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
PS 33	*	14d	não	não	sim	30.000 ng/dL	p.P30L + del8 bp / p.I172N
PS 34	46,XX	19d	não	não	não	30.000 ng/dL	p.I172N / p.I172N
PS 35	46,XX	6d	não	não	não	3.520 ng/dL	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
PS 36	*	20d	não	não	sim	12.500 ng/dL	p.I172N / p.I172N
PS 37	*	18d	não	ND	não	43.103 ng/dL	del8 bp / Large gene conversion
PS 38	*	2m	ND	ND	não	1.417 ng/dL♦	p.Q318Stop + p.R356W / IVS2-13 A>G
PS 39	*	10d	não	Sim	não	4.545 ng/dL	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
PS 40	46,XX	8d	não	não	não	3.545 ng/dL	del8 bp / **
PS 41	46,XX	1m e 4d	não	não	não	787,5 ng/dL♦♦	IVS2-13 A>G + p.V281L / p.R356W
PS 42	46,XX	9d	sim	não	não	1.615 ng/dL♦♦	Large gene conversion / del8 bp
PS 43	46,XX	12d	não	não	não	22.791 ng/dL	Large gene conversion / p.Q318Stop
PS 44	*	17d	não	não	sim	27.500 ng/dL	p.R356W / IVS2-13 A>G
PS 45	*	1m e 13d	não	Sim	não	18.750 ng/dL	p.R408C / p.R408C
PS 46	46,XY	8d	sim (irmão paciente 4)	não	não	11.070 ng/dL	IVS2-13 A>G / p.R408C
PS 47	*	19d	não	não	sim	42.000 ng/dL	IVS2-13 A>G / del8 bp
PS 48	46,XY	23d	sim (irmão paciente 26)	não	não	10.500 ng/dL♦♦	IVS2-13 A>G / p.Q318Stop
PS 49	46,XX	7d	não	não	não	3.250 ng/dL	p.R408C / IVS2-13 A>G
PS 50	46,XX	18d	não	não	não	126.866 ng/dL	Large gene conversion / del8 bp
PS 52	46,XX	16d	sim	não	não	53.500 ng/dL	p.R408C / p.Q318Stop

(continua)

APÊNDICE A – continuação

PACIENTE	CARIÓTIPO	IDADE	HISTÓRIA FAMILIAR DE HAC	CONSAGUINIDADE	PNTN	17-OHP†	ESTUDO MOLECULAR
PS 53	46,XX	9d	Não	Não	Não	46.100 ng/dL	p.C170Frameshift / del8 bp
PS 54	46,XX	11d	Sim	Sim	Não	19.805 ng/dL	p.R356W / p.R356W
PS 55	46,XX	6m e 3d	Sim (irmã paciente 22)	Sim	Não	102.500 ng/dL	del8 bp + p.R356W / del8 bp + p.R356W
PS 56	*	27d	Não	ND	Não	75.290 ng/dL	IVS2-13 A>G / p.Q318Stop
PS 57	*	23d	Sim (irmão paciente 10)	Não	Não	32.620 ng/dL	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
PS 58	46,XX	8d	Não	Não	Não	4.060 ng/dL	p.L307Frameshift / del8 bp
PS 59	46,XX	28d	Não	Sim	Sim	115 ng/dL♦♦	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
PS 60	46,XX	8d	Não	Não	Não	13.650 ng/dL	del8 bp / del8 bp
VS 1	*	4a e 2m	Não	ND	Não	35.765 ng/dL	p.L307Frameshift / IVS2-13 A>G
VS 2	*	3a e 10m	Não	ND	Não	11.000 ng/dL	p.I172N / IVS2-13 A>G + p.Q318Stop
VS 3	*	6m e 15d	Sim	ND	Não	13.470 ng/dL	Cluster 6 / p.I172N
VS 4	*	2m e 12d	Não	Não	Sim	> 5.000 ng/dl	p.Q318Stop / p.P30L + p.I172N
VS 5	46,XX	2m e 2d	Sim	Não	Não	11.216 ng/dL♦	IVS2-13 A>G / p.I172N
VS 6	*	2a e 3m	Não	ND	Não	††	p.I172N / del8 bp
VS 7	*	2a e 6m	Sim	Não	Não	7.500 ng/dL	IVS2-13 A>G / IVS2-13 A>G
VS 8	*	1a e 10m	Sim	Sim	Não	18.960 ng/dL	p.I172N / p.I172N
VS 9	*	2a e 1m	Sim (irmão pacientes 11 e 16)	Não	Não	7.727 ng/dL	p.I172N / p.I172N
VS 10	*	5a e 6m	Não	Não	Não	30.000 ng/dL	del8 bp / p.I172N
VS 11	*	7a e 7m	Sim (irmão pacientes 9 e 16)	Não	Não	6.125 ng/dL	p.I172N / p.I172N
VS 12	*	1m e 29d	Sim	Não	Não	12.250 ng/dL	p.I172N / p.I172N
VS 13	*	25a	Não	Não	Não	2.883 ng/dL	p.I172N / p.I172N
VS 14	*	27d	Não	ND	Sim	6.950 ng/dL	p.I172N / p.I172N
VS 15	46,XX	3a e 2m	Não	Não	Não	50.000 ng/dL	p.I172N / p.Q318Stop + p.R356W
VS 16	*	4a e 7m	Sim (irmão pacientes 9 e 11)	Não	Não	4.385 ng/dL	p.I172N / p.I172N
VS 17	*	4a e 5m	Não	Sim	Não	21.250 ng/dL	p.I172N / p.I172N

* exame não realizado; ** exame em andamento; # alteração em todo o gene CYP21A2 e em parte do gene TNXB; † 17-hidroxiprogesterona ao diagnóstico ou ao reteste

♦ reteste da 17-hidroxiprogesterona; ♦♦ exame realizado em uso de glicocorticoide

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

(conclusão).

APÊNDICE B – Características complementares dos 60 pacientes portadores de hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica perdedora de sal e virilizante simples.

PACIENTE	IDADE INICIAL	PERDA DE SEGUIMENTO	TOTAL				SELECIONADOS			MEDICAÇÕES / DROGAS USADAS
			CONSULTAS	CONSULTAS/ANO	Na e K	CPR	CONSULTAS	Na e K	CPR	
PS 1	7a e 10m	não	10	3,34	9	7	9	9	7	Leuprorrelina
PS 2	4a e 7m	não	10	3,34	9	6	9	9	6	
PS 3	6a e 9m	não	9	3,00	7	5	8	7	5	Leuprorrelina
PS 4	17a e 8m	não	7	2,34	7	4	7	7	4	ACO (EE e levonorgestrel) e injetável desconhecido
PS 5	9a e 9m	não	11	3,67	7	7	7	7	7	
PS 6	17a e 7m	não	7	2,34	6	5	6	6	5	Budesonida inalatória, istretinoína
PS 7	16a	óbito por CPS	4	1,34	3	2	3	3	2	
PS 8	2m	sim*	7	2,59	7	6	6	6	5	
PS 9	11a e 5m	não	10	3,34	8	8	10	8	8	
PS 10	23a e 9m	não	6	2,00	4	1	5	4	1	
PS 11	25d	não	8	4,92	8	7	8	8	7	SF
PS 12	36a e 3m	não	7	2,34	5	4	5	5	4	
PS 13	4a e 4m	não	12	4,01	11	10	11	11	10	
PS 14	1m	não	8	5,49	8	7	7	7	7	Vancomicina, sulfato ferroso
PS 15	34a e 9m	não	6	2,00	6	3	6	6	3	Metformina, betaistina
PS 16	5a e 4m	não	8	2,67	7	5	7	7	5	
PS 17	5a	não	10	3,34	9	9	10	9	9	Leuprorrelina, polietilenoglicol
PS 18	19a e 6m	não	6	2,00	6	3	6	6	3	ACO (etinilestradiol e ciproterona)
PS 19	6a e 9m	não	10	3,34	9	7	9	9	7	Leuprorrelina
PS 20	21a e 1m	não	5	1,67	5	4	5	5	4	
PS 21	19a e 4m	não	4	1,34	2	2	2	1	2	Levotiroxina
PS 22	20a	não	5	1,67	3	1	3	3	1	
PS 23	3m	não	5	5,97	4	4	3	3	3	
PS 24	22a e 4m	não	5	1,67	2	3	3	2	3	
PS 25	2m	não	4	5,82	3	4	3	2	3	
PS 26	18a e 6m	não	5	1,67	5	3	5	5	3	ACO (desogestrel)
PS 27	8a	não	5	5,13	3	2	3	3	2	

(continua)

APÊNDICE B – continuação.

PACIENTE	IDADE INICIAL	PERDA DE SEGUIMENTO	TOTAL		SELECIONADOS			MEDICAÇÕES / DROGAS USADAS		
			CONSULTAS	CONSULTA/ANO	Na e K	CPR	CONSULTAS		Na e K	CPR
PS 28	26a e 2m	não	6	2,00	4	3	5	4	3	
PS 29	10a	não	5	1,67	2	2	3	2	2	
PS 30	25a e 4m	não	6	2,00	6	2	6	6	2	
PS 31	5a e 6m	não	8	2,67	8	7	8	8	7	
PS 32	2m	não	4	2,16	4	2	4	4	2	Domperidona
PS 33	11m	não	11	3,67	9	8	9	9	8	Sulfato ferroso
PS 34	28a e 1m	não	6	2,00	4	2	4	4	2	ACO (EE e ciproterona)
PS 35	7a e 1m	não	9	3,00	6	4	6	6	4	
PS 36	2m	não	7	5,73	7	6	6	6	5	
PS 37	19a e 3m	não	4	1,34	1	4	4	1	4	
PS 38	19a e 5m	não	6	2,00	5	5	5	5	5	
PS 39	28a e 10m	não	7	2,34	6	5	6	6	5	Omeprazol, sertralina, fluoxetina, sinvastatina
PS 40	5a e 4m	não	6	2,00	4	3	4	4	3	Imipramina
PS 41	19a e 3m	não	7	2,34	7	5	7	7	5	ACO (valerato de estradiol e noretisterona)
PS 42	31a e 8m	não	7	2,34	7	6	7	7	6	
PS 43	5a e 5m	não	9	3,00	9	7	9	9	7	Cefalexina, sulfametoxazol-trimetoprim, plietilenoglicol, oxibutinina
PS 44	1a	não	10	3,34	9	6	9	9	6	Hialuronidase, valerato de betametasona, polivitamínico, SF
PS 45	21a e 5m	não	6	2,00	6	5	6	6	5	Cannabis, cocaína
PS 46	16a e 2m	não	8	2,67	8	5	8	8	5	
PS 47	3m	não	6	2,93	6	6	5	5	5	
PS 48	1a e 1m	não	14	4,67	13	11	14	13	11	Polivitamínico, SF, fenobarbital
PS 49	2m	não	12	4,55	12	11	11	11	10	
PS 50	22a e 11m	não	5	1,67	3	2	3	3	2	ACO (valerato de estradiol e dienogete)
PS 51	32a e 1m	não	7	2,34	6	6	6	6	6	Magnésio
PS 52	7a e 11m	não	10	3,34	8	5	8	8	5	Oxibutinina, sulfametoxazol-trimetoprim, macrodantina, leite de magnésia
PS 53	2a e 5m	não	12	4,01	11	9	11	11	9	Periciazina, mometasona

(continua)

APÊNDICE B – continuação.

PACIENTE	IDADE INICIAL	PERDA DE SEGUIMENTO	TOTAL				SELECIONADOS			MEDICAÇÕES / DROGAS USADAS
			CONSULTAS	COSULTAS/ANO	Na e K	CPR	CONSULTAS	Na e K	CPR	
PS 54	14a e 4m	não	10	3,34	8	6	9	8	6	Rivaroxabana, lamotrigina
PS 55	19a e 5m	não	6	2,00	4	3	4	4	3	
PS 56	18a e 8m	não	6	2,00	5	3	5	5	3	Cannabis, tabaco
PS 57	22a e 3m	não	6	2,00	6	3	6	6	3	
PS 58	5a e 8m	sim*	3	1,00	2	1	3	2	1	Leuprorrelina, fluoxetina
PS 59	1m	não	10	5,33	10	9	10	10	9	
PS 60	3a e 8m	não	10	3,34	3	7	7	3	7	
VS 1	22a e 4m	não	2	0,67	1	1	1	1	1	Cannabis
VS 2	23a e 4m	não	2	0,67	2	2	2	2	2	
VS 3	20a e 9m	não	5	1,67	3	4	3	2	3	
VS 4	2a e 1m	não	11	3,67	11	8	9	9	7	
VS 5	30a e 9m	não	6	2,00	4	2	3	3	2	Omeprazol
VS 6	53a e 9m	não	4	1,34	2	1	1	1	0	Levotiroxina
VS 7	5a e 8m	não	7	2,34	6	7	7	6	7	
VS 8	18a e 8m	não	5	1,67	0	2	2	0	2	ACO (EE e ciproterona ou dospirerona)
VS 9	18a e 5m	não	3	1,00	2	1	2	2	1	
VS 10	8a e 8m	não	4	1,34	3	2	2	2	1	Leuprorrelina, hormônio do crescimento
VS 11	25a	não	3	1,00	0	3	3	0	3	
VS 12	7a e 6m	não	8	2,67	6	5	6	6	5	
VS 13	28a e 5m	não	6	2,00	5	5	4	4	4	
VS 14	26d	não	6	2,53	5	5	4	4	4	
VS 15	13a e 8m	não	9	3,00	4	4	5	4	4	
VS 16	21a e 1m	não	4	1,34	4	2	4	4	2	
VS 17	21a e 2m	sim*	5	1,67	1	2	2	1	2	

* causa desconhecida; **PS:** perdedor de sal; **VS:** virilizante simples; **EE:** etinilestradiol.

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

(conclusão).

APÊNDICE C – Características gerais dos 60 pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica perdedora de sal ao diagnóstico da doença.

CARACTERÍSTICA	NÃO 46,XX	46,XX	TOTAL	APÓS PNTN
n	26 (43,3%)	34 (56,7%)	60	14
Idade (dias)	33,5 (8 - 735)	13,5 (4 - 187)	19,0 (4 - 735)	18 (7 - 38)
Etnia (branco)	21 (80,8%)	22 (64,7%)	43 (71,7%)	10 (71,4%)
História familiar de HAC	9 (36%)	13 (38,2%)	22 (37,3%)	2 (14,3%)
Consanguinidade	4 (18,2%)	6 (18,2%)	10 (18,2%)	1 (7,1%)
Duração sintomas (dias)	12 (0 - 724)	11 (4 - 175)	11 (0 - 724)	7 (0-14)
Motivo da investigação				
Triagem Neonatal	8 (30,8%)	1 (2,9%)	9 (15,0%)	8 (57,1%)
Genitália atípica		25 (73,5%)	25 (41,7%)	3 (21,4%)
Sintomas clínicos	16 (61,5%)	8 (23,5%)	24 (40,0%)	3 (21,4%)
História familiar HAC	2 (7,7%)		2 (3,3%)	
Sintomas ao diagnóstico				
Assintomático	2 (7,7%)	2 (5,9%)	4 (6,7%)	2 (14,3%)
Crise de perda de sal	17 (70,8%)	13 (41,9%)	30 (54,6%)	6 (42,9%)
Vômitos	18 (69,2%)	12 (35,3%)	30 (50%)	5 (35,7%)
Baixo/perda de peso	16 (61,5%)	15 (44,1%)	31 (51,8%)	5 (35,7%)
Sucção débil	2 (7,7%)	6 (17,7%)	8 (13,3%)	3 (21,4%)
Hiperpigmentação	3 (11,5%)	4 (11,7%)	7 (11,7%)	2 (14,3%)
Peso ao diagnóstico (DP)	-2,6 (-5,0 - 0,6)	-2,0 (-5,0 - 1,4)	-2,2 (-5,0 - 1,4)	-1,9 (-3,6 - 0,6)
IMC ao diagnóstico (DP)	-2,0 (-5,0 - 0,7)	-1,7 (-5,0 - 1,4)	-1,7 (-5,0 - 1,4)	-1,4 (-2,4 - 0,4)
Hipotensão arterial	1 (11,1%)		1 (4,2%)	
Escala Prader (grau ≥ IV)		23 (74,2%)	23 (40,4%)	4 (80%)
Sódio (mEq/L)	123,2 (100,0 - 134,9)	127,4 (93,0 - 140,3)	126,0 (93,0 - 140,3)	129,7 (105,0 - 140,3)
Potássio (mEq/L)	6,2 (4,2 - 10,0)	6,4 (4,2 - 10,1)	6,3 (4,2 - 10,1)	6,2 (4,2 - 10,1)
CPR (mU/L)*	> 500 (>500 - >500)	> 500 (>500 - >500)	> 500 (>500 - >500)	> 500 (>500 - >500)
ARP (ng/mL/h)*	45,2 (45,2 - 45,2)	50,0 (0,1 - 53)	47,6 (0,1 - 53)	53 (53 - 53)
Androstenediona (ng/dL)	900,0 (4,5 - 6.781,0)	1.400,0 (110 - 10.341)	1.000,0 (4,5 - 10.341,0)	540,0 (250,0 - 7.070,0)
Testosterona (ng/dL)	202,0 (59,9 - 3.633,0)	424,8 (60,0 - 10.000,0)	393,0 (59,9 - 10.000,0)	217,5 (60,0 - 3.633,0)
DHEA-S (µg/dL)	56,0 (0,3 - 1.926,8)	91,0 (3,1 - 3.111,1)	67,0 (0,3 - 3.111,1)	931,7 (160,0 - 3.111,1)
17-OHP (ng/dL)**†	23.526 (1417 - 83955)	19.054 (3.250 - 126.866)	19.805 (1.417- 126.866)	14.250 (2.000 - 46.100)
Estudo molecular♦				
IVS2-13 A>G	22 (42,3%)	23 (33,8%)	45 (37,5%)	14 (50%)
p.Q318Stop	8 (15,4%)	6 (8,8%)	14 (11,7%)	3 (10,7%)
p.R356W	6 (11,5%)	9 (13,2%)	15 (12,5%)	3 (10,7%)
del8 bp	8 (15,4%)	11 (16,2%)	19 (15,8%)	4 (14,3%)
Cluster 6	1 (1,9%)		1 (0,8%)	
p.L307Frameshift	3 (5,8%)	3 (4,4%)	6 (5%)	1 (3,6%)
LCG	3 (5,8%)	6 (8,8%)	9 (7,5%)	
Suplementação de sal	2,0 (0,1 - 3,0)	1,0 (0,3 - 2,0)	1,3 (0,1 - 3,0)	2,0 (0,3 - 2,0)
Fludrocortisona				
mg/m ² /dia	0,10 (0,05 - 0,20)	0,10 (0,03 - 0,20)	0,10 (0,03 - 0,20)	0,15 (0,10 - 0,20)
mg/dia	0,50 (0,11 - 1,29)	0,49 (0,12 - 1,19)	0,50 (0,11 - 1,29)	0,68 (0,48 - 1,29)
Dose equivalente de HC				
mg/m ² /dia	25,6 (2,2 - 124,6)	42,6 (20,5 - 116,1)	38,2 (2,2 - 124,6)	

* n= 5; ** n= 54 (excluídas dosagens de 17-OHP realizadas em uso de glicocorticoide).

† 17-OHP ao diagnóstico ou ao reteste; ♦ alelos com estudo molecular concluído contendo variante gênica compatível com HAC 21-OHD (Total= 101 e PNTN= 20). Oito alelos tinham mais de uma variante gênica.

HAC: hiperplasia adrenal congênita; **21-OHD:** deficiência da enzima 21-hidroxilase; **PNTN:** programa nacional de triagem neonatal; **DP:** desvio-padrão; **IMC:** índice de massa corpórea; **ARP:** atividade plasmática da renina; **DHEA-S:** deidro-epiandrosterona-sulfato; **17-OHP:** 17-hidroxiprogesterona; **MC:** mineralocorticoide; **GC:** glicocorticoide; **FC:** fludrocortisona; **LCG:** *Large Gene Conversion*.

Fonte: Braid, Z & Antonini, SR, 2024.

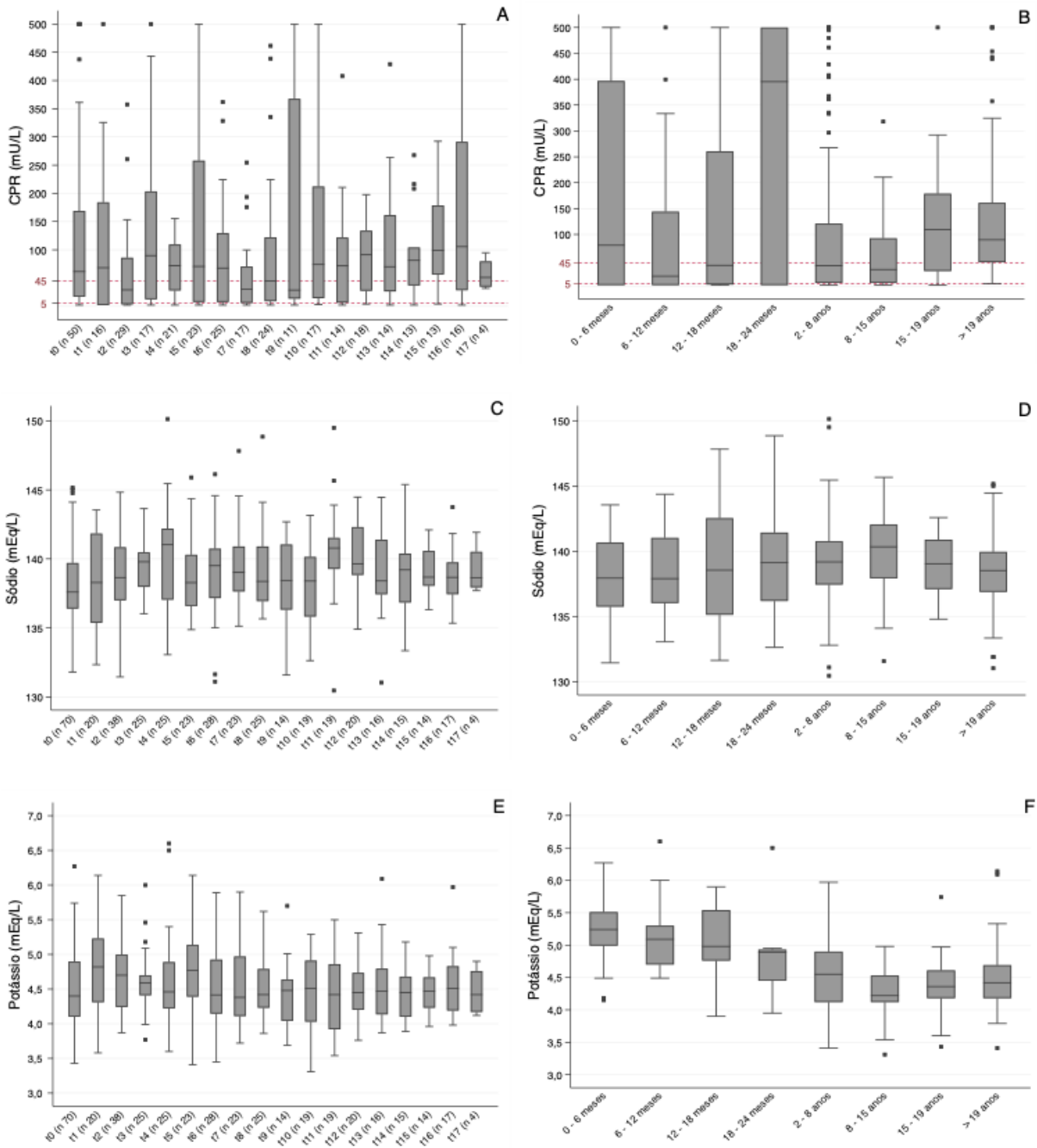
APÊNDICE D – Características gerais dos 17 pacientes com hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase forma clássica virilizante simples ao diagnóstico da doença.

CARACTERÍSTICA	MASCULINO	FEMININO	TOTAL
n	11 (64,7%)	6 (35,3%)	17
Idade (anos)	4,2 (0,2 - 25,0)	2,1 (0,1 - 3,8)	2,6 (0,1 - 15,0)
Etnia (branco)	7 (63,6%)	5 (83,3%)	12 (70,6%)
História familiar de HAC	6 (54,6%)	2 (33,3%)	8 (47,1%)
Consanguineidade	1 (11,1%)	1 (33,3%)	2 (16,7%)
Duração sintomas (anos)	3,1 (0 - 17,0)	2,0 (0 - 3,5)	1,8 (0 - 17,0)
Idade da pubarca (anos)	5,6 (2,8 - 9,5)	1,8 (1,0 - 6,8)	4,3 (1,0 - 9,5)
Motivo da investigação			
Triagem Neonatal	1 (9,1%)	1 (16,7%)	2 (11,8%)
Genitália ambígua		2 (33,3%)	2 (11,8%)
Sintomas clínicos	6 (54,6%)	3 (50%)	9 (52,9%)
História familiar HAC	4 (36,4%)		4 (23,5%)
Sintomas ao diagnóstico			
Pelo pubiano	6 (54,6%)	4 (66,7%)	10 (58,8%)
Acne	4 (36,4%)	1 (16,7%)	5 (29,4%)
Odor axilar	1 (9,1%)		1 (5,9%)
Aumento da VC	5 (45,5%)		5 (29,4%)
Aumento do pênis/clitóris	6 (54,6%)	4 (66,7%)	10 (58,8%)
Peso ao diagnóstico (DP)	1,1 (-1,1 - 2,7)	1,0 (-3,3 - 2,4)	1,0 (-3,4 - 2,7)
Altura ao diagnóstico (DP)	1,4 (-2,2 - 3,4)	0,7 (-3,1 - 1,1)	2,4 (-3,1 - 3,4)
IMC ao diagnóstico (DP)	0,7 (-0,9 - 1,6)	0,5 (-2,2 - 2,8)	0,6 (-2,2 - 2,8)
Hipertensão arterial	1 (16,7%)		1 (14,3%)
Escala Prader (grau II)		4 (80%)	4 (80%)
Estadiamento puberal de Tanner			
Mamas/Testículos (M/G1)	8 (80%)	4 (100%)	12 (85,7%)
Pelos pubianos (P1)	4 (40%)		4 (28,6%)
Sódio (mEq/L)	140,0 (133,0 - 141,0)	130,9 (127,0 - 134,8)	134,8 (127,0 - 141,0)
Potássio (mEq/L)	4,8 (3,8 - 5,8)	5,6 (4,9 - 6,2)	4,8 (3,8 - 6,2)
CPR (mU/L)*	129,5 (93,3 - 371,6)	83,3 (71,6 - >500,0)	117,4 (71,6 - >500,0)
ARP (ng/mL/h)*	15,8 (3,8 - 18,4)	17,8 (14,0 - 21,5)	12,6 (3,8 - 21,5)
Androstenediona (ng/dL)	347,0 (103,7 - 2.410,0)	265,0 (250,0 - 346,0)	345,2 (103,7 - 2.410,0)
Testosterona (ng/dL)	105,3 (53,7 - 522,0)	97,5 (66,0 - 240,0)	98,8 (53,7 - 522,0)
DHEA-S (µg/dL)	29,4 (<3,9 - 180,1)	54,0 (22,0 - 305,2)	37,8 (<3,9 - 305,2)
17-OHP (ng/dL)**†	7.727 (2.883 - 35.765)	11.216 (6.950 - 50.000)	11.108 (2.883 - 50.000)
Delta da Idade Óssea (DP)	7,6 (0,9 - 21,6)	6,1 (3,7 - 11,5)	7,6 (0,9 - 21,6)
Estudo molecular♦			
p.I172N	15 (68,2%)	8 (66,7%)	23 (67,7%)
IVS2-13 A>G	3 (13,6%)	2 (16,7%)	5 (14,7%)
Tratamento com MC			
mg/m ² /dia	0,09 (0,05 - 0,19)	0,09 (0,06 - 0,62)	0,09 (0,05 - 0,62)
mg/dia	0,05 (0,05 - 0,10)	0,05 (0,05 - 0,15)	0,05 (0,05 - 0,15)
Dose equivalente de HC (mg/m²/dia)			
Crianças pré-púberes	16,8 (9,4 - 24,7)	17,7 (11,9 - 25,5)	17,4 (9,4 - 25,5)
Crianças pós-púberes	13,3 (9,9 - 16,8)	23,0 (15,3 - 30,6)	16,0 (9,9 - 30,6)
Adultos	5,7 (5,7 - 5,7)		5,7 (5,7 - 5,7)

* n= 8; ** n= 16 (1 paciente diagnosticado através da dosagem de 17-cetoesteróide, sem reteste da 17-OHP); †17-OHP ao diagnóstico ou ao reteste; ♦ alelos com estudo molecular concluído contendo a variante gênica compatível com HAC 21-OHD (n= 31). Três alelos possuíam mais de uma variante gênica.

HAC: hiperplasia adrenal congênita; **21-OHD:** deficiência da enzima 21-hidroxilase; **VC:** velocidade de crescimento; **DP:** desvio-padrão; **IMC:** índice de massa corpórea; **ARP:** atividade plasmática da renina; **DHEA-S:** deidroepiandrosterona-sulfato; **17-OHP:** 17-hidroxiprogesterona; **Delta da Idade Óssea:** diferença entre idade óssea e idade cronológica; **MC:** mineralocorticoide; **GC:** glicocorticoide; **FC:** fludrocortisona. **Fonte:** Braid, Z & Antonini, SR, 2024

APÊNDICE F – Evolução da concentração plasmática de renina, sódio e potássio dos 77 pacientes ao longo dos 2 anos de estudo (2017-2019) e por faixa etária.



Evolução da concentração plasmática de renina (CPR), sódio e potássio ao longo dos 2 anos de estudo (A), (C) e (E) e por faixa etária (B), (D) e (F). **Fonte:** Braid, Z & Antonini, SR, 2024