

Novas perspectivas no tratamento da hiperplasia adrenal congênita

New perspectives for the treatment of congenital adrenal hyperplasia

José Antônio Diniz Faria Junior¹, Danilo Sousa Sampaio², Luciana Mattos Barros Oliveira³, Renata Lago⁴, Célia Nunes Silva⁵, Ana Karina Canguçu-Campinho⁶, Minna Schleu⁷, Maria Betânia Pereira Toralles⁸

¹ Nono semestre em Medicina – Universidade Federal da Bahia. ² Décimo semestre em Medicina – UFBA. ³ Prof^a Adjunta de Fisiologia, Instituto de Ciências da Saúde – UFBA. ⁴ Médica do Serviço de Genética – HUPES – UFBA. ⁵ Prof^a Adjunta de Psiquiatria, FAMEB-UFBA. ⁶ Psicóloga; Doutoranda em Saúde Pública – Instituto de Saúde Coletiva – UFBA. ⁷ Médica residente do Hospital Roberto Santos. ⁸ Prof^a. Adjunta de Genética FAMEB-UFBA.

Resumo

A HAC é um distúrbio congênito, caracterizado pela deficiência na biossíntese do cortisol, associado ou não à deficiência de aldosterona e, conseqüentemente, à superprodução de andrógeno. Essa condição afeta igualmente homens e mulheres. No sexo feminino, acarreta virilização da genitália externa em graus variados. No sexo masculino, nenhuma anormalidade se apresenta fenotipicamente ao nascimento. Tradicionalmente, o tratamento dessa síndrome consiste na reposição diária de glicocorticoides e mineralocorticoides. Novas terapias têm sido propostas com intuito de se obterem resultados mais satisfatórios; dentre elas, existem: análogos do LHRH, GH, inibidores da aromatase, antiandrogênicos e a adrenalectomia. Resultados preliminares apontam para uma melhora da altura final e do manejo clínico dos pacientes submetidos aos novos tratamentos. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura acerca dessas novas modalidades terapêuticas, com o intuito de explorar o que há de mais novo na abordagem dessa síndrome.

Palavras-chave: HAC – Terapias; Hiperandrogenismo.

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an inherited disease characterized by deficiency on cortisol biosynthesis associated or not with aldosterone deficiency, which leads to an overproduction of androgens. This disease affects equally both sex genders. In the female gender, it leads to different degrees of virilization of the external genitalia. In the male gender, no phenotypic disturbance is present at birth. The treatment of this syndrome is based on daily replacement of glucocorticoid and mineralocorticoid. New therapies have been tested to achieve better outcomes in the clinical management of CAH, among them are: LHRH analogues, Growth Hormone, aromatase inhibitors, antiandrogenic drugs and adrenalectomy. Preliminary results point towards better final heights and clinical management of those submitted to new therapies. The objective of this study was to review the scientific literature searching for newest approaches on the treatment of CAH.

Keywords: CAH- Therapies.

INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é causada por uma perda parcial ou total da atividade de uma das enzimas envolvidas na biossíntese dos esteroides da adrenal. A deficiência de cortisol resulta em uma hiperativação do eixo CRH-ACTH que, por sua vez, induz à hiperplasia adrenocortical e, na maioria das vezes, ao acúmulo de metabólitos intermediários androgênicos produzidos no córtex adrenal.¹

A deficiência de 21-hidroxilase é a forma mais comum dessa desordem, sendo responsável por 90 a 95% dos casos. É causada por uma mutação no gene da CYP21, que está localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.3). Pacientes com deficiência de

21-hidroxilase podem apresentar 3 formas clínicas distintas: Virilizante Simples (VS), Perdedora de Sal (PS – 75% dos pacientes) e forma não-clássica (NC). Tanto a forma PS quanto a VS apresentam deficiência da produção de glicocorticoides e virilização; no entanto, a forma perdedora de sal apresenta também incapacidade de produzir Aldosterona,

o que leva a hiponatremia e hipercalemia. A forma não-clássica é muitas vezes assintomática ou apresenta sinais de hiperandrogenismo tardiamente.^{1,2}

A incidência estimada da deficiência clássica da 21-hidroxilase é de aproximadamente 1 em cada 16.000 nascidos vivos, levando ao acúmulo de 17-OH-progesterona, aumento na produção de andrógenos adrenais e queda na produção de glicocorticoides. O resultado do excesso de esteroides masculinos no período pré-natal leva à ambiguidade genital no feto do sexo feminino. A superprodução de andrógenos no

Recebido em 10 de maio de 2009; revisado em 30 de novembro de 2010.
Correspondência / Correspondence: José Antônio Diniz Faria Júnior.
Rua Bahia, n. 479, Ed. Rio São Francisco, apt. 201- Pituba. 41.830-161, Salvador, Bahia, Brasil. Tel. (71) 9626-8585. E-mail: jadfjr@gmail.com

período pós-natal causa também crescimento acelerado, maturação esquelética avançada, puberdade precoce e fusão precoce das epífises ósseas, associado ao quadro de virilização.^{1,3}

A baixa estatura final encontrada nos pacientes com HAC é um desafio para os médicos. Estudos anteriores indicam que a baixa estatura final pode estar associada à altura média dos pais, à forma clínica da doença (perdedora de sal ou virilizante simples), à idade de início do tratamento, ao grau do controle hormonal, ao balanço de sal durante a infância e à dose de glicocorticoide durante a infância e a puberdade.⁴

O tratamento da HAC consiste em administração de glicocorticoide na menor dose capaz de repor a necessidade diária do indivíduo e diminuir a hipersecreção de CRH-ACTH pelo eixo hipotálamo-hipófise. Esse procedimento tem como objetivo principal reduzir a hiperestimulação adrenal e, conseqüentemente, o hiperandrogenismo, visando a uma normalização do crescimento, virilização e fertilidade dos pacientes. O glicocorticoide de escolha é hidrocortisona 10-20 mg/m²/dia. Quando necessária, a reposição do mineralocorticoide deve ser feita com 9 α -fluor-hidrocortisona 50-250 μ g/dia. A fludrocortisona está indicada até nos casos de HAC virilizante simples, reduzindo os níveis de glicocorticoides necessários para controle da hiperandrogenemia. É observada uma pequena faixa de segurança no tratamento tradicional da HAC com glicocorticoides, objetivando-se diminuir ao máximo os sinais e sintomas virilizantes, sem, contudo, causar Cushing iatrogênico.^{1,2,3,5}

Terapias alternativas têm sido investigadas recentemente, incluindo análogos do LHRH (LHRHa), inibidores da aromatase, hormônio do crescimento (GH), antiandrógenos, e adrenalectomia, no intuito de obter melhor resposta no tratamento, com aumento da estatura final do crescimento individual e melhor controle da virilização.

METODOLOGIA

Foi realizada análise secundária dos dados através de busca à literatura por meio da consulta aos indexadores de pesquisa nas bases de dados eletrônicas Capes e PubMed. O levantamento foi realizado com as palavras-chave *congenital adrenal hyperplasia and therapy*, com o objetivo de revisar os esquemas terapêuticos mais recentemente empregados no tratamento da Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC).

Definiram-se como critérios de inclusão: artigos experimentais ou revisões sistemáticas e (ou) bibliográficas, cujo objetivo tenha sido discutir as novas terapias na HAC em humanos, escritos em inglês e português, publicados no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008 em periódicos especializados nas bases de dados consultadas.

Os artigos, em português e inglês, foram lidos na sua íntegra, observando-se prioritariamente os resul-

tados obtidos por esses autores além dos materiais e métodos utilizados pelos pesquisadores.

Foram encontrados 24 artigos, selecionados de acordo com a terapia utilizada pelos autores.

RESULTADOS

Após uma revisão de literatura, foram encontradas cinco novas modalidades terapêuticas, que, associadas ao tratamento convencional, têm mostrado resultados promissores.

1ª. - Análogos do LHRH

Um adequado controle hormonal durante a infância e a puberdade não garante uma estatura adulta normal nos portadores de HAC. A altura adulta pode ser tão baixa quanto 2 desvios-padrão abaixo da média. A causa da baixa estatura em pacientes com HAC é desconhecida. Entretanto, os seguintes fatores foram sugeridos: 1) andrógenos adrenais elevados, o que causa maturação epifisária avançada e prematura; 2) puberdade precoce, que contribui para a fusão epifisária precoce; e 3) tratamento com glicocorticoides em excesso.⁶

A puberdade precoce verdadeira é uma das complicações possíveis que podem ocorrer em paciente com HAC. O tratamento com análogo de LHRH (LHRHa), que inibe seletivamente e de forma reversível a secreção de gonadotrofinas, tem se mostrado um tratamento adjuvante nos pacientes com HAC complicado com puberdade precoce⁷. O uso do LHRHa retarda a maturação esquelética mais do que diminui a velocidade de crescimento, sugerindo que uma estatura final maior poderia ser alcançada.^{8,9,10}

A puberdade precoce central pode ser eficazmente suprimida pela administração de um análogo de LHRH (LHRHa). Apesar de o tratamento com LHRHa ser frequentemente acompanhado de uma concomitante desaceleração da velocidade do crescimento, é improvável que tenha um impacto significativo na altura final por si só.

Um estudo realizado com 14 crianças, em New York, não identificou uma correlação significativa entre o ganho na altura e a duração do tratamento com LHRHa ou a idade de início da terapia com essa droga.¹¹

A administração de GH recombinante sozinho ou em combinação com LHRHa tem sido realizada na tentativa de melhorar o déficit de altura, a taxa de crescimento e a predição da altura de pacientes com HAC na puberdade.^{6,11}

2ª. - Hormônio do crescimento (GH)

O hormônio do crescimento (GH) é produzido na hipófise sob o controle do Hormônio Liberador do Hormônio do Crescimento (GHRH) produzido pelo hipotálamo. A ação biológica do GH se dá principalmente através do estímulo hepático para a produção de IGF-1.

Estudos têm demonstrado que a altura final em pacientes com HAC é comprometida. Essa menor estatura pode se dever tanto aos elevados níveis de andrógenos circulantes, que estimulam o fechamento prematuro das epífises, quanto ao excesso de glicocorticoides utilizados para tentar controlar a doença, que inibem a produção do GH.^{1,12}

Uma meta-análise de 18 centros concluiu que pacientes com HAC têm altura final menor que a altura-alvo, com -1 desvio-padrão. A idade do diagnóstico e o seguimento correto do tratamento influenciam, significativamente, a altura final alcançada.¹³

A utilização combinada do hormônio de crescimento com análogos do LHRH tem se mostrado promissora quanto à melhora da altura final em pacientes com HAC. Pacientes que foram tratados com GH durante uma média de 4,4 anos associado ao LHRH em pacientes com puberdade precoce, demonstraram um ganho em altura final. Lin-Su e colaboradores¹¹ conseguiram mostrar que pacientes com HAC e com previsão de altura predita inicialmente de -1,5 desvio-padrão, após o tratamento, atingiram uma altura final de -0,4 desvio-padrão, enquanto que o grupo-controle, que recebeu o tratamento convencional, atingiu altura final -1,4 desvio-padrão. Os pacientes que se submeteram à terapia com GH e LHRHa tiveram menor déficit estatural que os pacientes do grupo-controle, o que denota um certo grau de “recuperação” do déficit estatural que existia nos pacientes quando incluídos na terapêutica o uso do GH e LHRHa, quando necessário.

Quintos et al., ao estudar uma coorte de 20 crianças, demonstrou que a média da taxa de crescimento melhorou com o tratamento com GH, quando comparada com o grupo não-tratado. A possível explicação para a excelente resposta ao tratamento com GH em pacientes com HAC (em contraste com indivíduos sem HAC com níveis normais de GH) pode ter ocorrido pelo excesso de secreção de andrógeno adrenal, que não é completamente suprimido pelo tratamento com glicocorticoide, atuando sinergicamente com o GH para causar aceleração do crescimento. Efeitos estatisticamente significativos foram encontrados em crianças pré-púberes (terapia com GH) e em crianças na puberdade (combinação de GH com LHRHa), quando os dados foram analisados separadamente. Quintos e colaboradores⁶ também mostraram que pacientes com HAC tratados com GH ou com GH + LHRHa apresentavam uma maior velocidade de crescimento, um aumento na altura final prevista e atingiam uma maior altura final, diminuindo o déficit estatural presente nos portadores de HAC.

3ª - Inibidores da aromatase

A enzima aromatase P450, expressa pelo tecido ósseo de homens e mulheres, catalisa a aromatização de andrógenos C19 (androstenediona e testosterona) para estrógenos C18 (estrone e estradiol). Durante a

puberdade, em ambos os sexos, os estrógenos mediam o mecanismo envolvido na fusão das epífises através de uma cascata de eventos que inclui proliferação, diferenciação e apoptose dos condrócitos. A inibição da ação de estrógenos pelos inibidores da aromatase (IAs) parece desacelerar o processo de fusão da placa de crescimento e, desse modo, IAs podem ser usados terapêuticamente para aumentar a estatura final¹⁴. A terapia com os inibidores da aromatase tem por objetivo a diminuição dos efeitos estrogênicos no desenvolvimento puberal, avanço da idade óssea e crescimento.¹⁵

Testolactona, Fadrozole, Letrozole e Anastrozole são os únicos compostos IA utilizados na prática clínica em crianças e adolescentes. Testolactona, um IA esteroide não-seletivo, tem sido usado com sucesso como um adjunto no tratamento com antiandrógenos e análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRHa) em crianças com HAC. As limitações da Testolactona incluem sua potência relativamente baixa e a necessidade de doses frequentes (6-6 ou 8-8 horas), o que dificulta a correta adesão ao tratamento.^{14,16} A testolactona tem sido utilizada com sucesso como tratamento adjuvante na pseudo-puberdade precoce, como na síndrome de McCune Albright.¹⁷

Os novos IAs podem ser divididos em duas categorias de acordo com seus respectivos mecanismos de ação:

- a) inibidores esteroides: ligam-se covalentemente ao sítio de ligação da enzima e destroem irreversivelmente sua ação enzimática;
- b) inibidores não-esteroides competitivos: ligam-se ao sítio de ação da enzima e bloqueiam a formação de esteroides por meio de uma competição pelo sítio de ligação.

Merke e colaboradores¹⁸ estudaram 28 crianças com HAC, de forma randomizada, para receber tratamento por 2 anos com flutamida, testolactona, dose reduzida de hidrocortisona e fludrocortisona ou o tratamento-padrão com hidrocortisona e fludrocortisona. Os autores acreditavam que os efeitos clínicos da concentração excessiva de andrógenos e estrógenos, resultantes da queda na dose de hidrocortisona, poderiam ser bloqueados por uma combinação de um antiandrógeno (flutamida) e um inibidor da aromatase. Apesar da diminuição na dose de hidrocortisona e um aumento nos níveis de andrógenos, as taxas de crescimento e maturação óssea declinaram significativamente no grupo tratado com flutamida e testolactona¹⁶. A razão entre a idade óssea (IO) e a idade cronológica (IC), após 2 anos de tratamento, mostrou-se menor no grupo que recebeu flutamida e testolactona que no grupo-controle. Isso sugere uma maior efetividade do controle do avanço da IO nos pacientes que receberam o novo tratamento. Crianças que receberam flutamida e testolactona tiveram algum aumento na altura final prevista, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significante.¹⁸

4ª - Antiandrógeno

A flutamida, um antiandrógeno não esteroide, age através do bloqueio da ligação da testosterona e diidrotestosterona aos seus receptores nucleares e citoplasmáticos, inibindo a ação biológica desses hormônios, sendo utilizado na prática clínica para tratar o câncer de próstata e estágios hiperandrogênicos, como hirsutismo e acne.¹⁹

Merke e colaboradores¹⁸ demonstraram que crianças com HAC que utilizaram tratamento experimental com Flutamida, Testolactona e uma dose menor de hidrocortisona apresentaram uma normalização da velocidade de crescimento e diminuição da velocidade de maturação óssea, apesar dos maiores níveis circulantes de precursores androgênicos (17OHP, androstenediona, testosterona, DHEA e DHEAs) de forma significativa em relação ao grupo-controle.

A flutamida diminui a depuração do cortisol, aumenta o cortisol sérico e leva a uma subsequente supressão da biossíntese adrenal de andrógenos e seus precursores em adultos e crianças, provavelmente através da supressão da atividade de enzimas microssomais hepáticas. A dose de hidrocortisona para o tratamento de HAC deve, portanto, ser cuidadosamente ajustada quando coadministrada com flutamida, a fim de minimizar o risco de síndrome de Cushing iatrogênica. Assim, pareceria justificado administrar a dose efetiva mínima de flutamida para crianças que requerem terapia com antiandrógenos.²⁰

Em crianças e adolescentes, administram-se doses variadas de flutamida (62.5 a 500 mg/d), pois a extensão do bloqueio dos receptores de andrógenos por essa droga é desconhecida. Doses de flutamida oral menores que 10 mg/kg/dia são suficientes para inibir a função dos receptores de andrógenos em crianças com HAC. Assim, destaca-se a importância de conhecer o grau de bloqueio dos receptores de andrógenos que é propiciado por essa droga; para isso, novos estudos encontram-se em andamento.²¹

O tratamento com flutamida está associado à ginecomastia, à diarreia leve e a um pequeno risco de hepatotoxicidade e falência hepática, embora nenhum dos pacientes envolvidos no estudo desenvolvesse hepatotoxicidade.^{19,20,21}

5ª. – Adrenalectomia

Os pacientes com HAC são de difícil manejo clínico. Esses pacientes experimentam sinais de hiperandrogenismo, acne, hirsutismo, puberdade precoce, diminuição da fertilidade, obesidade, baixa estatura e hipercortisolismo iatrogênico no curso da doença.^{1,3,22}

Van Wyk e Ritzen²³ sugeriram que determinados pacientes com HAC poderiam se beneficiar de adrenalectomia bilateral, porque crianças com doença de Addison ou hipoplasia adrenal apresentavam menos

problemas no manejo clínico que pacientes com HAC. A adrenalectomia como medida terapêutica é ainda pouco explorada para HAC e se mantém como um tema controverso.

A adrenalectomia pode ser realizada por via laparoscópica ou por incisão tradicional do flanco. Com o advento da videolaparoscopia, a morbidade do procedimento cirúrgico diminuiu consideravelmente, além de ter bom resultado estético cirúrgico. A videolaparoscopia tem demonstrado ser um procedimento cirúrgico seguro e efetivo. Não houve óbitos associados ao procedimento cirúrgico e a morbidade foi considerada baixa.^{22,23,24,25,26,27,28}

Pacientes com HAC de difícil manejo clínico, que foram submetidos a adrenalectomia bilateral, demonstraram bons resultados no que diz respeito à perda de peso, melhora do perfil corpóreo, queda do nível circulante de andrógenos, além da redução da dose de glicocorticoide necessária diariamente.^{22,24,27,28} Pacientes que buscavam a fertilidade também obtiveram bons resultados, com apresentação de catamênios regulares e algumas apresentando até gestações espontâneas em um curto período de tempo (aproximadamente 2 anos).^{22,23}

Nos pacientes com HAC por deficiência da 11B-hidroxilase, que apresentaram hipertensão refratária ao tratamento clínico e foram submetidos ao procedimento cirúrgico, evidenciou-se uma redução dos níveis pressóricos. Apesar de não haver cura da hipertensão, provavelmente devido à disfunção renal secundária à nefropatia hipertensiva, esses pacientes passaram a ter seus níveis pressóricos controlados com doses menores de anti-hipertensivo.²⁶

Após a adrenalectomia, tem-se observado que a terapia com glicocorticoide pode ser geralmente mantida com doses de substituição mais baixas que as doses supressoras frequentemente requeridas antes da adrenalectomia. Embora os efeitos da adrenalectomia sobre a densidade mineral óssea não tenham sido estudados nesses pacientes, espera-se um efeito benéfico com a diminuição da dose de glicocorticoide.^{22,23,24,26,27,28}

Hiperpigmentação e níveis elevados de ACTH foram observados em mais de 50% dos pacientes que se submeteram a adrenalectomia²³. O aumento na dose de hidrocortisona para cerca de 11-13 mg/m² foi suficiente para a controle do quadro. Insuficiência adrenal associada a infecções, hipoglicemia, hiponatremia e hipercalemia foram relatadas no período pós-adrenalectomia, mas responderam bem ao tratamento apropriado.

Elevações significantes de precursores de esteróides foram observadas prospectivamente nos pacientes submetidos à adrenalectomia. Presumivelmente, esses esteróides circulantes surgiram a partir de restos da adrenal, histologicamente semelhante ao córtex adrenal, presente com maior frequência em regiões

ectópicas como testículo, ovário e anexos e que pode levar à infertilidade, principalmente masculina, na idade adulta²⁹. Ressupressão adrenal nesses pacientes não provou ser difícil, e virilização, se presente, era de mais fácil controle clínico que anteriormente à cirurgia.²³

Além do potencial risco cirúrgico, a adrenalectomia bilateral remove tanto a medula quanto o córtex adrenal, o que torna esses pacientes mais susceptíveis a desidratação e crises adrenais sob estresse. Porém sabe-se que pacientes com HAC já apresentam uma hipofunção da medula adrenal, apresentando níveis séricos reduzidos de catecolaminas.^{30,31}

CONCLUSÃO

O tratamento da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase (HAC-21OH) tem como objetivos repor glicocorticoides e mineralocorticoides, evitar a virilização dos genitais externos, prevenir a desidratação por perda de sal e controlar o hiperandrogenismo sem afetar a velocidade de crescimento, preservando a função gonadal, fertilidade e estatura final. Apesar da reposição adequada com glicocorticoide e (ou) mineralocorticoide, o resultado final do tratamento da HAC ainda deixa a desejar, principalmente em relação ao crescimento, já que a estatura final, na maior parte das casuísticas, está entre -1 e -2 DP em relação à estatura-alvo.

A utilização de GH com ou sem associação ao LHRHa tem demonstrado resultados promissores no que tange à aquisição de uma maior estatura final nos pacientes com HAC. Estudos demonstram uma melhora na velocidade de crescimento, retardo do avanço da idade óssea, uma maior previsão de altura final e um menor déficit de crescimento, quando comparado com os pacientes tratados com terapia convencional^{6,11}. No entanto, é pouco provável que o LHRHa por si só seja capaz de alterar de maneira significativa a estatura final dos pacientes com HAC.

A associação de hidrocortisona, fludrocortisona, flutamida e testolactona foi encontrada nesta revisão de literatura. Os resultados preliminares, após dois anos de tratamento, foram promissores e indicam raros efeitos colaterais. Porém é necessário aguardar os resultados de longo prazo para confirmar a eficácia desse tratamento, principalmente no que tange à virilização, ao crescimento e ao avanço da idade óssea.

Outra alternativa para tratamento da HAC é a adrenalectomia bilateral, que pode ser cirúrgica, por via aberta ou laparoscópica, ou medicamentosa, com o uso de doses baixas de mitotane (4,5 g/dia). A vantagem da segunda é a possibilidade de ser reversível, pois os efeitos da deficiência de DHEAS e DHEA a longo prazo ainda não foram determinados. A indicação dessa conduta deve ser reservada aos pacientes com a forma clássica da HAC-21OH e que apresentam controle hormonal difícil. A adrenalectomia também pode ser indicada, de forma criteriosa, na tentativa de controlar

a hipertensão refratária ao tratamento clínico em pacientes com deficiência da 11B-hidroxilase. A adrenalectomia bilateral no tratamento da HAC teve, como dados positivos, o controle do hiperandrogenismo, a redução da dose de hidrocortisona necessária, o retorno à fertilidade, a redução de peso e a melhora da autoestima. Um estudo com *follow-up* de 59 meses demonstrou a segurança da técnica e sua eficácia. Esse procedimento ainda está em fase experimental, e a avaliação a longo prazo é necessária para avaliar seu efeito benéfico.

A terapia gênica através da injeção intra-adrenal de adenovírus não-replicante com a sequência genômica do CYP21 humano corrigida é uma possibilidade futura. Experiência com inoculação do vírus em ratos sem atividade da 21-hidroxilase foi realizada e observou-se manutenção dos níveis normais de corticosterona por 40 dias.

Novos esquemas terapêuticos têm revelado resultados promissores. Entretanto, estudos controlados com amostras mais representativas precisam ser desenvolvidos para garantir a segurança e a eficácia da sua aplicação rotineira no tratamento da HAC.

REFERÊNCIAS

- 1 SPEISER, P.W.; WHITE, P.C. Medical progress: congenital adrenal hyperplasia. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.349, p.776-788, 2003.
- 2 CONSENSUS statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Pediatric Endocrinology. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.87, n.9, p.4048-4053, Sept. 2002.
- 3 SPEISER, P.W. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.95, p.4133-4160, Sept. 2010.
- 4 GALLAGHER, M.P.; LEVINE, L.S.; OBERFIELD, S.E. A review of the effects of therapy on growth and bone mineralization in children with congenital adrenal hyperplasia. **Growth Horm. IGF Res.**, Edinburgh, v.15, p.S26-30, July 2005. Suppl. A.
- 5 APPROACH to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.93, n.3, p.653-660, 2008.
- 6 QUINTOS, J.B. et al. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.86, n.4, p.1511-1517, Apr. 2001.
- 7 PESCOVITZ, O.H. et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.58, n.5, p.857-861, May 1984.
- 8 BOEPPLE, P.A. et al. Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v.7, n.1, p.24-33, Feb. 1986.
- 9 TUNG, Y.C. et al. Adult height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. **J. Formos. Med. Assoc.**, Hong Kong, v.104, n.2, p.133-136, Feb. 2005.
- 10 SOLIMAN, A.T. et al. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing

- hormone analog. **Metab. Clin. Exp.**, Philadelphia, v.46, n.5, p.513-517, May 1997.
- 11 LIN-SU, K. et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.90, n.6, p.3318-3325, June 2005.
- 12 JÄÄSKELÄINEN, J.; VOUTILAINEN, R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. **Pediatr. Res.**, Hagerstown, v.41, n.1, p.30-33, Jan. 1997.
- 13 EUGSTER, E.A. et al. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.138, n.1, p.26-32, Jan. 2001.
- 14 DUNKEL, L. Use of aromatase inhibitors to increase final height. **Mol. Cell Endocrinol.**, Limerick, v.254/255, p.207-216, July 2006.
- 15 EUGSTER, E.A. Aromatase inhibitors in precocious puberty: rationale and experience to date. **Treat. Endocrinol.**, Auckland, v.3, n.3, p.141-151, 2004.
- 16 FEUILLAN, P. et al. Use of aromatase inhibitors in precocious puberty. **Endocr. Relat. Cancer**, Bristol, v.6, n.2, p.303-306, June 1999.
- 17 FARHAT, H.L. et al. Evolução da displasia fibrosa óssea na síndrome de McCune Albright. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, São Paulo, v.43, n.5, p.351-359, out. 1999.
- 18 MERKE, D.P. et al. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.85, p.1114-1120, 2000.
- 19 MORONA, H.R.N.; STORTI, M.P.B.; DE LUCCA NETO, V.A. Flutamida: revisão de suas propriedades farmacológicas e físico-químicas: métodos de análise em formulações farmacêuticas. **R. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v.50, n.1, p.37-44, 2004.
- 20 CHARMANDARI, E. et al. Treatment with flutamide decreases cortisol clearance: implications for therapy in congenital adrenal hyperplasia. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, London, v.15, n.4, p.435-439, Apr. 2002.
- 21 MATTI, H. et al. Circulating antiandrogenic activity in children with congenital adrenal hyperplasia during peroral flutamide treatment. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.90, n.9, p.5141-5145, 2005.
- 22 BRUINING, H. Fertility and body composition after laparoscopic bilateral adrenalectomy in a 30-year-old female with congenital adrenal hyperplasia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.86, n.2, p.482-484, 2001.
- 23 VAN WYK, J.J.; RITZEN, E.M. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of congenital adrenal hyperplasia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.88, n.7, p.2993-2998, 2003.
- 24 GMYREK, G.A. et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency. **Pediatrics, Elk Grove Village**, v.109, n.2, p.E28, Feb. 2002.
- 25 CASTILLO, O.A. et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy. **J. Endourol.**, New York, v.21, n.9, p.1053-1058, Sept. 2007.
- 26 JOHN, M. et al. Congenital adrenal hyperplasia 11 β -hydroxylase deficiency: two cases managed with bilateral adrenalectomy. **Singapore Med. J.**, Singapore, v.50, n.2, p.e6870-, Feb. 2009.
- 27 SONJA, A. et al. Study of three patients with congenital adrenal hyperplasia treated by bilateral adrenalectomy. **World J. Surg.**, New York, v.24, p.1347-1352, 2000.
- 28 MEYERS, R.L.; GRUA, J.R.. Bilateral laparoscopic adrenalectomy: a new treatment for difficult cases of congenital adrenal hyperplasia. **J. Pediatr. Surg.**, Philadelphia, v.35, n.11, p.1586-1590, Nov. 2000.
- 29 CLAAHSEN-van der GRINTEN, H.L. et al. Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia. **Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.**, Amsterdam, v.23, n.2, p.209-220, Apr. 2009.
- 30 MERKE, D.P. et al. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.343, n.19, p.1362-1368, Nov. 2000.
- 31 CHARMANDARI, E. et al. Children with classic adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Bethesda, v.87, n.5, p.2114-2120, May 2002.