

Hiperplasia Adrenal Congênita em Lactente Desnutrido Grave: Relato de Caso

Congenital Adrenal Hyperplasia in a Infant with Severe Malnutrition: A Case Report

Roberta Carneiro de Sousa*
Marília Denise de Saraiva Barbosa**

Resumo

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) refere-se a um grupo de distúrbios genéticos com transmissão autossômica recessiva devido a defeitos enzimáticos na síntese de esteroides adrenais. A forma clássica da Hiperplasia Adrenal Congênita por deficiência da 21-hidroxilase (HAC-D21OH) caracteriza-se por baixa produção de glicocorticoides e excesso de andrógenos, com ou sem insuficiência mineralocorticoide. A triagem neonatal permite o diagnóstico precoce, reduzindo a mortalidade pelas crises de perda de sal. O tratamento consiste na reposição em doses fisiológicas de glicocorticoides com ou sem mineralocorticoide. O presente artigo objetiva relatar o caso de um lactente, sexo masculino, 3 meses de idade, com história de prematuridade, baixo peso ao nascer e perda ponderal progressiva desde o nascimento. Hiperplasia adrenal congênita aventureada após resposta insuficiente com terapia nutricional adequada para desnutrição proteico-calórica. Ressalta-se a importância do diagnóstico diferencial de desnutrição diante de quadro clínico inespecífico e da introdução de tratamento precoce adequado para a redução da morbidade e da mortalidade infantil.

Palavras-Chave: Hiperplasia suprarrenal/etiology. Congênito. Recém-nascido. Desnutrição Proteico-calórica. Maus tratos infantis.

* Graduanda em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba. E-mail: rcarneirosousa@gmail.com

** Médica pediatra. Mestre em saúde da criança e do adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professora assistente do departamento de pediatria e genética da Universidade Federal da Paraíba. E-mail: de.dirceu@hotmail.com

Abstract

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) refers to a group of autosomal recessive genetic disorders resulting from enzymatic defects in adrenal steroid synthesis. The most common form of Congenital Adrenal Hyperplasia is due to the deficiency in the gene for 21-hydroxylase (CAH-21OHD), and is characterized by low production of glucocorticoids and excess androgens, with or without mineralocorticoid failure. Neonatal screening enables early diagnosis, reducing mortality rates linked to related salt loss crises. The treatment consists of the replacement of physiological doses of glucocorticoids, with or without mineralocorticoid. This present article aims to report on a case study of an infant: male, 3 months old, with history of premature birth, low birth weight and progressive weight loss since birth. Congenital Adrenal Hyperplasia was considered as a possible cause after an insufficient response to adequate nutritional therapy for protein-calorie malnutrition. This emphasizes the importance of a differential diagnosis of malnutrition before a nonspecific clinical diagnosis, and calls for the introduction of appropriate early treatment to reduce morbidity and mortality.

Keywords: Adrenal Hyperplasia Etiology. Congenital, Newborn. Protein-calorie Malnutrition. Child Maltreatment.

1 INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) por deficiência da enzima 21-hidroxilase (D21OH) é a forma mais comum de HAC, sendo responsável por mais de 90% dos casos (SPEISER; WHITE, 2000, p. 1) com uma incidência de aproximadamente 1:20.000 nascidos vivos de acordo com programas de triagem neonatal (BARRA et al., 2012, p. 3;

HEATHER et al., 2014, p. 2). É transmitida geneticamente, de caráter autossômico recessivo, resultante de mutações no gene CYP21A2 (ou P450c21) responsável pela codificação e expressão da enzima 21-hidroxilase no córtex adrenal e fundamental na biossíntese dos esteroides adrenais (SPEISER; WHITE, 2000, p. 2; CHOI; KIM; YOO, 2016, p. 3). A gravidade da doença varia dependendo da atividade enzimática residual, tendo na forma perdedora de sal menos de 1% dessa atividade enzimática (MARUMUDI et al., 2013, p. 1). A ausência ou inatividade dessa enzima impede a produção normal de cortisol e de aldosterona em até 75% dos pacientes (OBERFIELD; SPEISER; TRAPP, 2011, p. 2). Baixas concentrações de cortisol plasmático levam ao aumento reflexo da secreção de Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior, que, ao estimular continuamente as glândulas suprarrenais, provoca uma hiperplasia funcional, desviando os produtos intermediários acumulados para a síntese excessiva de androgênios (SPEISER; WHITE, 2000, p. 4). A combinação dessas alterações, que se manifestam desde o período intrauterino, é responsável pelo surgimento, ao nascimento, de um quadro clínico clássico na criança: no sexo feminino há ambiguidade da genitália externa em variados graus de virilização, e no sexo masculino, genitália normal ou macrogenitossomia com variável e sutil hiperpigmentação, que podem estar associadas à desidratação, desnutrição, choque e mesmo morte (FALHAMAR; THORÉN, 2012, p. 2).

Na forma clássica perdedora de sal, responsável por 75% dos casos de HAC-D21OH, ocorre comprometimento não só da produção de cortisol, mas também de mineralocorticoide (SPEISER; WHITE, 2000, p. 8; SPEISER et al., 2010, p. 1). Na ausência de glicocorticoide, o débito cardíaco diminui, acarretando redução da filtração glomerular e aumento da renina plasmática, com consequente incapacidade de excretar água livre, levando à hiponatremia; o hipoaldosteronismo dificulta a reabsorção renal de sódio, piorando a hiponatremia e provocando retenção de potássio (SPEISER; WHITE, 2000, p. 8). Assim, a deficiência conjunta de cortisol e de aldosterona causa desidratação hiponatrêmica e hipercalêmica, que culmina em hipovolemia, hipotensão e choque, ocorrendo geralmente entre a segunda e a terceira semana de vida. (MARUMUDI et al., 2013, p. 2). Além desse grave distúrbio hidroeletrolítico, os sintomas incluem inapetência, letargia, vômitos e incapacidade de ganhar peso (SPEISER; WHITE, 2000, p. 8). Esta crise de perda de sal ocorre principalmente durante a infância, sendo um terço dela no primeiro ano de vida, e se não diagnosticada e tratada em tempo hábil, pode levar ao colapso vascular e ao óbito (REISCH et al., 2012, p. 4).

Atualmente, está bem estabelecido que a triagem neonatal reduz

significativamente a idade ao diagnóstico, os episódios de crise adrenal e a morbimortalidade das crianças com HAC-D21OH (KOH et al., 2013, p.1 ALSHABAB et al., 2015, p. 4). O diagnóstico precoce se faz especialmente difícil nos meninos, por não apresentarem ambiguidade genital que alerte o médico; por esta razão, muitos estados dos EUA já buscam esta condição na triagem neonatal (SPEISER; WHITE, 2000, p. 8).

A dosagem sérica da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) é o exame laboratorial mais útil para o diagnóstico de HAC-D21OH (MASS SCREENING COMMITTEE et al., 2015, p. 8). A 17-OHP se encontra elevada ao nascimento e diminui rapidamente nos primeiros dias de vida nos recém-nascidos saudáveis, enquanto que aumenta com o tempo nos mesmos com HAC (MARUMIDI et al., 2013, p. 3). O estudo genético, com análise do gene CYP21A2, não é sempre necessário, mas pode auxiliar no diagnóstico de pacientes sem sintomas típicos (MASS SCREENING COMMITTEE et al., 2015, p. 9).

O tratamento farmacológico da HAC baseia-se na reposição hormonal de glicocorticoide e mineralocorticoide (KAMOUN et al., 2013, p. 1). É esperada evolução com queda dos níveis de ACTH e normalização dos níveis androgênicos, sem afetar a velocidade de crescimento e controle do avanço da idade óssea (OBERFIELD; SPEISER; TRAPP, 2011, p. 4).

Todos os pacientes com a forma clássica da HAC-D21OH devem receber glicocorticoides como terapia inicial (OBERFIELD; SPEISER; TRAPP, 2011, p. 4; KAMOUN et al., 2013, p.1). Em crianças, o glicocorticoide de escolha é a hidrocortisona em doses iniciais de 10 a 15 mg/m²/dia, divididas em três tomadas (KAMOUN et al., 2013, p.1). Glicocorticoides mais potentes, como a prednisona e a dexametasona, podem ser utilizados em adolescentes e adultos, evitando-os em crianças pelo risco de inibição do crescimento, com prejuízo da estatura final (OBERFIELD; SPEISER; TRAPP, 2011, p. 4). A eficácia do tratamento é avaliada pela monitorização dos níveis de 17-OHP, androstenediona e atividade de renina plasmática (KAMOUN et al., 2013, p. 2). As crianças devem ser acompanhadas com idade óssea anualmente e monitoramento cuidadoso do crescimento estatural (OBERFIELD; SPEISER; TRAPP, 2011, p. 5)

Os pacientes com a forma perdedora de sal devem receber fludrocortisona no momento do diagnóstico e no primeiro ano de vida, em doses iniciais de 100-200 µg ao dia, associada ao suplemento de cloreto de sódio em adição ao tratamento com glicocorticoides (KAMOUN et al., 2013, p. 2; GOMES et al., 2013, p. 2). O ajuste da dose de fludrocortisona baseia-se em parâmetros clínicos e laboratoriais, tais como pressão arterial, níveis séricos de sódio e potássio, e atividade de renina plasmática

(GOMES et al., 2013, p. 2).

O presente artigo objetiva relatar um caso de forma clássica perdedora de sal da HAC-D21OH em lactante desnutrido grave e alertar a importância de um diagnóstico diferencial e tratamento precoce para estes casos na redução da morbidade e mortalidade infantil.

2 RELATO DO CASO

D.A.S, sexo masculino, 3 meses, pardo, natural de João Pessoa-PB, residente e procedente de Pedras de Fogo – PB, é admitido em hospital infantil com baixo peso e ganho ponderal insuficiente desde o nascimento.

Genitora, 32 anos, Gesta III para III aborto 0 (GIII PIII A0), com história de um óbito neonatal por desnutrição, tabagista durante toda a gestação. Nega consanguinidade. A gestação foi conduzida com quatro consultas pré-natais, tendo apresentado infecção do trato urinário não tratada. O paciente nasceu de parto eutóxico, hospitalar, com 28 semanas de idade gestacional, 1.720 g, 42 cm de comprimento, 26 cm de perímetrocefálico, Apgar de oito no primeiro minuto e nove no quinto minuto. Recebeu alta hospitalar com peso adequado para idade gestacional e em aleitamento materno exclusivo.

No primeiro mês de vida, o lactente é internado na maternidade onde nasceu com quadro clínico de convulsão associada à hipoglicemias e desnutrição grave. Durante internação, foi aventada a hipótese de negligência familiar, pois a genitora não alimentava seu filho adequadamente e relatava ter dificuldade para amamentar. A partir de então, mãe e filho ficaram sob os cuidados do Conselho Tutelar regional.

Aos 3 meses de vida, o lactente é transferido para hospital infantil devido baixo ganho ponderal desde o nascimento. À admissão, apresentava-se com estado geral comprometido, emagrecido, irritado, corado, hidratado, eupneico, anictérico, acianótico, afebril, pele ressecada e enrugada. Temperatura axilar: 36,4°C. Saturação de Oxigênio: 98%. Frequência cardíaca: 160 bpm. Frequência respiratória: 32irpm. Peso: 1.870 g. Superfície corpórea: 0,16 m². Fontanelas anterior palpável sem abaulamentos. Ao exame cardiovascular, sopro sistólico (++/6+) em foco tricúspide. Aparelho respiratório e gastrointestinal sem alterações. Genitália masculina típica, testículos não palpáveis.

Os exames laboratoriais iniciais revelaram: Hb: 10,9 mg/dl; Hto: 32,9%; Leucócitos totais: 10.800, sendo 42% segmentados, 4% de eosinófilos, 0% de basófilos, 48% de linfócitos típicos e 0% de atípicos, e 6% de monócitos. Plaquetas: 527 mil/mm³. Na: 130 mEq/L; K: 5,44 mEq/L; P: 5,95 mEq/L; Ca: 11,6 mg/dL; Mg: 2,34 mg/dl; Glicemia capilar: 122 mg/dl. Proteína C reativa não reagente. Suspeitado o diagnóstico de desnutrição proteico-calórica, iniciou dieta com fórmula infantil hipercalórica 20 ml a cada duas horas, por sonda orogástrica durante 4 dias, seguida de dieta oral com 45 ml de fórmula infantil a cada 3 horas, associada à reposição de ferro na forma de sulfato ferroso, de vitaminas A e K, e suplemento polivitamínico.

Os exames de imagem iniciais evidenciaram: ultrassonografia do abdômen normal; ultrassonografia das regiões inguinais: testículos ectópicos localizados nos canais inguinais, medindo 1,0 cm em seu maior eixo. Radiografia de tórax: área cardíaca aumentada em “tamancos holandês”. Eletrocardiograma normal. Ecocardiograma com doppler: comunicação interatrial (CIA) de discreta repercussão hemodinâmica.

Após a primeira semana o lactente evoluiu com ganho ponderal insuficiente (15g/semana), por vezes com perda de peso (100g em 24 horas), a despeito da terapia nutricional. Seguiu-se então a investigação para desnutrição secundária. Foi solicitada dosagem de 17-OHP com valor de 416 ng/dL (referência para 1 a 6 meses = 13,0 a 173,0 ng/dL) e tomografia computadorizada de abdômen, que evidenciou aumento do volume da adrenal bilateralmente com perda de sua morfologia habitual. Suspeitado, então, o diagnóstico de Hiperplasia Adrenal Congênita por deficiência de 21-hidroxilase, forma clássica, perdedora de sal conforme sugeriram os eletrólitos séricos (hiponatremia e hipercalemia). Iniciado acetato de hidrocortisona em bolus de 8 mg endovenoso, seguido com dose de manutenção com 3,2 mg por dia. Devido à crise de perda de sal, iniciou também a fludrocortisona 0,15 mg ao dia e suplementação com cloreto de sódio 2g por dia.

O paciente evoluiu com melhora dos níveis de 17-OHP e ganho de peso (em média 30g/dia), porém intercorreu com anasarca e desconforto respiratório agudo, evoluindo com choque séptico no 11º dia de internação hospitalar, sendo transferido para a Unidade de Terapia Intensiva. Após 10 dias, evoluiu com melhora clínica, recebendo alta hospitalar para permanecer em tratamento com um endocrinologista pediátrico.

3 DISCUSSÃO

A desnutrição é classificada em ‘primária’ quando resulta da combinação de fatores ambientais como oferta alimentar insuficiente em energia e nutrientes, falta de acesso às condições sanitárias e aos serviços de saúde, e cuidados infantis inadequados; e como ‘secundária’ quando ocorre devido a doenças subjacentes que causam inadequado aproveitamento funcional e biológico dos nutrientes disponíveis e/ou elevação do gasto energético (GAMALLO; LIMA; OLIVEIRA, 2010, p. 4). No caso relatado, destacamos lactante diagnosticado inicialmente com desnutrição primária associada a possíveis maus tratos por genitora que evoluiu para o diagnóstico de desnutrição secundária à Hiperplasia Adrenal Congênita.

Davoli et al. (1995, p. 3) usaram uma determinada população de pediatras para verificar seus anseios e dificuldades na abordagem da criança violentada no lar. Os profissionais entrevistados referiram dificuldade em diagnosticar maus tratos crônicos, mas que o primeiro passo é sempre desconfiar, pois sem suspeição coloca-se a perder toda a conduta seguinte, além de permitir que a criança se mantenha exposta a agressões. No caso de lactentes, a situação se torna ainda mais grave, pois eles carecem de todo cuidado para crescer e se desenvolver, o que não ocorrerá de forma saudável caso não vivam num ambiente familiar acolhedor e com vínculos familiares positivos.

A desnutrição é, sabidamente, um dos sinais de maus tratos crônicos, negligência ou fraco vínculo mãe-filho (DAVOLI; MARMO; OGIDO, 1995, p. 4). Neste último aspecto, ressalta-se sua importância como determinante da desnutrição, pois, para corrigir o distúrbio nutricional, tão importante quanto garantir a segurança alimentar é restabelecer e/ou fortalecer o vínculo mãe-filho.

Estudo descritivo de Sarni et al (2005, p. 5) conduzido com 191 crianças hospitalizadas com desnutrição grave observou que 132 (69%) crianças apresentavam alguma doença crônica associada à desnutrição, e destas, 17,4% foram admitidas como desnutridas primárias e durante a investigação realizada na internação constatou-se a presença de alguma doença de base associada ou levando ao quadro de desnutrição. O baixo ganho ponderal predominou como motivo de internação nesse último grupo de crianças, e as doenças mais frequentemente associadas à desnutrição foram as neuropatias (30%), a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (22%) e as cardiopatias congênitas (17%).

O processo de desnutrição caracteriza-se, em sua fase inicial, por diminuição da atividade física, seguida por retardo no ganho de peso, ou mesmo, sua perda (BECKER et al, 2015, p.2) O tratamento hospitalar da criança com desnutrição grave baseia-se na estabilização clínica com correção de distúrbios hidroeletrolíticos, deficiências nutricionais, distúrbios metabólicos e tratamento de infecção, seguida de intensiva recuperação nutricional, reabilitação física e emocional (BRASIL, 2005, p. 35). Diante de paciente desnutrido refratário a esta medida, ou ainda quando sua resposta é insatisfatória, aventa-se a possibilidade de causas secundárias para a desnutrição (GAMALLO; LIMA; OLIVEIRA, 2010, p. 8). Quando a causa da desnutrição não é estabelecida, o desnutrido secundário necessita mais frequentemente de fórmulas infantis especiais e de nutrição parenteral, evoluindo com maior tempo de internação e risco de morbimortalidade (SACCARDO SARNI et al., 2005, p. 8).

A deficiência da enzima 21-hidroxilase como resultado da mutação do gene CYP21A2 é a forma mais comum de HAC (NASCIMENTO et al., 2014, p. 1). Como se trata de doença autossômica recessiva é esperada distribuição uniforme entre os sexos; entretanto, quando baseado em diagnóstico clínico, as meninas predominam em relação aos meninos (4:1), uma vez que nelas as mudanças na genitália externa tornam o diagnóstico mais evidente (SPEISER; WHITE, 2000, p. 7; NASCIMENTO et al., 2014, p. 3). Em contraste, os meninos com a forma perdedora de sal da HAC geralmente morrem sem o diagnóstico, o que é sugerido pela relativa escassez de relato de casos dessa condição no sexo masculino (SPEISER; WHITE, 2000, p. 8; SPEISER et al., 2010, p. 3)

Nascimento et al. (2014, p. 4), em estudo descritivo e retrospectivo com 748.395 crianças triadas pelo Programa de Triagem Neonatal da Secretaria de Estado de Saúde de Santa Catarina (SES/SC) para Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC), observaram que foram diagnosticados 50 casos de HAC, com incidência de 1:14.967, sendo 27 (54%) meninas. A média de peso ao nascimento foi de $3.213g \pm 595g$, e todas as crianças nasceram a termo. A forma perdedora de sal foi diagnosticada em 37 crianças (74%), das quais 21 (56, 7%) eram do sexo feminino e 16 (43,2%) do sexo masculino. A média de idade do diagnóstico foi de 7,3 dias \pm 6,6 dias, e a de início de tratamento em pacientes com forma perdedora de sal, 17,4 dias. No caso descrito, a criança, sexo masculino, com história de prematuridade (28 semanas) e baixo peso ao nascer (1.720g), recebeu diagnóstico da forma perdedora de sal da HAC aos 3 meses de vida, o que difere do estudo relatado anteriormente onde as crianças que passaram pela triagem neonatal receberam o diagnóstico desta condição nos primeiros dias de vida, todas nascidas a termo e com

média de peso normal ao nascimento ($\geq 2.500\text{g}$).

Gomes et al. (2013, p. 3) em estudo com vinte e três crianças diagnosticadas com a forma perdedora de sal da HAC-21OHD observaram que a média de idade da ocorrência das crises de perda de sal foi de 23 dias de vida; a média dos níveis séricos de sódio ao diagnóstico foi de 128 mEq/L (variação de 107-136 mEq/L), e a média dos níveis de potássio, 6,7 mEq/L (variação de 4,5- 11,6 mEq/L) No presente artigo, o lactente apresentou crise de perda de sal no terceiro mês de vida, com níveis séricos de sódio de 130 mEq/L e de potássio 5,44 mEq/l, que estão dentro da variação encontrada neste estudo.

O tratamento adequado da HAC é desafiador, pois requer um controle contínuo e simultâneo de mecanismos fisiológicos (LAUGHLIN; LOECHNER; MCCALIKOGLU, 2010, p. 1), e o manejo clínico ao longo da infância e adolescência é muito importante para a qualidade de vida na idade adulta (FALHAMAR; THORÉN, 2012, p.4). Embora os glicocorticoides exógenos substituam satisfatoriamente a deficiência de cortisol na maioria dos pacientes, a supressão do ACTH, a fim de manter níveis adequados de androgênios, tem sido um desafio com as formulações atualmente disponíveis, e doses inadequadas podem desencadear diversas complicações, tais como síndrome de Cushing iatrogênica e hiperandrogenismo inadequado, e tanto o hipercortisolismo como o hiperandrogenismo contribuem para redução da altura na idade adulta (CORDEIRO et al., 2013, p. 4; ABID; FEKI; KAMOUN, 2013, p. 1).

Novos esquemas terapêuticos estão em estudo para uma redução efetiva dos níveis e efeitos androgênicos, sendo um deles a associação de hidrocortisona em baixas doses e fludrocortisona com flutamida (antagonista de receptor de androgênio) e testolactona (inibidor da aromatase), com resultado a curto prazo promissor, mostrando-se melhor no controle da velocidade de crescimento e de maturação óssea (LAUGHLIN; LOECHNER; MCCALIKOGLU, 2010, p. 4).

Como limitação, os autores acreditam que, em virtude das informações sobre o quadro clínico e as abordagens para investigação diagnóstica e terapêutica terem sido coletadas a partir de prontuário médico, onde não havia o objetivo de produção de um manuscrito científico, é possível que os leitores reconheçam a necessidade de obtenção de outros dados pertinentes, capazes de propiciar um maior detalhamento ao relato e aprimoramento das análises descritivas, com possíveis associações.

4 CONCLUSÃO

O relato deste caso objetiva a difusão de uma ideia de abordagem ampliada baseada na integração biopsicossocial do binômio mãe-filho na pediatria. Reforçamos a necessidade de ultrapassar a dimensão biológica do problema (doença), salientando os aspectos afetivos e emocionais para, assim, superar a fragmentação da assistência. Como exposto, um caso elementar de desnutrição infantil se mostrou muito mais minucioso que o esperado.

O diagnóstico e tratamento precoces da HAC visam o controle do hiperandrogenismo sem afetar a velocidade de crescimento e à preservação de função gonadal, fertilidade e estatura final. Na forma perdedora de sal, que também requer reposição de mineralocorticoides, o diagnóstico precoce, através da triagem neonatal, é imperioso para a redução da mortalidade por esta condição.

REFERÊNCIAS

- ABID, M; FEKI, M. M.; KAMOUN, M.; Height outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Evidence from recent data. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, v. 17, n.4, p.543-544, 2013.
- ALSHABAB, L. I. S. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A five-year retrospective study in the children's Hospital of Damascus, Syria. Qatar Medical Journal, v. 2015, n. 1, p.11, jul 2015.
- BARRA, C. B. et al. Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 58, n. 4, p. 459-464, 2012.
- BECKER, P. et al. Consensus Statement of the Academy of nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Indicators Recommended for the Identification and Documentation of Pediatric Malnutrition (Undernutrition). Nutrition in Clinical Practice, v. 30, n. 1, p. 147-161, 2015.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. COORDENAÇÃO GERAL DA POLÍTICA DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO. Manual de atendimento da criança com desnutrição grave em nível hospitalar. Ministério da Saúde, Brasília, 2005. Disponível em: <<http://www.nescon.medicina.ufpm.br/biblioteca/imagem/1544.pdf>>. Acesso em: 06 maio 2016.

CHOI, J. H.; KIM, G. H.; YOO, H. W. Recent advances in Biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hidroxilase deficiency. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, v. 21, n. 1, p. 1-6, 2016.

CORDEIRO, G.V. et al. Final height in congenital adrenal hyperplasia: the dilemma of hypercortisolism versus hyperandrogenism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 57, n. 2, p. 126-31, 2013.

DAVOLI A.; MARMO D. B.; OGIDO R. Violência doméstica contra a criança (Parte 1). *Jornal de Pediatria*, v.71, n. 6, p. 313-6, 1995.

FALHAMMAR, H.; THORÉN, M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine*, v. 41, n. 3, p. 355-373, 2012.

GAMALLO S. M. M.; LIMA A. M.; OLIVEIRA F. L. C.; Desnutrição energético-protéica grave durante a hospitalização: aspectos fisiopatológicos e terapêuticos. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 28, n. 3, p. 353-61, 2010.

GOMES, L. G. et al. Mineralocorticoid replacement during infancy for salt wasting congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clinics*, São Paulo, v. 68, n. 2, p. 147-151, 2013.

HEATHER, N. L. et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand, 1994-2013. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 100, n. 3, p. 1002-1008, 2014.

KAMOUN, M. et al. Congenital adrenal hyperplasia: Treatment and outcomes. *India Journal of Endocrinology and Metabolism*, v. 17, n. 1, p. 14-17, 2013.

KOH, J. W. et al. Clinical features of congenital adrenal insufficiency including growth patterns and significance of ACTH stimulation test. *Journal of Korean Medical Science*, v. 28, n. 11, p.1650-1653, 2013.

LAUGHLIN J. T.; LOECHNER K. J.; MCCALIKOGLU A. S. Alternative Strategies for the Treatment of Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: Pitfalls and Promises. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2010: 670960, 2010.

MARUMUDI, E. et al. Diagnosis and management of classical adrenal hyperplasia. *Steroids*, v. 78, n. 8, p.741-746, 2013.

MASS SCREENING COMMITTEE et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). *Clinical Pediatric Endocrinology*, v. 24, n. 3, p. 77-105, 2015.

NASCIMENTO M. L. et al. Ten year evaluation of a Neonatal Screening Program for Congenital Adrenal Hyperplasia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 58, n. 7, p. 765-71, 2014.

OBERFIELD S. E; SPEISER P.W.; TRAPP, C. M. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, v. 18, n. 3, p. 166-170, 2011.

REISCH, N. et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. European Journal of Endocrinology, v. 167, n. 1, p. 35-42, 2012.

SACCARDO SARNI R. O. et al. Tratamento de crianças com desnutrição grave utilizando o protocolo da OMS: experiência de um centro de referência em São Paulo, Brasil. Archivos Latinoamericanos de nutrición, v. 55, n. 4, p. 336-44, 2005.

SPEISER P. W. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 95, n. 9, p. 4133-4160, 2010.

SPEISER P. W.; WHITE P. C. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Endocrine Reviews, v. 21, n.3, p.245-91, 2000.