



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA (UFPB)
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE
CURSO**

ALUNO: YNNAIANA NAVARRO DE LIMA SANTANA

ORIENTADOR: LIANE CARVALHO VIANA

JOAO PESSOA – PB

OUTUBRO/2013

Hiperplasia Adrenal Congênita Forma Perdedora de Sal: um relato de caso.

Congenital Adrenal Hyperplasia Salt-wasting form: case report.

Autores: Viana L. C.¹, Santana Y. N. L.².

1: Pediatra orientadora;

2: Graduanda em medicina na UFPB;

RESUMO

Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é um erro inato do metabolismo dos esteróides, transmitido geneticamente, e de caráter autossômico recessivo. As baixas concentrações de cortisol plasmático levam ao aumento da secreção de Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) estimulando cronicamente as suprarrenais, provocando uma hiperplasia funcional com conseqüente desvio da produção hormonal. Este estudo tem como objetivo relatar o caso de um recém-nascido (RN) que nasceu no Hospital Universitário Lauro Wanderley com diagnóstico de HAC forma clássica perdedora de sal. Ao nascimento, no exame físico, foi identificada a presença de genitália ambígua externa. Como primeira dosagem de ionograma apresentou sódio de 134 mEq/L e potássio de 5,6 mEq/L, que atingiram valores de 117 mEq/L e 6,98 mEq/L, respectivamente, antes da terapia adequada ser instituída. A dosagem da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) no teste do pezinho plus evidenciou valor de 211 ng/dl. Como abordagem complementar foi feita a dosagem da 17-hidroxiprogesterona pelo método Elisa, que teve com resultado valor superior a 2000 ng/dl. Tomografia de pelve demonstrou genitália interna feminina e o cariótipo confirmou sexo feminino (46,XX). Foi iniciado o tratamento com acetato de cortisona associado com nebulização com beta2-agonista e 1g de NaCl diluído em 50ml de água. Após atingir-se a dose máxima do acetato de cortisona, fez-se a associação com mineralocorticoide (fludrocortisona) conseguindo-se assim obter valores adequados no ionograma.

Palavras chaves: hiperplasia suprarrenal congênita; esteróide 21-hidroxilase; genes recessivos.

ABSTRACT

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an inborn error of metabolism of steroids, genetically transmitted, and autosomal recessive. The low plasma cortisol concentrations cause increased secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulating chronically the adrenals, causing hyperplasia functional consequent diversion of hormone production. This study aims to report the case of a newborn (NB) who was born in Lauro Wanderley University Hospital with a diagnosis of CAH classic

salt-wasting form. At birth, the physical examination showed the presence of ambiguous external genitalia. The first ionogram showed sodium 134 mEq/L potassium 5.6 mEq /L, which reached values of 117 mEq /L, 6.98 mEq /L, respectively, before the suitable therapy be instituted. The dosage of 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) in newborn screening showed value 211ng/dl. A complementary approach was made by measurement of 17OHP ELISA, with results had a value exceeding 2000ng/dl. CT of the pelvis showed a female internal genitalia and karyotype confirmed female (46, XX). Started treatment with cortisone acetate associated with nebulized beta2-agonist and 1g of NaCl in 50ml of water. After reaching the maximum dose of cortisone acetate, started association with mineralocorticoid (fludrocortisone) reaching suitable values in the ionogram.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, steroid 21-hydroxylase; recessive genes.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

2. DESCRIÇÃO DO CASO

3. DISCUSSÃO

4. REFERÊNCIAS

INTRODUÇÃO

A denominação hiperplasia adrenal congênita (HAC) engloba um conjunto de síndromes autossômicas recessivas transmitidas que se caracterizam por diferentes deficiências enzimáticas na síntese dos esteroides adrenais ¹. Esse é um dos erros inatos do metabolismo mais frequentes nos seres humanos. O bloqueio enzimático na esteroidogênese adrenal leva a uma redução da concentração sérica de cortisol e consequente aumento da liberação de hormônio adenocorticotrófico (ACTH) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH), pela redução do retro controle negativo, tendo como consequência um estímulo exagerado do córtex adrenal na tentativa de alcançar as concentrações ideais de cortisol no organismo. Devido a esse processo, ocorre a hiperplasia das adrenais e o acúmulo dos compostos pré-bloqueio enzimático, assim como a deficiência dos compostos pós-bloqueio ².

No Brasil, a incidência dessa patologia parece oscilar de 1:7.500 a 1:10.000 nascidos vivos³. As deficiências enzimáticas mais comuns em HAC são: 21-hidroxilase (CYP21A2), que responde por cerca de 95% dos casos, e 11-beta-hidroxilase (CYP11B1), encontrada em aproximadamente 5% dos casos. Ambas estão envolvidas na rota de síntese do cortisol e da aldosterona. Casos muito raros de HAC por deficiência nas enzimas 20,22-desmolase (CYP11A1), 17-alfahidroxilase (CYP17), 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase (HSD3B2), aldosterona sintase (CYP11B2) e hiperplasia lipoide (StAR) podem ocorrer.

A forma como a HACs vai se manifestar depende da enzima envolvida e do grau de deficiência enzimática (total ou parcial). A apresentação clínica pode se expressar por insuficiência glicocorticoide (deficiência na síntese de cortisol), insuficiência mineralocorticoide (deficiência na síntese da aldosterona) ou por excesso de andrógenos (desvio da rota de síntese hormonal, com aumento de síntese dos precursores androgênicos).

As síndromes clínicas mais frequentes de HAC podem ser divididas em três formas: forma clássica perdedora de sal, forma clássica não perdedora de sal e forma não clássica.

A forma clássica perdedora de sal constitui a forma mais comum de HAC clássica (60% dos casos). Nos recém-nascidos do sexo feminino, encontra-se virilização da genitália externa, com aumento de clitóris, fusão labial e formação de seio urogenital, decorrente do excesso de exposição aos andrógenos durante a vida intrauterina. Se o tratamento adequado não for instituído pode surgir pilificação

pubiana precoce e excessiva, acne e crescimento rápido, com a ressalva de que, apesar do excessivo crescimento inicial, há fusão epifisária precoce e redução da altura final. Além disso, na mulher adulta, pode ocorrer infertilidade e amenorreia. Nos recém-nascidos do sexo masculino e nos do sexo feminino nos quais a virilização da genitália externa não foi identificada, como há deficiência mineralocorticoide, a apresentação ocorre nos primeiros dias de vida com crise adrenal: depleção de volume, desidratação, hipotensão, hiponatremia, hiperpotassemia até mesmo quadro de choque por desequilíbrio hidro-eletrolítico e ácido-básico nos primeiros dias ou semanas de vida. O diagnóstico, portanto, deve ser realizado de prontidão, devido a gravidade do quadro. Nos meninos, a genitália externa é normal ao nascimento, mas a exposição contínua a altas taxas de andrógenos, sem tratamento, provoca o aparecimento precoce dos caracteres secundários masculinos, sem aumento correspondente do volume testicular e baixa estatura final³⁻⁴.

A forma clássica não perdedora de sal (virilizante simples) nos recém-nascidos do sexo feminino cursa com virilização da genitália externa. Como nesta forma não há deficiência mineralocorticoide com repercussão clínica, os recém-nascidos do sexo masculino são frequentemente identificados em idade tardia por sinais de hiperandrogenismo: velocidade de crescimento aumentada, maturação óssea acelerada ou pubarca precoce. No sexo feminino ocorre ambigüidade genital em graus variados indo desde uma discreta clitoromegalia até uma genitália externa totalmente virilizada. O desenvolvimento de ovários e úteros ocorre normalmente. Se não há tratamento adequado, ocorre virilização progressiva pós-natal com crescimento rápido, aumento do clitóris, aparecimento de pilificação pubiana e acne, podendo provocar infertilidade e amenorreia devido a elevados valores de andrógenos.

A forma não clássica (de início tardio) é cerca de 15 vezes mais frequente do que a forma clássica de HAC⁵. A sintomatologia clínica tem início pós-natal. Deve ser diferenciada da forma críptica onde, apesar de alterações laboratoriais, não há sintomatologia. É caracterizada por exposição a concentrações baixas e contínuas de androgênios que não produzem doença clínica aparente nos primeiros anos de vida, podendo o início dos sintomas ocorrer no final da infância ou adolescência. No sexo feminino, devido ao hiperandrogenismo decorrente da deficiência enzimática, a apresentação pode ser por aumento de clitóris, pubarca precoce, ciclos menstruais irregulares e hirsutismo. É uma das etiologias de ovários policísticos. No sexo masculino, o quadro costuma ser assintomático. Os sinais de virilização vão se acentuando quanto mais tarde for o diagnóstico.

As deficiências enzimáticas de HAC, na síntese do cortisol e da aldosterona, levam ao acúmulo de metabólitos precursores, dentre os quais 17-hidroxiprogesterona (17OHP). A dosagem de 17OHP é utilizada como forma de rastreamento neonatal através do teste do pezinho⁶. Em neonatos, os valores dependem da idade gestacional ao nascimento, da idade de coleta do material para exame, do peso ao nascimento e do sexo. O uso de glicocorticoide antenatal pela mãe, devido a sua passagem transplacentária, pode suprimir a produção de 17OHP no neonato, ocasionando resultados falso-negativos⁷. Os valores de referência para ponto de corte para rastreamento de HAC variam de 15 a 40ng/ml. Pacientes com rastreamento positivo para HAC por papel filtro devem confirmar o resultado através de dosagem de 17OHP em sangue periférico. Em neonatos, valores de 17OHP < 10ng/ml excluem HAC. Pacientes com HAC geralmente apresentam dosagem de 17OHP > 35ng/ml, sendo que resultados acima de 100ng/ml, vistos na maioria dos pacientes com a forma clássica, confirmam o diagnóstico. Quando os resultados de 17OHP basais são indeterminados, teste de estímulo com 250 mg/ml de ACTH ou testagem por biologia molecular são opções para complementação da avaliação⁸.

O tratamento da forma clássica é dividido em abordagem de crises e terapia de manutenção. A crise de perda de sal na criança deve ser prontamente revertida com reposição do volume intravascular e administração de hemisuccinato de hidrocortisona na dose de 50mg/m² em bolus venoso, seguido da mesma dose infundida nas 24 horas subseqüentes⁹.

A terapia de substituição com glicocorticóides é realizada visando à supressão da hipersecreção de 17OHP e andrógenos, e o bloqueio da virilização e do avanço do crescimento, sem provocar efeitos colaterais, como hipertensão e retardo do crescimento. O glicocorticóide de escolha é a hidrocortisona oral em dose de 10 a 15mg/m²/dia em três tomadas. Glicocorticóides mais potentes como a prednisona e a dexametasona podem ser usados após a puberdade. Seu uso em crianças deve ser evitado, pois há risco de inibição do crescimento, com prejuízo da estatura final. Nos pacientes perdedores de sal deve-se usar acetato de fludrocortisona oral. A dose necessária habitualmente situa-se entre 0,05 a 0,1mg/dia, mas pode chegar até 0,2mg/dia, dividido em duas ou três tomadas diárias no início do tratamento ou quando a perda de sal é intensa¹⁰.

Nos lactentes com a forma perdedora de sal há necessidade de se acrescentar à dieta o cloreto de sódio (NaCl) para conseguir normalização dos eletrólitos. Em

crianças maiores isto pode não ser necessário, mas deve se ter fácil acesso a sal principalmente em épocas de altas temperaturas¹⁰.

Em ocasiões de estresse, processos infecciosos, cirurgias e vacinação, a dose de hidrocortisona deve ser dobrada e administrada intramuscular ou intravenosa quando o paciente apresentar vômitos. Nestas ocasiões tem que se reforçar a oferta de hidratos de carbono, seja na dieta ou na administração de soro glicosado venoso nos casos de pausa alimentar já que é muito freqüente a ocorrência de hipoglicemia grave⁹.

A correção cirúrgica inicial da ambigüidade genital (clitoridoplastia e introitoplastia) deve ser realizada precocemente até, no máximo, 24 meses devido à definição psicológica do sexo. Algumas vezes há necessidade de nova intervenção cirúrgica, na época da puberdade, principalmente se há algum grau de hipoplasia vaginal¹⁰.

O controle clínico do tratamento é realizado através do acompanhamento do crescimento do clitóris e do pênis, e o aparecimento ou aumento de pilificação pubiana, que pode indicar excesso de produção de andrógenos.

O controle laboratorial, com acompanhamento da 17OHP, da androstenediona e, se possível, da atividade de renina deve ser realizado a cada três a seis meses, para posterior ajuste da medicação. Deve-se avaliar também a evolução da maturação esquelética com determinação anual da idade óssea^{6,8}.

Para a forma não clássica a droga de escolha é a hidrocortisona oral até que se complete o crescimento. A partir desta época o controle pode ser realizado com glicocorticóides de meia vida mais prolongada como a prednisona. As doses geralmente são menores que as necessárias para o controle das formas clássicas⁹.

A monitorização do tratamento deve se basear principalmente nas concentrações séricas de androstenediona e não nas de 17OHP¹⁰.

DESCRIÇÃO DO CASO

Recém nascido (RN) nascido, parto eutócico, em 13/12/2012, branco, sexo feminino, cefálico, idade gestacional de 41 semanas + 1 dia e APGAR 7 no primeiro minuto e 10 no quinto minuto. Peso ao nascimento de 3.310 gramas, adequado para a idade gestacional, 49 centímetros de comprimento, perímetro cefálico de 33,5 centímetros, perímetro torácico de 33 centímetros e perímetro abdominal de 34 centímetros. Tipagem sanguínea: O negativo (materna: O positivo). Mãe realizava acompanhamento no pré-natal em Unidade de Saúde da Família no município de João Pessoa, tendo feito 8 consultas. Sorologias: IgM negativo/ IgG positivo para rubéola; IgM negativo / IgG positivo para toxoplasmose; HbsAg negativo; sem sorologia para Citomegalovírus. Apresentou durante a gestação anemia, sendo tratada com sulfato ferroso, e leucorréia que não foi tratada. Ao exame físico RN apresentava-se em bom estado geral, ativo ao manuseio, hidratado, corado, eupnéico. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações. Genitália externa ambígua, não sendo palpados testículos, sendo questionada a presença de clitóris hipertrofiado. Ânus pérvio e difícil visualização do canal uretral externo. Apresentava também pé torto congênito direito e máscara equimótica por circular de cordão. Demais exame físico sem anormalidades. Após avaliação do geneticista e endocrinologista pediátrico do serviço foi levantada a hipótese de hiperplasia adrenal congênita, sendo dada a orientação de dosar 17OHP, realização do teste do pezinho plus e de cariótipo. Como primeira dosagem de ionograma apresentou valores de: sódio: 134mEq/L; potássio: 5,6mEq/L; cálcio: 11,4mg/dl. Essas dosagens foram acompanhadas regularmente até a alta hospitalar (Tabela 1). A dosagem da hidroxiprogesterona no teste do pezinho plus evidenciou valor elevado, de 211ng/dl, sendo o normal até 20,9ng/dl. Como abordagem complementar foi feita a dosagem da 17-hidroxiprogesterona (17OHP) pelo método Elisa, que teve com resultado valor superior a 2000ng/dl, sendo o intervalo normal de 13 a 173ng/dl. Ainda na internação, foi realizada tomografia de pelve, evidenciando genitália interna feminina, sem alterações. Foi iniciado o tratamento com acetato de cortisona associado com nebulização com beta2-agonista e 1g de NaCl em 50ml de água destilada filtrada e fervida, que era oferecido uma vez ao dia para o paciente. Porém, como após a dose máxima para o paciente do acetato de cortisona ter sido atingida e os níveis iônicos ainda não estavam adequados, foi iniciado acetato de fludrocortisona. Após a introdução do mineralocorticoide o ionograma da paciente apresentou valores adequados e a mesma recebeu alta do serviço com orientação de retorno inicialmente semanal para dosagem de sódio e potássio, além de observação ativa de quadros de vômitos e diarreia. Passou a ser acompanhada pelo serviço de

endocrinologia pediátrica e de cirurgia pediátrica do hospital, evoluindo sem intercorrências em todas as consultas. Recebeu resultado de cariótipo confirmando sexo feminino (46, XX). Em sua última consulta com endocrinologista, no dia 12 de setembro de 2013, apresentou valores de sódio: 139 mEq/L e potássio: 4 mEq/L. Atualmente está pesando 7250g e faz uso de 8mg de acetato de cortisona (1mg/ml) por dia, divididos em 4ml pela manhã, 2 ml a tarde e 2ml a noite, e 0,2mg de acetato de fludrocortisona (0,1mg/ml), dividido em 0,1mg pela manhã e 0,1mg a noite. A figura 1 demonstra como está atualmente a genitália externa da paciente.

Tabela 1: Valores dos eletrólitos do paciente

DIAS DE VIDA	6 ¹	9	11 ²	16	18	25	28 ³	32	Atual	Valores de referência
SÓDIO(mEq/L)	134	127	127	122	117	126	129	135	139	130 a 146
POTÁSSIO (mEq/L)	5,6	5,72	6,98	5,5	6,46	5,69	5,76	5,42	4	3,7 a 5,0

1: Sem tratamento; 2: Iniciado acetato de cortisona; 3: Acrescentado fludrocortisona

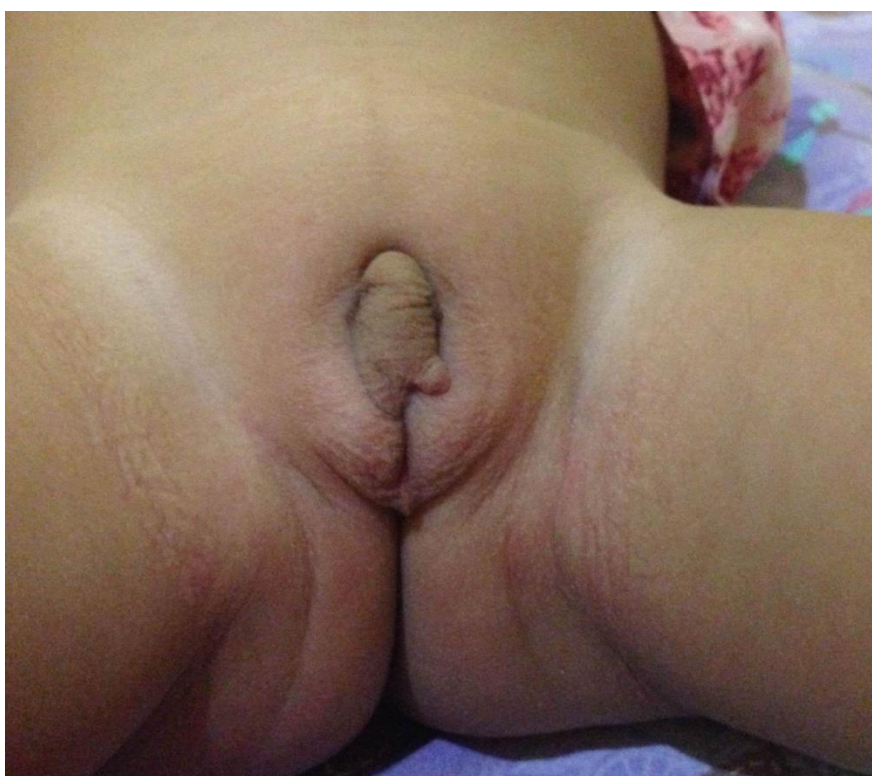


Figura 1 - Genitália ambígua externa

DISCUSSÃO

O caso relatado é de uma criança com diagnóstico clínico e laboratorial de hiperplasia adrenal congênita em sua forma clássica perdedora de sal devido à deficiência da 21-hidroxilase.

O valor da 17-hidroxi-progesterona (17OHP) da paciente eram superiores a 2000ng/dl, associados virilização com insuficiência mineralocorticoide, correspondendo aos da literatura segundo Merke, o qual afirma que a 17 hidroxiprogesteronona (17OHP) é o marcador de diagnóstico da HCSR com maior relevância¹, apresentando valores francamente elevados no estado basal na forma clássica (> 2000 ng/dL).

Ao correlacionar a epidemiologia da HAC descrita na literatura com a do caso aqui relatado vemos que existe correspondência, pois a paciente apresenta a forma clássica perdedora de sal e o cariótipo teve como resultado 46, XX, confirmando os achados da tomografia de pelve, que evidenciou genitália interna feminina. Pang, em seu estudo que avaliou os dados clínicos e moleculares da segunda maior série latino-americana de pacientes com HAC, observou que a forma perdedora de sal correspondeu a 60% das famílias avaliadas¹¹. Já Bachegas, em seu estudo realizado no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança da FM-USP, encontrou maior prevalência em meninas (58% dos acometidos eram do sexo feminino) assim como na Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento da FM-USP, onde 70% eram do sexo feminino¹².

Bachega, em seu estudo com 36 pacientes com a forma clássica perdedora de sal, relatou que todos os pacientes de seu estudo apresentaram crise de perda de sal e a idade do seu aparecimento variou de 2 a 180 dias, com média de 36 dias, fato que não ocorreu no caso em questão, onde a paciente, até o presente momento, não apresentou esse quadro, provavelmente porque o tratamento como o acetato de cortisona foi iniciado já no nono dia de vida. Tal estudo refere que os níveis de sódio variaram de 94 a 133 mEq/L e os de potássio, de 5,2 a 8,0 mEq/L, enquanto que no caso relatado, durante seu período de internação hospitalar, os valores de sódio variaram de 117 a 140 mEq/L e os de potássio variaram de 5,1 a 6,98 mEq/L¹⁴.

Gadelha, em seu estudo, observou que quanto à idade do diagnóstico, todos os pacientes com forma perdedora de sal foram diagnosticados antes de dois meses de vida, em decorrência da crise adrenal, da genitália ambígua ou por distúrbio hidroeletrólítico (hiponatremia com hipercalemia)¹⁵. Já Bachega teve resultado de

apenas 31% de diagnóstico no estudo pré-natal ou no berçário, pela ambigüidade genital ao nascimento, antes de desenvolverem perda de sal. No caso em questão temos que o diagnóstico foi dado precocemente pelo achado na sala de parto da genitália externa ambígua como pelas alterações eletrolíticas que surgiram com a evolução. Esse fato deve-se a importância do acompanhamento multi-profissional, com neonatologista, endocrinologista pediátrico, cirurgião pediátrico e geneticista que foi ofertado ao RN durante seus primeiros dias de vida.

No caso relatado, para que se atingissem os valores adequados de eletrólitos, além do acetato de cortisona, o tratamento contava com reposição de cloreto de sódio diluído em água e o uso de mineralocorticoide, a fludrocortisona, fato também descrito por Gadelha, onde todos os pacientes de seu estudo necessitaram dessa associação para que não desenvolvessem crises adrenais. Esse tratamento está de acordo com o que é preconizado na literatura, onde é indicado que nas crianças com a forma perdedora de sal, seja feito a reposição do cloreto de sódio diluindo 1 a 3 g/dia em água ou leite, que devem ser ingeridos livremente. Se houver alteração dos eletrólitos ou níveis elevados de renina (>10 ng/mL/h) deve-se associar mineralocorticoide no tratamento até atingir os valores ideais para controle adequado do quadro.

Em relação à correção cirúrgica cada caso deve ser analisado individualmente. O procedimento mais comumente realizado na infância é a clitoroplastia associada à reconstrução da vagina, que pode ser feita em uma ou mais etapas. O Consenso da Sociedade Européia de Endocrinologia Pediátrica e da Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society¹⁶ recomenda que seja feita dos 2 aos 6 meses de idade pela facilidade da técnica, sendo essa a cirurgia proposta para o caso. Ainda existem controversas sobre a melhor época para realização da correção. Donahoe e cols.¹⁷ relataram suas experiências com reconstrução do seio urogenital alto, em lactentes de 8 a 12 meses. Notou-se que, quanto mais nova a criança, mais curta é a distância entre o períneo e o colo vesical (pelve rasa), favorecendo a exposição e a dissecação. Outros facilitadores na correção da genitália, nas crianças de baixa idade, seriam a maior mobilidade e disponibilidade dos tecidos adjacentes para a vaginoplastia. No caso relatado a cirurgia de correção está marcada para ser realizada quando a paciente tiver 10 meses de idade, dessa forma ela será beneficiada com todas as vantagens da cirurgia realizada antes dos 12 meses.

A elevada morbidade e mortalidade na ausência do diagnóstico na HAC, especialmente na forma perdedora de sal, como a do caso relatado nesse artigo, assim como a utilização de métodos diagnósticos simples e sem custo elevado, a

tornam uma doença de eleição para inclusão na triagem neonatal. Em países onde a triagem neonatal já está bem implantada a forma perdedora de sal apresenta maior frequência do em nosso país e sua distribuição é igual em ambos os sexos.

REFERÊNCIAS

1. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125-36.
2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
3. Silveira EL, dos Santos EP, Bachega TA, van der Linden Nader I, Gross JL, Elnecape RH. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred: an estimate.
4. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:31-59.
5. Kater CE. Hiperplasia adrenal congênita: como diagnosticar e tratar. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Cavalcanti N, Lyra R, Moura E, et al., editores. *Endocrinologia clínica*. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 451-8.
6. Holm IA. Ambiguous genitalia in the newborn. In: Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP. *Pediatric and adolescent gynecology*. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1998: 49-74.
7. Lemos-Marini SHV, De Mello MP. Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo. São Paulo: Manole; 2002. p. 61-81.
8. Lemos-Marini SHV, Baptista MTM, Guerra-Júnior G. Hiperplasia congênita das supra-renais. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C, editores.
9. van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3904-7. Epub 2005 Mar 29.
10. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr*. 2003;143(3):402-5.
11. Pang S, Wallace M, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon ICT, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 81: 866-74, 1988.

12. Bachega TASS. Diagnóstico da hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21-hidroxilase: do fenótipo ao genótipo. Tese de Livre-Docência. Faculdade de Medicina – USP, 2006. p. 122.
13. Torres N, De Mello MP, Germano CMR, Elias LLK, Moreira AC, Castro M. Phenotype and genotype correlation of the microconversion from the CYP21A1P to CYP21A2 gene in congenital adrenal hyperplasia. *Braz J Med Biol Res* 36: 1311-8, 2003.
14. Bachega, TA, Madureira, G., Brenha, E. M., Ueti, R. C., Inácio, M., Dênis, F. T., & Mendonça, B. B. (2001). Tratamento da hiperplasia supra-renal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 45(1), 64-72.
15. Gadelha MM. Hiperplasia Adrenal Congênita (Revisão e Perfil dos Pacientes do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Regional da Asa Sul. Monografia apresentada para a conclusão da Residência Médica em Pediatria do Hospital Regional da Asa Sul, 2003.
16. 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. *Journal Clin.Endocrinol. Metab*, v. 87, 2000. p.4048-53.
17. Donahoe PK, Gustafson ML. Early one-stage surgical reconstruction of the extremely high vagina in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Ped Surg* 1994;29:352-4.