

MINISTÉRIO DA SAÚDE



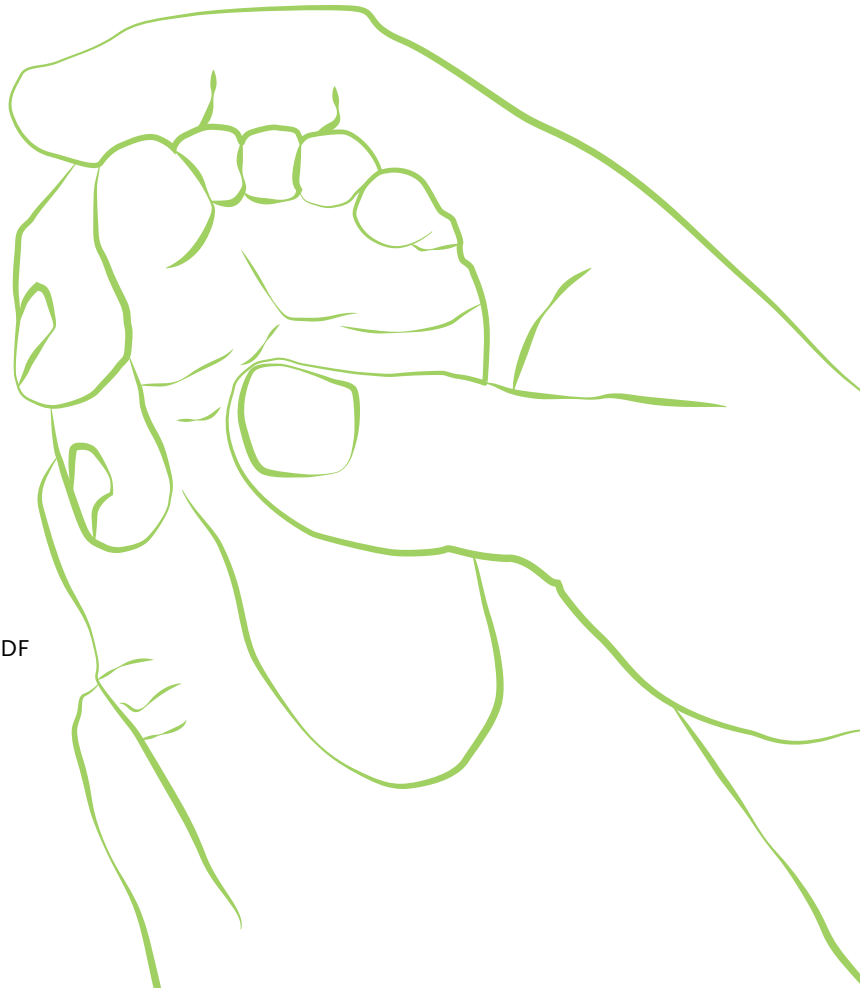
Triagem Neonatal
Hiperplasia
Adrenal
Congênita

Brasília – DF
2015

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática

Triagem Neonatal

Hiperplasia Adrenal Congênita



Brasília – DF
2015

2015 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 1ª edição – 2015 – 1.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados
SAF Sul, trecho 2, Ed. Premium, torre 2, ala B, sala 202
CEP: 70070-600 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-6169
Site: www.saude.gov.br
E-mail: sangue@saude.gov.br
triagemneonatal@saude.gov.br

Coordenação:

João Paulo Baccara Araújo
Ana Stela Goldbeck

Elaboração de texto:

Eliane Pereira dos Santos
Ivani Novato Silva
Maria de Fatima Oliveira
Marilza Leal Nascimento
Ricardo M. R. Meirelles
Tânia Sanchez Bachega

Revisão técnica:

Ana Stela Goldbeck
Tania Marini de Carvalho

Colaboradores:

Ana Clécia Santos Marchi
Ana Stela Goldbeck
Paula Juliana Antoniazzi Zamaro
Tania Marini de Carvalho

Capa, projeto gráfico e diagramação:

Fabiano Bastos

Editora responsável:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria-Executiva
Subsecretaria de Assuntos Administrativos
Coordenação-Geral de Documentação e Informação
Coordenação de Gestão Editorial
SIA, Trecho 4, lotes 540/610
CEP: 71200-040 – Brasília/DF
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7794
Fax: (61) 3233-9558
Site: <http://editora.saude.gov.br>
E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Normalização:

Luciana Cerqueira Brito – Editora MS/CGDI

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática.

Triagem neonatal : hiperplasia adrenal congênita / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015.
44 p. : il.

ISBN 978-85-334-2262-9

1. Sangue. 2. Triagem Neonatal. 3. Hiperplasia Adrenal Congênita. I. Título.

CDU 612.1

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2015/0241

Titulos para indexação:

Em inglês: Newborn Screening - Congenital Adrenal Hyperplasia

Em espanhol: Tamizaje Neonatal - Hiperplasia Suprarrenal Congénita

Sumário

| | |
|---|----|
| Introdução | 5 |
| Diagnóstico | 9 |
| Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (Cid -10) | 9 |
| Clínico | 9 |
| Laboratorial | 10 |
| Forma clássica | 10 |
| Forma não clássica | 11 |
| Triagem Neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita | 13 |
| Teste de triagem em papel-filtro | 13 |
| Testes confirmatórios em soro | 15 |
| Tratamento e Acompanhamento | 16 |
| Situações especiais | 16 |
| Tratamento | 19 |
| Critérios de inclusão para tratamento | 19 |
| Para uso de glicocorticoides | 19 |
| Para uso de mineralocorticoide | 20 |
| Critérios de exclusão | 20 |
| Casos especiais | 20 |
| Pontos de atenção especializada em HAC | 20 |
| Fármacos | 21 |
| Esquemas de Administração | 21 |
| Tratamento da crise de perda de sal | 24 |
| Tratamentos Complementares | 25 |
| Tempo de Tratamento | 26 |
| Benefícios Esperados | 26 |
| Monitorização | 29 |
| Acompanhamento Pós-Tratamento | 30 |
| Regulação/control/avaliação pelo gestor | 30 |
| Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER | 33 |
| Implantação ideal da Triagem Neonatal da HAC | 35 |
| Referências | 39 |



Introdução

A denominação hiperplasia adrenal congênita (HAC) engloba um conjunto de síndromes transmitidas de forma autossômica recessiva (MERKE; BORNSTEIN, 2005; MERKE et al., 2002) que se caracterizam por diferentes deficiências enzimáticas na síntese dos esteroides adrenais. A incidência de HAC é variável entre diferentes populações, com incidência da forma perdedora de sal variando de 1:1.280 (PANG et al., 1982) a 1:42.000 nascidos vivos (THERRELL Jr. et al., 1998). No Brasil, a incidência desta forma parece oscilar de 1:7.500 (PANG; CLARK, 1993) a 1:10.000 nascidos vivos (SILVEIRA et al., 2008). Nos diversos grupos étnicos as deficiências enzimáticas mais comuns em HAC são: 21-hidroxilase (CYP21A2), que responde por cerca de 95% dos casos (MERKE et al., 2002) e 11-beta-hidroxilase (CYP11B1), encontrada em aproximadamente 5% dos casos. Ambas estão envolvidas na rota de síntese do cortisol e da aldosterona. Na população brasileira a deficiência da 11-beta-hidroxilase é muito rara e a deficiência da 17-alfa-hidroxilase (CYP17) constitui a segunda causa de hiperplasia adrenal congênita (COSTA-SANTOS et al., 2004). Outros casos muito raros de HAC por deficiência nas enzimas 20,22-desmolase (CYP11A1), 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase (HSD3B2) e hiperplasia lipóide (StAR) podem ocorrer.

As manifestações clínicas na HAC dependem 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), excesso de andrógenos (desvio da rota de síntese hormonal, com aumento de síntese dos



precursores androgênicos) ou ainda por insuficiência de andrógenos. Em casos de HAC por deficiência das enzimas 11-beta-hidroxilase e 17-alfa-hidroxilase, o acúmulo dos precursores pregnenolona e progesterona pode ocasionar aumento na síntese do mineralocorticoide desoxicorticosterona, com conseqüente hipertensão e hipopotassemia.

Na deficiência da 21-hidroxilase existe um espectro de manifestações clínicas, que podem ser divididas em três formas: forma clássica perdedora de sal, forma clássica não perdedora de sal e forma não clássica.

Forma clássica perdedora de sal

Constitui a forma clínica mais comum da deficiência da 21-hidroxilase (70-75% dos casos de forma clássica) (MERKE; BORNSTEIN, 2005; MERKE et al., 2002). Nos recém-nascidos do sexo feminino, há virilização da genitália externa (aumento de clitóris, fusão labial em graus variáveis e formação de seio urogenital), decorrente do excesso de andrógenos durante a vida intrauterina. No sexo masculino ocorre a diferenciação normal da genitália externa na vida intra-uterina, embora também sejam descritos casos com macrogenitossomia ao nascimento. A deficiência mineralocorticoide se manifesta precocemente (em geral a partir da 2ª semana), com crise adrenal: depleção de volume, desidratação, hipotensão, hiponatremia e hiperpotassemia e, se não tratada, pode evoluir para óbito.

Forma clássica não perdedora de sal (virilizante simples)

Os sinais de virilização em ambos os sexos ocorrem de forma semelhante ao descrito na forma perdedora de sal e, nos recém-nascidos do sexo feminino, há virilização da genitália externa. Sem diagnóstico e tratamento precoces, ambos os sexos apresentarão virilização pós-natal, caracterizada por clitoromegalia, aumento peniano,

pubarca precoce, velocidade de crescimento aumentada e maturação óssea acelerada, resultando em baixa estatura final. 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.

Forma não clássica (de início tardio)

Esta forma de apresentação é cerca de 15 vezes mais frequente do que a forma clássica de HAC (LABARTA et al., 2004) e as manifestações podem aparecer na infância, adolescência ou idade adulta. No sexo feminino, devido ao hiperandrogenismo, a apresentação pode ser por aumento discreto do clitóris, pubarca precoce, ciclos menstruais irregulares, hirsutismo e infertilidade. No sexo masculino, por ser oligossintomático, o quadro costuma não ser diagnosticado. Alguns pacientes podem ainda ser assintomáticos, os quais geralmente são diagnosticados na investigação dos familiares de um caso índice.

Diagnóstico

Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (Cid -10)

E25.0 Transtornos adrenogenitais congênitos associados a deficiência enzimática

Clínico

Em recém-nascidos do sexo feminino, o diagnóstico da forma clássica da deficiência da 21-hidroxilase é suspeitado pela presença de virilização da genitália externa, que pode inclusive se assemelhar à genitália masculina, sem gônadas palpáveis. Já em recém-nascidos do sexo masculino, como em geral a macrogenitossomia não é evidente ao nascimento, o diagnóstico clínico é dependente do grau de deficiência mineralocorticoide. A forma perdedora de sal apresenta-se nos primeiros dias de vida, mais frequentemente a partir da segunda semana, com desidratação, hipotensão, taquicardia, vômitos, perda de peso, letargia, hiponatremia e hiperpotassemia. A forma não perdedora de sal (virilizante simples) apresenta-se mais tardiamente, com pubarca precoce, velocidade de crescimento aumentada ou maturação óssea acelerada (MERKE et al., 2002), podendo apresentar, mais tardiamente, sinais de virilização, tais como engrossamento da voz, aumento da massa muscular e crescimento clitoriano e peniano pós-natal.

O diagnóstico da forma não clássica da deficiência da 21-hidroxilase deve ser suspeitado em toda criança com pubarca precoce (antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos



em meninos), em casos de irregularidade menstrual, hirsutismo e infertilidade. No sexo masculino na idade adulta, este diagnóstico também deve ser investigado em casos de infertilidade.

Laboratorial

As deficiências enzimáticas na HAC levam ao acúmulo de metabólitos precursores na síntese do cortisol e da aldosterona, principalmente a 17-hidroxi progesterona (17-OHP), que está geralmente muito elevada. As formas perdedoras de sal apresentam também hiponatremia, hiperpotassemia e atividade de renina plasmática aumentada.

Forma clássica

A dosagem de 17-OH-progesterona é utilizada como forma de rastreamento neonatal através da Triagem Neonatal Biológica (teste do pezinho) (PANG; CLARK, 1993; SPEISER, 2007). Em neonatos, os valores dependem da idade gestacional ao nascimento (VAN DER KAMP et al., 2005), da idade de coleta do material para exame (OLGEMÖLLER et al., 2003) e do peso ao nascimento (OLGEMÖLLER et al., 2003; VARNESSE; ALLEN; HOFFMAN, 2005). O uso de glicocorticoide antenatal pela mãe, devido a sua passagem transplacentária, pode suprimir a produção de 17-OH-progesterona no neonato, ocasionando resultados falso-negativos (GATELAIS et al., 2004). Os valores de referência para ponto de corte para rastreamento da HAC por deficiência de 21-hidroxilase variam de acordo com a metodologia, o peso ao nascimento e a condição clínica do recém-nascido. Os valores da 17-OHP neonatal em um recém-nascido afetado pela forma perdedora de sal geralmente estão acima dos valores de referência; entretanto os pacientes com as formas virilizantes simples, em algumas situações, podem não ser diagnosticados pela triagem neonatal.

Forma não clássica

Em crianças com pubarca precoce ou mulheres adultas com valores de 17-OH-progesterona > 5 ng/mL (durante a fase folicular do ciclo menstrual) (AZZIZ; DEWAILLY; OWERBACH, 1994) o diagnóstico é sugerido e deve ser confirmado por meio da realização do teste de estímulo com 250 mcg de ACTH sintético (teste da cortrosina). Neste teste, a dosagem de 17-OH-progesterona > 15 ng/mL, confirma o diagnóstico (AZZIZ; DEWAILLY; OWERBACH, 1994). Também na presença de manifestações hiperandrogênicas e 17-OH-progesterona basal < 5 ng/mL, indica-se a realização do teste. Vale a pena ressaltar que 10% dos pacientes com forma não clássica podem apresentar valores basais normais da 17-OH-progesterona, reforçando-se a necessidade de indicação do teste de estímulo nos casos sintomáticos (BACHEGA et al., 2000).

Triagem Neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita

O objetivo prioritário da triagem para Hiperplasia Adrenal Congênita é a detecção precoce dos casos graves das formas clássicas, perdedoras de sal e virilizante simples.

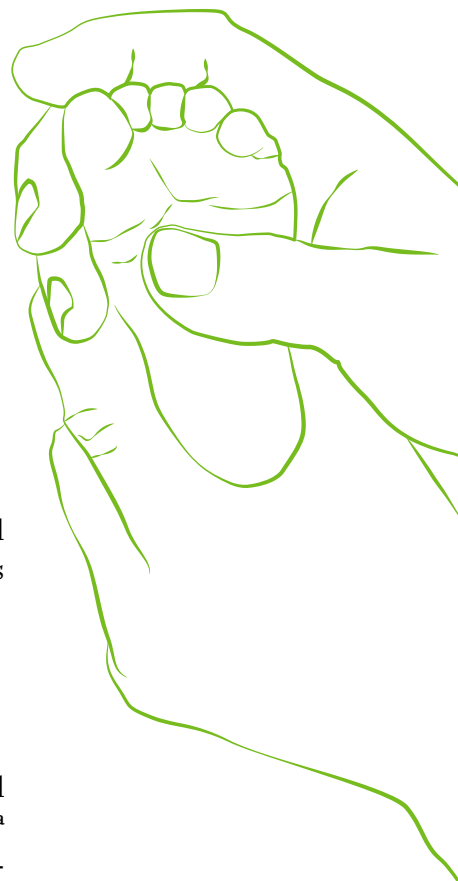
Teste de triagem em papel-filtro

A coleta de sangue para triagem da Hiperplasia Adrenal Congênita deverá ser realizada em papel-filtro entre o 3º e 5ª dias de vida, quando existe estabilização da função hormonal do recém-nascido (RN) e a possibilidade do diagnóstico e tratamento precoces dos casos positivos. Se for necessário realizar a coleta em maternidade, ela só deverá ser feita após 48 horas de vida.

Será feita a quantificação da 17-hidroxi-progesterona (17-OHP) nas amostras de sangue colhidas em papel-filtro de todas as crianças e determinados limites de emergência para convocação direta para consulta médica.

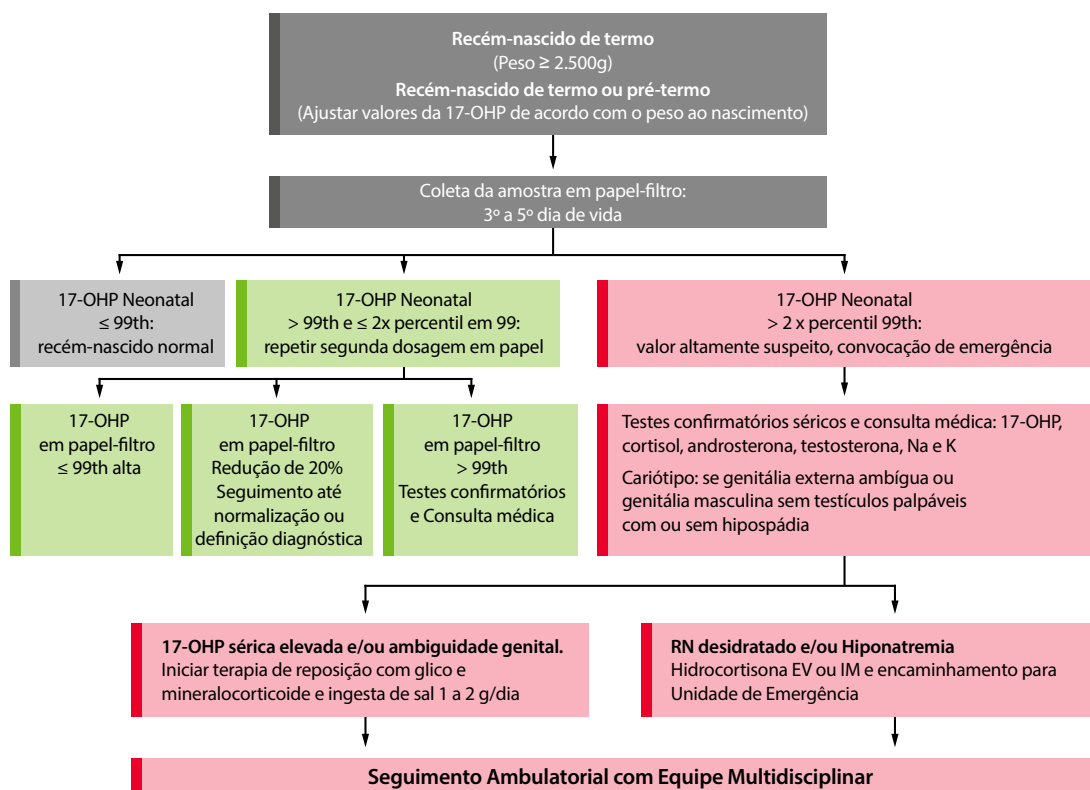
Como os valores da 17-OHP podem variar em crianças submetidas a situações de estresse perinatal e/ou com baixo peso ao nascimento, deverão ser estabelecidos valores de corte ajustados para o peso, em 4 faixas:

- ▶ Peso \geq 2.500g
- ▶ Peso entre 2.499g a 2.000g
- ▶ Peso entre 1.999 a 1.500g
- ▶ Peso $<$ 1.499g



As medidas da 17-OHP serão avaliadas de acordo com o fluxograma da Figura 1, considerando o percentil 99 dos valores para a população de neonatos, estabelecida em estudo piloto a ser realizado previamente à implantação da triagem no programa regional. O recém-nascido que apresentar valores da 17-OHP \leq percentil 99 será considerado normal. Valores $\geq 2 \times$ percentil 99 serão considerados altamente suspeitos e as crianças receberão convocação de emergência para consulta médica e realização de testes confirmatórios para a elucidação diagnóstica. Se for detectado aumento moderado da 17-OHP, com valores \geq percentil 99 e $\leq 2 \times$ percentil 99, a dosagem em papel será repetida e a conduta será de acordo com o fluxograma. Os níveis de 17-OHP de crianças não afetadas podem estar elevados em situações de estresse (recém-nascidos internados, com infecção, prematuridade, etc.) podendo gerar diagnósticos falsos positivos.

Figura 1 – Fluxograma da Triagem Neonatal Hiperplasia Adrenal Congênita por Deficiência da 21-Hidroxilase



Fonte: PNTN – CGSH/DAET/SAS/MS.

As metodologias utilizadas serão as atualmente disponíveis: imunofluorimetria por tempo resolvido, umelisa, elisa ou outras novas oferecidas pelo mercado com eficiência e efetividade comprovada na área de triagem neonatal (TN) e aprovadas pela ANVISA.

Nos casos suspeitos deverá ser solicitada 2ª coleta em papel-filtro. Cada laboratório responsável deverá determinar valores de normalidade para a 2ª amostra, bem como os valores que indicarão a necessidade de avaliação urgente de acordo com a metodologia utilizada.

Para avaliação deverão ser utilizados os mesmos critérios definidos para a 1ª amostra. Se o novo exame não apresentar valores normais, a criança deverá ser encaminhada para consulta médica e acompanhamento. Os RN nessa condição deverão receber atenção especial para a avaliação de:

- ▶ Presença de genitália ambígua nas meninas
- ▶ Testículo palpável nos meninos e pesquisar presença de hipospádia

Nos Casos Urgentes, isto é, crianças com valores da 17-OHP ≥ 2 x percentil 99 deverá ser agendada consulta médica e solicitada coleta de amostra de sangue no mesmo dia para a realização de exames confirmatórios.

Testes confirmatórios em soro

Os exames confirmatórios - 17-OHP (Radioimunoensaio ou espectrometria de massa), cortisol, androstenediona, testosterona, sódio e potássio (ionograma) - deverão ser realizados em amostra de sangue venoso, obtida o mais precocemente possível, após os resultados positivos iniciais.

Tratamento e Acompanhamento

As crianças deverão ser mantidas em seguimento clínico até a normalização da 17-OHP sérica, confirmação ou exclusão do diagnóstico, preferencialmente por análise do gene da Hiperplasia Adrenal Congênita em amostra de DNA.

O acompanhamento deverá ser feito por equipe multidisciplinar em consultas trimestrais, além dos retornos, conforme a necessidade de cada caso (número mínimo de consultas: 04 atendimentos por ano, após o segundo mês de vida). Nos perdedores de sal poderão ser necessárias 03 ou mais consultas nos dois primeiros meses de vida.

A sexagem genética e/ou cariótipo poderá ser indicada, para definição de gênero.

Os casos assintomáticos ou inconclusivos, com valores persistentemente elevados, deverão ser encaminhados para diagnóstico molecular quando possível. Nove mutações identificam 95% dos casos, embora tenham sido descritas mais do que 120 mutações. As nove mutações mais frequentes na população brasileira são: P30L, I2 *splice*, deleção 8 nt exon3, I172N, V281L, *cluster* exon 6, inserção T exon 7, Q318X e R356W.

Situações especiais

- ▶ Em toda criança com ambiguidade genital e em todo recém-nascido com genitália externa masculina, deve-se pesquisar a presença de testículos nas regiões perineais e/ou inguinais.
- ▶ Em crianças prematuras, com baixo peso ou submetidas a situações de estresse perinatal os níveis de 17-OHP podem estar elevados, sem significar doença. Essas crianças deverão ser acompanhadas até a normalização da 17-OHP sérica.
- ▶ Bebês pré-termo cujas mães fizeram uso de corticoide nos últimos 15 dias antes do parto podem apresentar resultados falsos negativos; a coleta deve ser repetida em 14 dias.

- ▶ A ocorrência de transfusão também pode mascarar os resultados de amostras obtidas após a transfusão.
- ▶ Usando-se o percentil 99 como ponto de corte para a 17-OHP crianças com a forma virilizante simples podem ser perdidas. Níveis ideais de reconvocação devem ser de 0,2% (Aceitável até 1%). Se a percentagem de reconvocação estiver >1% rever percentil para ajuste.

Tratamento

O tratamento tem por objetivo suprir as deficiências de glicocorticoide e mineralocorticoide e controlar os sinais/sintomas da hiperandrogenemia, além de evitar a crise de insuficiência adrenocortical, preservando a altura final e a fertilidade. O tratamento está indicado para todos os casos na forma clássica e na forma não clássica da HAC só deverá ser indicado para pacientes sintomáticos (SPEISER et al., 2010). Quando necessário, também utilizar contraceptivos e antiandrogênicos, obedecendo o proposto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Síndrome dos Ovários Policísticos e Hirsutismo. Os pacientes que desenvolverem puberdade precoce central deverão receber tratamento complementar com análogos de GnRH conforme PCDT da Puberdade Precoce. É fundamental, no caso de necessidade de atendimento médico emergencial, que todo paciente com HAC forma clássica porte consigo identificação (pulseira, corrente ou cartão) que informe sua condição e que contenha instruções de medidas a serem tomadas (SPEISER et al., 2010).



Critérios de inclusão para tratamento

Para uso de glicocorticoides

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico das diferentes formas clínicas da HAC, com ou sem deficiência mineralocorticoide, feito por meio de dosagem de 17-OH-progesterona em amostra de sangue.

Para uso de mineralocorticoide

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de deficiência mineralocorticoide (forma perdedora de sal) que apresentarem, além da dosagem de 17-OH-progesterona elevada em amostra de sangue periférico, quadro clínico e laboratorial de hipoadosteronismo com hiponatremia, hiperpotassemia e renina plasmática alterados.

Critérios de exclusão

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem resultado de triagem com 17-OH-progesterona elevada, sem exames confirmatórios em amostra de sangue.

Casos especiais

Pacientes assintomáticos com HAC forma não clássica não necessitam de tratamento. Para pacientes do sexo feminino com hiperandrogenismo, além da reposição hormonal com baixas doses de glicocorticoide, deve ser seguido o tratamento proposto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome dos Ovários Policísticos e Hirsutismo.

Pontos de atenção especializada em HAC

Pacientes com HAC devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. Recomenda-se o atendimento nos Pontos de Atenção Especializada indicados pelo estado, para o tratamento, o ajuste das doses e o controle de efeitos adversos.

Fármacos

Glicocorticoides:

Faixa etária Pediátrica (fase de crescimento):

Hidrocortisona: comprimido de 10 e 20 mg.

Hidrocortisona: solução injetável de 100 mg.

Adultos (crescimento finalizado):

Dexametasona: elixir de 0,1 mg/mL; comprimido de 0,5 e 0,75 mg.

Prednisona: comprimidos de 5 mg.

Prednisolona: comprimidos de 5 mg e solução oral de 3 mg/mL.

Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg.

Mineralocorticoide:

Fludrocortisona (9 flúor-hidrocortisona – Florinef®): comprimido de 0,1 mg.

Esquemas de Administração

Para glicocorticoides (GC)

O tratamento com GC deve ser feito com a menor dose possível para se normalizar os níveis de andrógenos (androstenediona, testosterona) ajustados para idade e gênero, impedindo a crise adrenal e a virilização, além de permitir o crescimento normal. Lembrar que em meninos até 6 meses de idade e na puberdade existe ativação do eixo hipófise-gonadotrófico e, nestes casos, a dose do glicocorticoide deve ser ajustada apenas pelos valores de androstenediona. A supressão completa dos níveis de 17-OH-progesterona (17-OHP) só ocorre com o uso de doses excessivas de glicocorticoides levando ao retardo do crescimento, obesidade e desenvolvimento de síndrome metabólica e de Cushing iatrogênica (MERKE; BORNSTEIN, 2005; SPEISER et al., 2010; SCHNAIDER-REZEK et al., 2011). O excesso de andrógenos (subtratamento) também tem impacto negativo no crescimento de crianças com HAC e resulta em prejuízo da estatura final (SPEISER et al., 2010; ELNECAVE et al., 2008; RASAT; ESPINER; ABBOTT, 1995; SPEISER; WHITE, 2003).

O tratamento na fase de crescimento é realizado com Hidrocortisona: comprimido de 10 mg - 10 a 15 mg/m²/dia de superfície corporal

dividida em 3 tomadas (8/8 horas), ajustados de acordo com as necessidades individuais, de modo a obter controle clínico e laboratorial adequados (SPEISER et al., 2010).

Atenção especial deve ser dada em relação ao uso de doses excessivas de glicocorticoides nos períodos críticos de crescimento, em lactentes e adolescentes, quando há maior risco de redução da velocidade de crescimento e prejuízo da altura final (SPEISER et al., 2010). A Tabela 1 fornece orientações de dosagens sugeridas. Embora os tratamentos com prednisolona, prednisona e dexametasona sejam eficazes na supressão de andrógenos adrenais, essas drogas mais potentes não são recomendadas para crianças e adolescentes com hiperplasia adrenal congênita, pois podem comprometer o crescimento (BONFIG et al., 2007).

Concluído o crescimento linear, embora a hidrocortisona continue a ser uma opção de tratamento, podem ser usadas a prednisolona, prednisona ou dexametasona, por facilitarem a posologia (Tabela 2). A prednisolona ou dexametasona podem ser utilizadas nas preparações de elixir ou suspensão, a fim de se permitir titular a dose mais adequadamente do que com comprimidos (SPEISER et al., 2010). Quanto à dexametasona, a dose inicial para pacientes com a forma clássica é de 0,25 mg/dia (comprimido) e de 0,2 mL (elixir) para os com a forma não clássica. Em ambos os casos, a dose deverá ser ajustada subsequentemente de acordo com os valores dos andrógenos.

Em gestantes com HAC, para se evitar a exposição fetal, o tratamento deve ser realizado, de preferência, com glicocorticoide metabolizável pela placenta (hidrocortisona, prednisona ou prednisolona).

A dose de GC deve ser duplicada ou triplicada em todo paciente com forma clássica em situações de estresse como doença febril ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), gastroenterite com desidratação, parto normal/cesárea, cirurgia acompanhada de anestesia geral e grandes traumas. Não é recomendado o uso de doses maiores de glicocorticoide em estresse emocional, e antes de exercício físico. Os pacientes devem evitar jejum durante doenças agudas; suplementação de glicose e eletrólitos

deve ser administrada devido ao risco de hipoglicemia e de desequilíbrio hidroeletrólítico.

Para mineralocorticoide

Fludrocortisona: administrada por via oral, 1 vez ao dia (ocasionalmente fracionada em 2 doses diárias)

Dose para crianças: 0,1 mg/dia (podendo variar de 0,05–0,2 mg/dia).

O tratamento com mineralocorticoide (fludrocortisona) deve ser realizado nos pacientes com HAC forma perdedora de sal, com o objetivo de normalizar a volemia e corrigir os distúrbios de sódio e potássio.

Em crianças com menos de seis meses de idade, devido à menor sensibilidade renal aos mineralocorticoides, pode ser necessário o uso de doses mais altas de fludrocortisona (0,15 a 0,25 mg/dia) e deve ser feita suplementação de 1-2 g/dia de sal durante o aleitamento exclusivo (JOINT LWPES/ESPE CAH WORKING GROUP, 2002). Após os 6-12 meses de vida, a dose pode ser gradualmente reduzida, até atingir a dose de manutenção, que normalmente é de 0,05-0,1 mg/dia, de acordo com os valores pressóricos e dosagens de sódio e potássio (SPEISER et al., 2010; SPEISER; WHITE, 2003).

Tabela 1 – Terapia de manutenção para HAC na fase de crescimento

| Medicamento | Dose Total | Distribuição diária |
|--|---|----------------------------|
| GC:Hidrocortisona comprimido | 10- 15 mg/m ² /dia | 3X/dia |
| Mineralocorticoide: Fludrocortisona comprimido | 0,05-0,2 mg/dia | 1-2X/dia |
| Suplementação de cloreto de sódio diluído na água ou leite | 1-2 g/dia (17–34 mEq/dia) até 6 meses de idade. | Dividido entre as mamadas. |

Fonte: SPEISER, P. W. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, [S.l.], v. 95, n. 9, p. 4133-4160, 2010.

Dose para adultos: 0,1 mg/dia (podendo variar de 0,05-0,1 mg/dia).

Aproximadamente 30% dos pacientes adultos não necessitam da terapia com mineralocorticoide cuja suspensão deve ser realizada de forma gradativa (Tabela 2).

Tabela 2 – Terapia de manutenção para pacientes com altura final (adultos)

| Medicamento | Dose mg/dia | Distribuição diária |
|--|-------------|---------------------|
| GC: Hidrocortisona comprimido | 15 - 25 | 2-3 x/dia |
| GC: Prednisona comprimido | 5 -7,5 | 2 x/dia |
| GC: Prednisolona* | 4 - 6 | 2 x/dia |
| GC: Dexametasona* | 0,1 -0,375 | 1x/dia |
| Mineralocorticoide: Fludrocortisona comprimido | Até 0,1 | 1 x/dia |

Fonte: SPEISER, P. W. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab., [S.l.], v. 95, n. 9, p. 4133-4160, 2010.
CALDATO, M. C. I.; FERNANDES, V. T.; KATER, C. E. Arq. Bras. Endocrinol Metabol., [S.l.], v. 48, n. 5, p. 705-712, 2004.

*Suspensão ou elixir podem permitir melhor titulação da dose.

Tratamento da crise de perda de sal

Visa à correção dos distúrbios hidroeletrolíticos, metabólicos e hormonais:

Hipovolemia: soro fisiológico de 20-50mL/kg, EV (fase rápida). Posteriormente avaliar o grau de depleção e repor conforme este grau. Em caso de choque: Ringer 10 a 20mL/kg/h.

Hiponatremia: quando for necessária correção mais rápida da hiponatremia, a quantidade de sódio infundida deve ser estimada pela fórmula;(Sódio (Na) desejado* - Sódio (Na) encontrado) x Peso x 0,6
*Sódio (Na) desejado: 130 mEq.

Hiperpotassemia: se o potássio estiver maior que 8 mEq/L ou se houver alteração eletrocardiográfica, pode-se usar resina de troca iônica ou glicose hipertônica.

Hipoglicemia: soro glicosado a 10%, 2 mL/kg EV em bolo, manter VIG de 8mL/kg/min até estabilização da glicemia, reduzir progressivamente até 5mg/kg/min.

Reposição hormonal:

Glicocorticoide: hidrocortisona.

Dose de ataque: para recém-nascido 20 mg EV; para lactente e pré-escolar, 50 mg/EV; para escolares, adolescentes e adultos, 100 mg EV. Após a dose de ataque a hidrocortisona deverá ser mantida na dose de 50 a 100 mg/m² de superfície corporal/dia EV contínuo. Após melhora clínica, com adequada hidratação e boa perfusão periférica a hidrocortisona deverá ser administrada por via oral e iniciada a reposição de mineralocorticoide para os perdedores de sal. A dose de hidrocortisona deverá ser gradativamente reduzida até a dose de manutenção habitual. A adequação da dose vai depender do controle clínico e laboratorial (SPEISER et al., 2010; CLAYTON et al., 2002).

Tratamentos Complementares

Correção Cirúrgica da Genitália Externa: tem como objetivo proporcionar o aspecto da genitália próximo ao normal assim como sua funcionalidade. A cirurgia deverá ser realizada precocemente e sempre que possível antes dos dois anos de idade. Recomenda-se que esta cirurgia seja realizada por cirurgião pediátrico experiente em unidade contendo equipe multidisciplinar especializada. Após dois anos de idade, qualquer tipo de genitoplastia precisa ser precedida de avaliação psicológica para determinação da identidade de gênero (SPEISER et al., 2010; MEYER-BAHLBURG et al., 2006).

A genitália externa deve ser reavaliada na transição entre a adolescência e idade adulta e nova correção cirúrgica poderá estar indicada para sua adequação, caso o tratamento prévio não tenha sido suficiente (SIRCILI et al., 2006).

Suporte Psicológico: pacientes e familiares devem contar com acompanhamento durante o tempo necessário.

Orientação Genética: a orientação e/ou aconselhamento genético devem ser oferecidos às famílias com filhos afetados e pacientes aptos a procriação.

Tempo de Tratamento

O tratamento com glicocorticoide deve ser feito ao longo da vida em pacientes com HAC forma clássica. O tratamento com mineralocorticoide deve ser oferecido a todos os pacientes perdedores de sal e alguns virilizantes simples (com concentrações elevadas de renina) e sua continuidade deve ser reavaliada na vida adulta. Pacientes com a forma não clássica deverão ser avaliados clinicamente para a tomada de decisão em relação à necessidade de terapêutica com glicocorticoides (SPEISER et al., 2010; GOMES; MENDONÇA; BACHEGA, 2011).

Benefícios Esperados

O tratamento da HAC forma perdedora de sal com fludrocortisona salva a vida de pacientes afetados. Apesar disso, nesses pacientes, mesmo com o tratamento instituído, quando há problemas de entendimento da doença e de adesão ao tratamento, o risco de morte por insuficiência adrenal aguda (crise adrenal) permanece alto.

Espera-se a normalização do distúrbio hidroeletrolítico, além da interrupção da evolução do quadro de virilização e da maturação óssea, mantendo-se a previsão do potencial de estatura final e fertilidade.

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado melhoram o padrão de crescimento podendo normalizá-lo na maior parte dos casos (MUTHUSAMY et al., 2010).



Monitorização

O acompanhamento no primeiro trimestre deverá ser realizado semanal ou quinzenalmente e, a partir de então, a cada três meses até o primeiro ano de vida (ou mais frequente caso necessário). Após um ano de idade, em crianças com tratamento adequado, a cada três a seis meses, com especial atenção para o crescimento.

Em todas as consultas de acompanhamento, a velocidade de crescimento deve ser avaliada utilizando-se os gráficos de crescimento. Também devem ser avaliados sinais clínicos de excesso de glicocorticoide, como ganho de peso excessivo, fragilidade capilar, presença de giba, estrias violáceas, fâcies de lua cheia, fraqueza muscular proximal e hipertensão. A maturação óssea é estimada por meio da realização anual de raio-X de mãos e punhos (idade óssea).

As dosagens de 17-OH-progesterona, androstenediona e testosterona plasmáticas são realizadas para acompanhamento da reposição dos glicocorticoides. O objetivo é normalizar as dosagens de androstenediona e testosterona de acordo com o sexo e a idade. Quanto às concentrações de 17-OH-progesterona que devam ser atingidas durante a terapia, não existe um consenso na literatura; valores de até quatro vezes acima do limite superior da normalidade para o método podem estar associados a superdosagem do tratamento e redução da velocidade de crescimento.

Para acompanhamento da reposição do mineralocorticoide, é importante dosar renina plasmática, sódio e potássio séricos. Os objetivos do tratamento são: normalizar o sódio (135–145 mEq/L) e o potássio (3,5–5,5 mEq/L), sem suprimir a renina, mantendo a pressão arterial normal.



Supressão de renina ou hipertensão indica excesso de mineralocorticoide, sendo necessária revisão da dose de fludrocortisona.

Uma vez que pode haver comprometimento da densidade mineral óssea pelo uso da corticoterapia, em longo prazo, aconselha-se a aferição de densitometria óssea e níveis de vitamina D e cálcio periodicamente.

Na adolescência e idade adulta o ultrassom testicular deve ser realizado para pesquisa de restos adrenais.

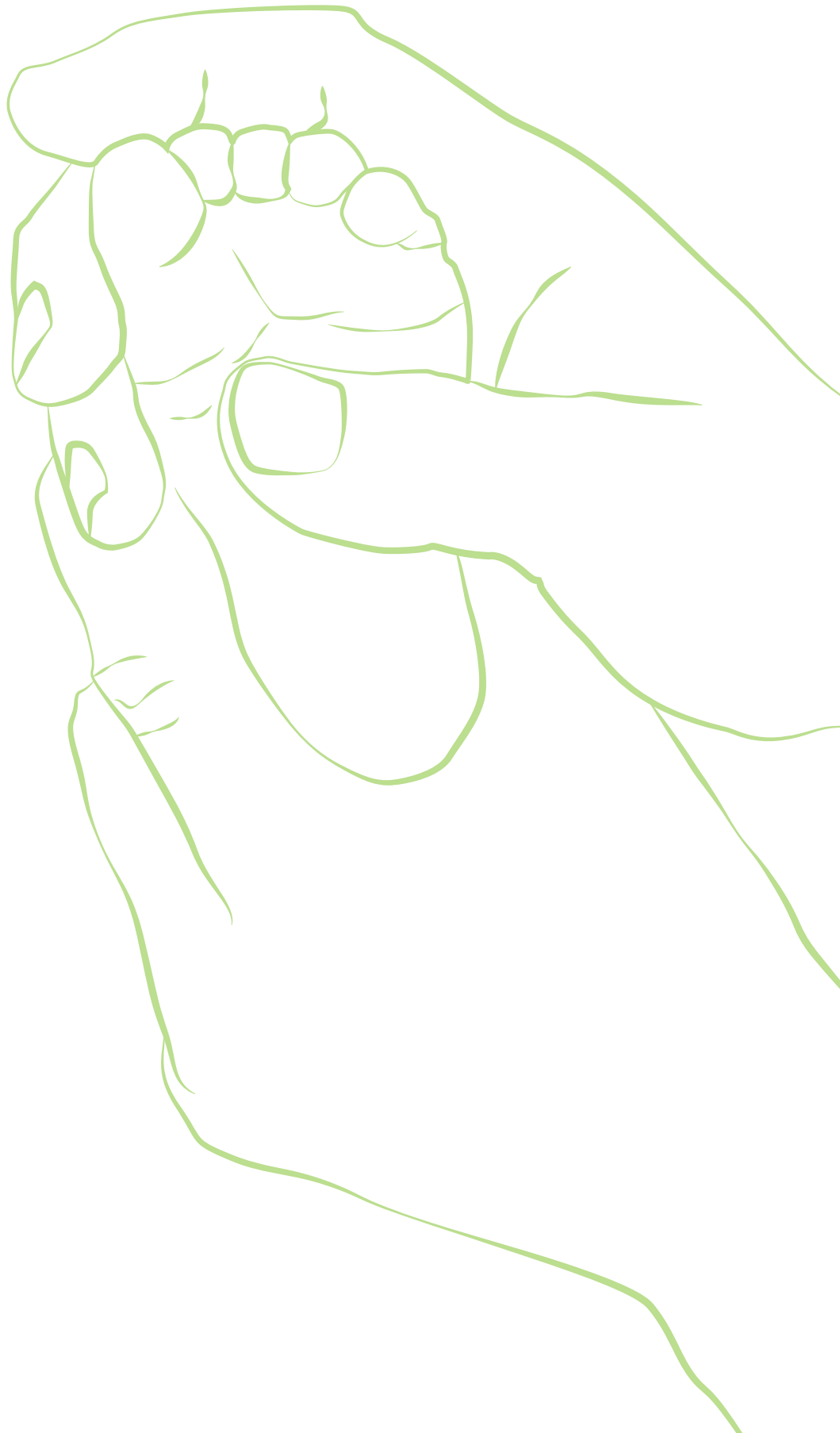
Existem evidências de que pacientes com HAC apresentam um risco cardiovascular aumentado, eles devem ser avaliados quanto ao ganho de peso, pressão arterial, perfil lipídico e resistência à insulina (SPEISER et al., 2010).

Acompanhamento Pós-Tratamento

O tratamento deve ser contínuo ao longo da vida. O intervalo entre consultas, levando em consideração os dados clínicos e a realização de exames laboratoriais, deve seguir o que foi sugerido no item de monitorização.

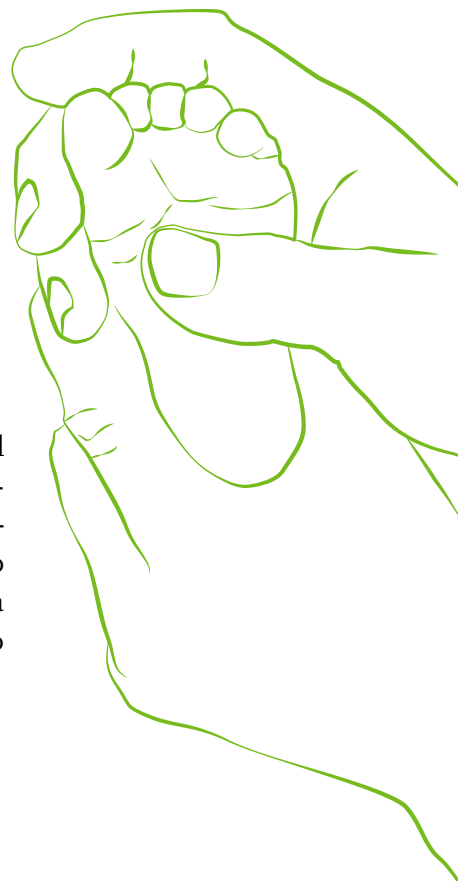
Regulação/controle/avaliação pelo gestor

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes nesse protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

É obrigatória a informação ao paciente e/ou seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados nesse protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deve ser preenchido e assinado pelo paciente, quando apto a fazê-lo, e/ou seu responsável legal.

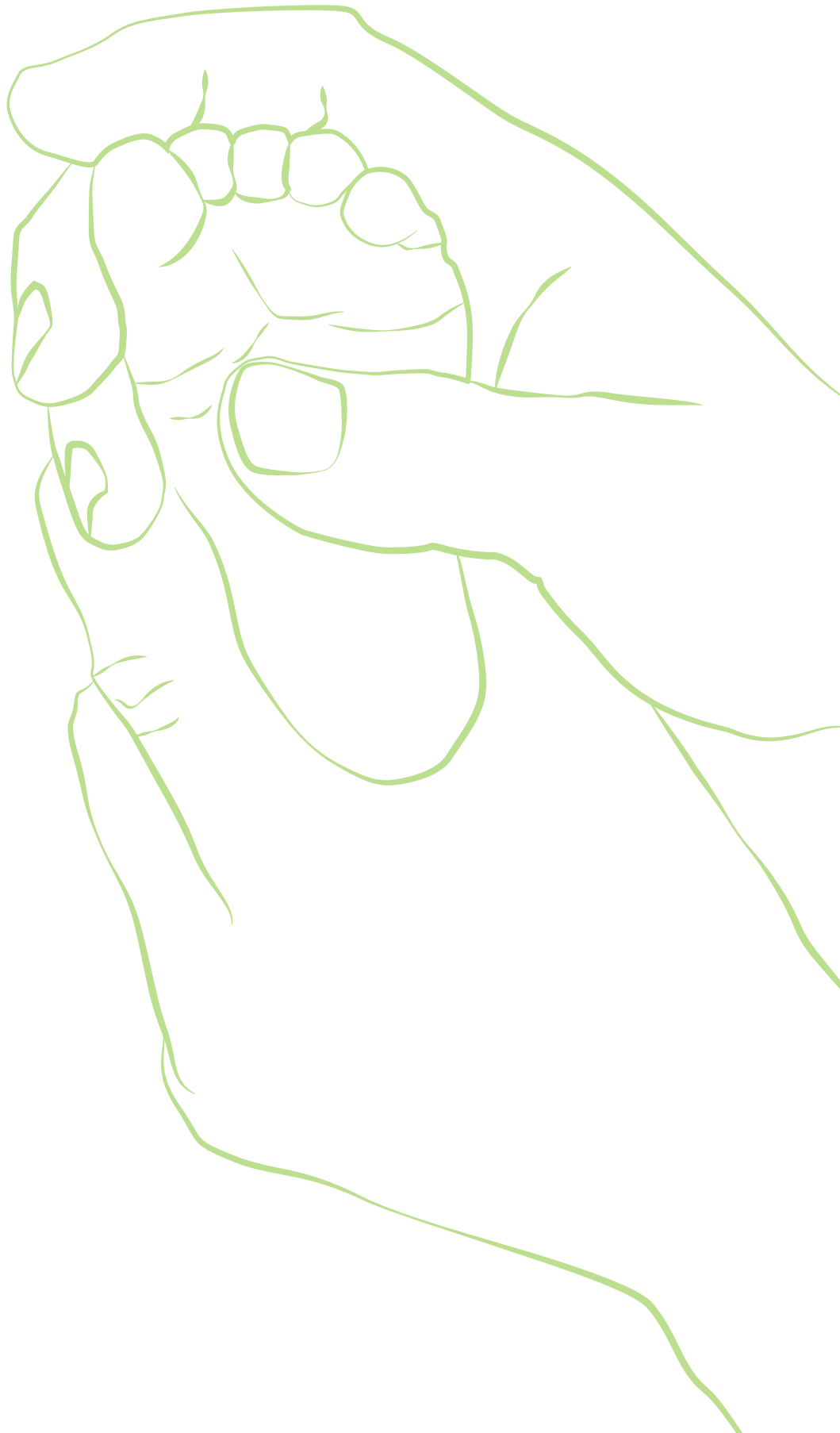


Implantação ideal da Triagem Neonatal da HAC



1. Pelo menos 70% das amostras para triagem coletadas de 3 a 5 dias de vida.
2. A idade da criança na 1ª consulta deverá ser até 14 dias de vida (idealmente 10 dias).
3. Os resultados de 2ª amostra em papel-filtro devem ser liberados antes de a criança completar 14 dias de vida (idealmente 10 dias).
4. Adequação da ficha de coleta:
 - Peso ao nascimento (essencial).
 - Data e Hora do nascimento e Data e Hora e data da coleta (opcional).
 - Campo para informar o uso de corticoide nos últimos 15 dias pré-nascimento (opcional).
 - Genitália externa: () masculina, () feminina, () ambígua e/ou hipospádia (opcional).
5. É importante que o laboratório de apoio diagnóstico para exames confirmatórios apresente os resultados da 17-hidroxi progesterona expressos em sua diluição final, para evitar erros de interpretação de resultados (expressos como maior do que...).
6. Parceria com Ambulatório Especializado de Endocrinologia Pediátrica, com agenda disponível para consulta imediata e viabilizar a dispensação imediata dos medicamentos necessários.
7. Parceria com Rede Complementar para garantir serviços parceiros de atendimento de urgência e UTI neonatal.

8. A equipe multidisciplinar ideal para o atendimento destes pacientes deve prever: endocrinologista pediátrico, cirurgião com experiência em genitoplastia, psicologia, assistência social e orientação genética.
9. O setor técnico-operacional deve estar capacitado para garantir os melhores indicadores de acompanhamento das ações operacionais e dos cuidados necessários, decorrentes do protocolo, a serem compartilhados com as redes de atenção primária e secundária no SUS.
10. Serviços que estão iniciando a triagem para HAC precisam fazer um estudo piloto que seja representativo da população local para estabelecimento dos seus valores de corte, de acordo com a metodologia utilizada.



Referências

- AZZIZ, R.; DEWAILLY, D.; OWERBACH, D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 78, n. 4, p. 810–815, 1994.
- BACHEGA, T. A. et al. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 52, n. 5, p. 601–607, 2000.
- BONFIG, W. et al. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 92, n. 5, p. 1635–1639, 2007.
- CALDATO, M. C.; FERNANDES, V. T.; KATER, C. E. One-year clinical evaluation of single morning dose prednisolone therapy for 21-hydroxylase deficiency. **Arq. Bras. Endocrinol Metabol.**, [S.l.], v. 48, n. 5, p. 705-712, 2004.
- CLAYTON, P. E. et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. **Hormone Research**, Basel, v. 58, n. 4, p. 188–195, 2002.
- COSTA-SANTOS, M. et al. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 89, n. 1, p. 49–60, 2004.



ELNECAVE, R. H. et al. Bone mineral density in girls with classical congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, London, v. 21, n. 12, p. 1155–1162, 2008.

GATELAIS, F. et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. **Pediatric Research**, Basel, v. 56, n. 5, p. 701–705, 2004.

GOMES, L. G.; MENDONÇA, B. B.; BACHEGA, T. A. S. S. Hiperplasia Adrenal Congênita. In: GRAF, Hans; CLAPAUCH, Ruth; LYRA, Ruy (Eds.). **Proendócrino**. Porto Alegre: Artmed Panamericana Editora, 2011. p. 113–140.

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. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 87, n. 9, p. 4048–4053, 2002.

LABARTA, J. I. et al. Childhood-onset congenital adrenal hyperplasia: long-term outcome and optimization of therapy. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, London, v. 17, p. 411–422, 2004. Suppl. 3

MERKE, D. P.; BORNSTEIN, S. R. Congenital adrenal hyperplasia. **Lancet**, London, v. 365, n. 9477, p. 2125–2136, 2005.

_____ et al. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 136, n. 4, p. 320–334, 2002.

MEYER-BAHLBURG, H. F. et al. The recalled childhood gender questionnaire-revised: a psychometric analysis in a sample of women with congenital adrenal hyperplasia. **Journal of Sex Research**, New York, v. 43, n. 4, p. 364–367, 2006.

MUTHUSAMY, K. et al. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 95, n. 9, p. 4161–4172, 2010.

OLGEMÖLLER, B. et al. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 88, n. 12, p. 5790–5794, 2003.

PANG, S. et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 55, n. 3, p. 413–420, 1982.

PANG, S. Y.; CLARK, A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. **Journal of Medical Screening**, [S.l.], v. 2, p. 105–139, 1993.

RASAT, R.; ESPINER, E. A.; ABBOTT, G. D. Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens. **The New Zealand Medical Journal**, New Zealand, v. 108, n. 1005, p. 311–314, 1995.

SCHNAIDER-REZEK, G. S. et al. Metabolic evaluation of young women with congenital adrenal hyperplasia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 8, p. 646–652, 2011.

SILVEIRA, E. L. et al. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred: an Estimate based on public neonatal screening program in the state of Goiás. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, London, v. 21, n. 5, p. 455–460, 2008.

SIRCILI, M. H. et al. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. **Clinics**, São Paulo, v. 61, n. 3, p. 209–214, 2006.

SPEISER, P. W. Prenatal and neonatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. **Hormone Research**, Basel, Suíça, v. 68, n. 5, p. 90-92, 2007.

SPEISER, P. W. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J. Clin. Endocrinol Metab.**, [S.l.], v. 95, n. 9, p. 4133-4160, 2010.

_____; WHITE, P. C. Congenital adrenal hyperplasia. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 349, n. 8, p. 776–788, 2003.

THERRELL Jr., B. L. et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. **Pediatrics**, Springfield, v. 101, n. 4, p. 583–590, 1998.

VAN DER KAMP, H. J. 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. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 90, n. 7, p. 3904–3907, 2005.

VARNESSE, T. S.; ALLEN, D. B.; HOFFMAN, G. L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 147, n. 4, p. 493–498, 2005.



POLÍTICA NACIONAL DE SANGUE E HEMODERIVADOS | 

Programa Nacional de **Triagem Neonatal**

DISQUE SAÚDE
136
Ouvidoria Geral do SUS
www.saude.gov.br

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs

UFMG

NUPAD
FACULDADE DE MEDICINA
UFMG



Ministério da Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PÁTRIA EDUCADORA