

# EFEITOS DO TRATAMENTO DA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA NO DESENVOLVIMENTO DE CRIANÇAS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Repositório de TCC da FALOG 2025: 1-18

KAROLINNE DE FÁTIMA MENDES PERPÉTUO  
MARINALDA MENDES DE ARAÚJO  
ALICE DA CUNHA MORALES ALVARES  
ANDRÉA PECCE BENTO

## RESUMO

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) se refere a um conjunto de enfermidades que se expressam pela produção excessiva de esteróides pela córtex adrenal, sendo que principal causa da HAC é, na grande maioria dos casos, por conta da presença de uma deficiência na enzima 21-hidroxilase, essa deficiência se manifesta por conta de mutações no gene CYP21A2. A falha da 21-hidroxilase desencadeia um desequilíbrio hormonal bastante significativo, comprometendo a produção de cortisol e aldosterona enquanto ao mesmo tempo ocorre um acúmulo de precursores que são desviados para a síntese de andrógenos, resultando em níveis anormalmente elevados desses hormônios. A redução dos níveis de cortisol, causado pelo comprometimento da deficiência da 21-hidroxilase, auxilia na redução do feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causando uma superestimulação e elevando a produção do hormônio adrenocorticotrófico (hormônio que estimula a glândula adrenal a produzir cortisol). A alta concentração deste hormônio, junto com o acúmulo de esteróides antes do bloqueio da 21-hidroxilase, estimula a produção de mais andrógenos pelas glândulas suprarrenais. O tratamento tradicional da HAC geralmente envolve a administração contínua de glicocorticóides e, frequentemente, a adição de mineralocorticóides. No entanto, para controlar efetivamente a produção de andrógenos adrenais, são necessárias doses maiores que as habituais de glicocorticóides, o que pode resultar nos mais diversos efeitos adversos. Partindo do ponto que os aspectos físicos, hormonais, cognitivos, sociais e psicológicos são essenciais para o desenvolvimento infantil, é visto que o excesso de andrógenos e o uso prolongado de glicocorticóides podem afetar esses fatores refletindo negativamente no crescimento, maturação óssea, puberdade e até o emocional da criança. Diante de toda informação já reconhecida o tratamento da HAC continua a enfrentar o desafio constante para tentar evitar a superdosagem, que podem levar a diversos efeitos prejudiciais, além do subtratamento, que também aumenta o risco de virilização e aceleração do amadurecimento esquelético nas crianças, resultando em uma estatura reduzida ao atingirem a vida adulta. Assim, o objetivo do artigo se concentra em analisar os impactos do tratamento da HAC no desenvolvimento infantil para ajudar a direcionar práticas clínicas mais seguras, alertar os familiares sobre possíveis consequências e vencer os obstáculos ligados à terapia.

**Descritores:** Hiperplasia Adrenal Congênita; Tratamento; Desenvolvimento em crianças.

## ABSTRACT


Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) refers to a group of diseases characterized by the excessive production of steroids by the adrenal cortex. The main cause of CAH, in the vast majority of cases, is a deficiency in the 21-hydroxylase enzyme, manifested by mutations in the CYP21A2 gene. The failure of 21-hydroxylase triggers a significant hormonal imbalance, compromising the production of cortisol and aldosterone while simultaneously leading to an accumulation of precursors that are diverted to androgen synthesis, resulting in abnormally high levels of these hormones. The reduction in cortisol levels, caused by the 21-hydroxylase deficiency, helps reduce negative feedback in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, causing overstimulation and increasing the production of adrenocorticotrophic hormone (the hormone that stimulates the

adrenal gland to produce cortisol). The high concentration of this hormone, along with the accumulation of steroids before



the blockade of 21-hydroxylase, stimulates the production of more androgens by the adrenal glands. Traditional treatment of CAH usually involves the continuous administration of glucocorticoids and, frequently, the addition of mineralocorticoids. However, to effectively control adrenal androgen production, higher than usual doses of glucocorticoids are required, which can result in a variety of adverse effects. Given that physical, hormonal, cognitive, social, and psychological aspects are essential for child development, it is clear that excess androgens and prolonged use of glucocorticoids can negatively affect these factors, impacting growth, bone maturation, puberty, and even the child's emotional well-being. Given all the information already recognized, the treatment of CAH continues to face the constant challenge of avoiding overdose, which can lead to various harmful effects, as well as undertreatment, which also increases the risk of virilization and accelerated skeletal maturation in children, resulting in reduced stature in adulthood. Thus, the objective of this article is to analyze the impacts of CAH treatment on child development to help guide safer clinical practices, alert families to possible consequences, and overcome obstacles related to therapy.

**Descriptors:** Congenital Adrenal Hyperplasia; Treatment; Development in children.



## INTRODUÇÃO

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é uma série de enfermidades que se expressam pela produção excessiva de esteróides pela córtex adrenal.<sup>1,2</sup> É descrito nas literaturas que a incidência da HAC na sua forma clássica é por volta de 1 a cada 10 ou 20 mil nascimentos, com variações na etnia e regiões geográficas onde os estudos foram feitos, o que pode demonstrar uma dificuldade na real precisão da incidência.<sup>1,2</sup> Já na sua forma grave, perdedora de sal, onde o diagnóstico ainda no período neonatal é fundamental, a incidência pode chegar a variar de 1: 7.500 a 1: 10.000 nascidos vivos, segundo o ministério da saúde.<sup>1,2,3</sup>

No Brasil, a triagem neonatal para HAC é realizada através de um exame oferecido no Sistema de Saúde (SUS) para toda a população através do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) e o diagnóstico é feito por meio das amostras de sangue coletadas entre o terceiro e quinto dia de vida, com a dosagem quantitativa da 17 alfa hidroxiprogesterona (17-OHP).<sup>2,3</sup>

A principal causa da Hiperplasia Adrenal Congênita é, na grande maioria dos casos, por conta de uma deficiência na enzima 21-hidroxilase, sendo essa falha enzimática o resultado de mutações no gene CYP21A2. No entanto, embora seja a mais comum, essa não é a única causa possível. Outras deficiências enzimáticas também podem levar à HAC, como as das enzimas 11 $\beta$ -hidroxilase e 3 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase, entre outras menos frequentes.<sup>4,5</sup>

Do ponto de vista fisiopatológico, a ausência da 21-hidroxilase desencadeia um significativo desequilíbrio hormonal, comprometendo a produção de cortisol e aldosterona enquanto ocorre um acúmulo de precursores que são desviados para a síntese de andrógenos, resultando em níveis anormalmente elevados desses hormônios.<sup>4,5</sup>

A redução dos níveis de cortisol, causado pelo comprometimento da ausência da 21-hidroxilase, auxilia na redução do feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causando superestimulação e elevando a produção do hormônio adrenocorticotrófico (hormônio que estimula a glândula adrenal a produzir cortisol).<sup>4,5</sup> A alta concentração deste hormônio, junto com o acúmulo de esteróides brutos antes de bloquear a 21-hidroxilase, estimula a produção de mais andrógenos pelas glândulas suprar-renais.<sup>4,5,6</sup>

Segunda a classificação clínica a HAC pode ser dividida em forma clássica (esta subdividida

em forma virilizante (VS) ou perdedora de sal (PS)) e a não clássica (NC) que apresenta sintomas mais leves. Saber diferenciar entre as manifestações clínicas é essencial, pois influencia o tipo, a intensidade e a duração do tratamento, bem como o impacto no desenvolvimento da criança.<sup>4,6</sup>

O tratamento tradicional da HAC envolve a administração contínua de glicocorticóides e, frequentemente, a adição de mineralocorticóides.<sup>2,7,8</sup> No entanto, para controlar efetivamente a produção de andrógenos adrenais, são necessárias doses maiores que as habituais de glicocorticóides, o que pode resultar em efeitos adversos.<sup>2,7,8</sup> Novos tipos de tratamento estão sendo estudados e demonstram avanços terapêuticos como o uso de hidrocortisona de liberação prolongada e o monitoramento hormonal na saliva, com o objetivo de reduzir os efeitos adversos e melhorar controle metabólico.<sup>2,7,8</sup> Além disso, o manejo adequado da HAC requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo endocrinologistas pediátricos, farmacêuticos, nutricionistas e psicólogos.<sup>2,7,8</sup>

Partindo do ponto que os aspectos físicos, hormonais, cognitivos, sociais e psicológicos são essenciais para o desenvolvimento infantil, é visto que o excesso de andrógenos e o uso prolongado de glicocorticóides podem afetar esses fatores refletindo negativamente no crescimento, maturação óssea, puberdade e até o emocional da criança.<sup>1</sup> Sendo assim, o tratamento da HAC enfrenta o desafio constante para evitar a superdosagem, que podem levar a diversos efeitos prejudiciais, além do subtratamento, que também aumenta o risco de virilização e aceleração do amadurecimento esquelético nas crianças, resultando em uma estatura adulta reduzida. Além disso, é importante destacar que tanto a superdosagem quanto a subdosagem também podem acabar impactando a função reprodutiva.<sup>2,8,9</sup>

Sabe-se que a administração ininterrupta de glicocorticóides pode causar vários efeitos adversos, incluindo hipertensão arterial, resultante da retenção de sódio e do aumento da reatividade vascular, perda de colágeno e tecido conjuntivo, diminuição do processo de cicatrização de feridas, além da formação de estromas.<sup>10,11,12</sup> e além da catarata, o uso contínuo de glicocorticóides sistêmicos pode levar ao glaucoma.<sup>11,12</sup> Isso acontece por causa da diminuição do fluxo de humor aquoso e do acúmulo de glicosaminoglicanos na malha trabecular.<sup>11,12</sup> Ademais, a utilização de glicocorticóides no tratamento de várias enfermidades sistêmicas durante a infância e adolescência é um fator conhecido por diminuir a velocidade de crescimento (GH), podendo resultar em perda de altura permanente se usado de forma contínua.<sup>13,14</sup>

Assim, é importante examinar os impactos do tratamento da HAC no crescimento infantil para direcionar práticas clínicas mais seguras, alertar os familiares sobre possíveis consequências e reconhecer os obstáculos ligados à terapia.<sup>15,16</sup> Diante de tudo que foi exposto, se torna fundamental entender de que forma o tratamento interfere no desenvolvimento das crianças acometidas, permitindo aprimorar protocolos terapêuticos, reduzir riscos a longo prazo e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.<sup>17,18,19</sup>

Este trabalho tem como objetivo geral avaliar os efeitos do tratamento da hiperplasia adrenal congênita no crescimento e desenvolvimento de crianças, com destaque para os impactos endócrinos, metabólicos e psicossociais consequentes do uso crônico com glicocorticoides. Analisar os efeitos é fundamental para orientar práticas clínicas mais seguras, informar familiares sobre possíveis efeitos e identificar desafios associados ao tratamento.

## MÉTODO

O presente artigo se trata de uma revisão integrativa de literatura que tem como base a análise de artigos sobre o efeitos do tratamento da hiperplasia adrenal congênita no crescimento e desenvolvimento de crianças. A pergunta norteadora deste estudo foi: “Quais os efeitos adversos do uso crônico de corticosteroides e mineralocorticoides no desenvolvimento e na qualidade de vida de crianças com Hiperplasia Adrenal Congênita?”, sendo a estrutura do PICO: P (Paciente/Problema): Crianças com Hiperplasia Adrenal Congênita; I (Intervenção): Uso crônico de corticosteroides e mineralocorticoides; C (Comparação): Sem comparação específica; O (Desfecho): Efeitos no desenvolvimento e na qualidade de vida.

A elaboração dos strings de busca se deu por ordem hierárquica, utilizando descritores controlados, palavras-chaves em inglês e português combinados com operadores booleanos, foram usados ainda variações de termos, sinônimos e palavras equivalentes para ampliar as buscas e deixá-la mais sensíveis. Foram utilizados as bases de dados como o Scielo, PubMed e LILACS.

Na base de dados PubMed a estratégia de busca usada foi **"((((Adrenal hyperplasia) OR (congenital adrenal hyperplasia)) AND (treatment)) OR (management)) AND (children)) AND (development)."** Utilizando os filtros: in the last 10 years, Free full text, Systematic Review, English, Portuguese, Humans, Female, Male, Child: birth-18 years. Foram encontrados 384 artigos e a busca ocorreu no período de setembro a outubro de 2025.

Na base de dados Scielo a estratégia utilizada foi **"("hiperplasia adrenal congênita" OR "congenital adrenal hyperplasia" OR "CAH") AND ("criança" OR "crianças" OR "pediátrico" OR "infantil" OR "adolescente" OR "child" OR "children" OR "pediatric" OR "adolescent") AND ("tratamento" OR "terapia" OR "tratamento farmacológico" OR "pharmacologic treatment" OR "therapy" OR "drug therapy") AND ("efeitos" OR "resultados" OR "impacto" OR "effect" OR "outcome")"**. Utilizando os filtros: Coleções: Brasil, Idioma: Português e Inglês e áreas temáticas: Ciências da saúde, sendo encontrados 8 artigos no total.

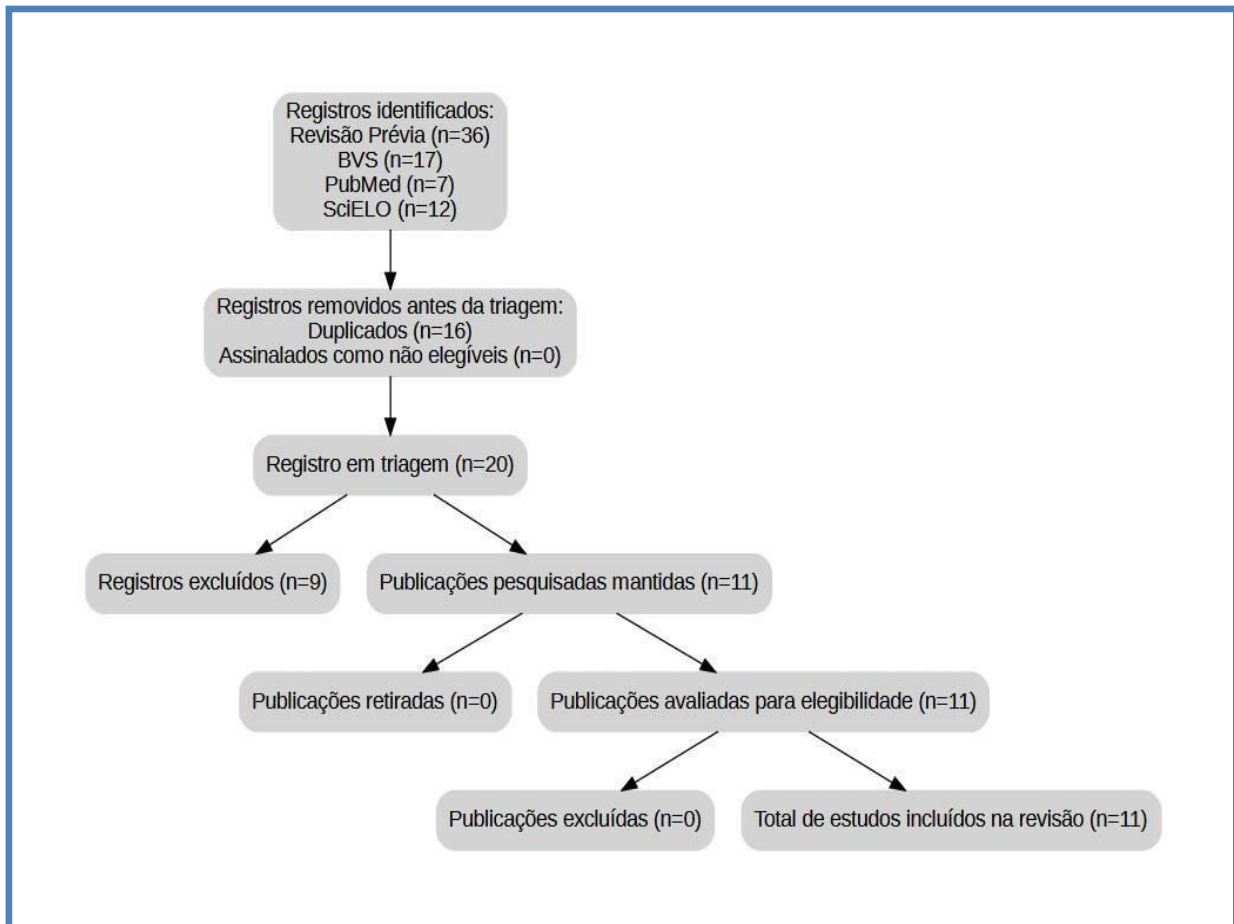
No LILACS foi utilizada a busca: **"("hiperplasia adrenal congênita" OR "congenital adrenal hyperplasia" OR "CAH") AND ("criança" OR "pediátrico" OR "infantil" OR "adolescente" OR "child" OR "children" OR "pediatric") AND ("tratamento" OR "terapia" OR "tratamento farmacológico" OR "pharmacologic treatment" OR "therapy" OR "drug therapy")** com os filtros: período 2015-2025, nos idiomas inglês e português, sendo encontrados 33 artigos.

Os artigos foram selecionados obedecendo os critérios de inclusão e exclusão, os critérios de inclusão definidos para esta pesquisa consistiram em publicações que falassem sobre os efeitos dos

medicamentos utilizados no tratamento da hiperplasia adrenal congênita em crianças, contendo as palavras-chave anteriormente mencionadas, e sendo limitado a artigos publicados nos últimos dez anos. Foram excluídos da análise artigos que não focassem primariamente no objetivo do estudo, bem como publicações que incluíssem relatos de casos, resumos, cartas ao editor, editoriais, comentários e aqueles que não estivessem disponíveis para consulta na íntegra, resultando em 10 artigos selecionados para análise. A Tabela 1 apresenta os principais detalhes dos artigos que compuseram o escopo da pesquisa.

## RESULTADOS

**Figura 1** - Fluxograma Prisma das seleções de estudos



**Quadro 1** – Dados obtidos após a busca nas bases de dados.

Referência	Objetivo do estudo	Metodologia	Principais resultados	Conclusão/relevância
Barra (2022)	Descrever o diagnóstico e manejo clínico da deficiência da 21-hidroxilase (D-21OH), no contexto atual de inclusão da doença nos	Revisão integrativa.	Desafio no tratamento da HAC é a manutenção do	Panorama atualizado (diagnóstico, genética, tratamento) da D-21OH em

	programas de triagem neonatal, bem como características genéticas, fisiopatológicas e manifestações na infância e adolescência.		equilíbrio da terapia.	crianças e adolescentes.
Merke (2021)	Investigação se a hidrocortisona de liberação modificada (MR-HC), que imita a secreção fisiológica de cortisol, poderia melhorar o controle da doença.	Estudo randomizado.	Indicou avanços terapêuticos que podem reduzir efeitos adversos associados ao tratamento convencional.	Foi observado que o MR-HC melhorou o controle bioquímico da doença em adultos, com redução da dose de esteroides ao longo do tempo e benefícios relatados pelos pacientes.
Telles-Silveira (2009)	Compreender significados e pensamentos de um grupo de pais, pacientes e médicos sobre a hiperplasia adrenal congênita (HAC) e analisar angústias, dúvidas e ansiedades.	Metodologia qualitativa.	Demonstrou que as angústias dos pais relacionam-se à indefinição sexual ao nascimento e dos pacientes, a angústia maior relaciona-se ao sentimento de solidão ao lidar com a doença e seu tratamento.	Foi concluído que há uma dificuldade de comunicação e a passividade dos familiares/pacientes e pode prejudicar o tratamento.
Silva (2023)	Analisar os principais sintomas e medidas preventivas para o diagnóstico da hiperplasia suprarrenal congênita.	Revisão integrativa.	Foi demonstrado que a HAC apresenta manifestações clínicas variadas e muitas vezes inespecíficas, o que acaba dificultando o reconhecimento precoce da doença e exige maior atenção dos profissionais de saúde para evitar atrasos diagnósticos e complicações graves.	Constatou-se que a implementação de estratégias de triagem neonatal, a conscientização e educação pública, bem como o acesso adequado a exames laboratoriais, são essenciais para a identificação precoce e tratamento da HAC.
Mendonça (2024)	Observar os impactos dos desreguladores endócrinos no desenvolvimento puberal.	Revisão integrativa.	Identificou que os desreguladores endócrinos podem ter impacto relevante sobre a saúde adrenal, contribuindo para o desenvolvimento ou agravamento de doenças como a hiperplasia adrenal congênita e outras patologias adrenais.	Urge a necessidade de aprofundar pesquisas sobre a influência dos desreguladores endócrinos no sistema adrenocortical.

Troger (2022)	Objetivo de analisar o impacto do crescimento durante a adrenação na altura final de pacientes com hiperplasia adrenal congênita clássica tratados adequadamente.	Estudo retrospectivo.	Foi visto que crianças com forma clássica da HAC apresentaram altura final prevista similar às que não apresentaram esse avanço, sugerindo que a maturação óssea acelerada durante a fase de adrenação sozinha não deve ser usada como marcador clínico isolado de controle metabólico.	O estudo conclui que a aceleração da idade óssea durante a adrenação não compromete necessariamente a altura final de crianças com HAC clássica por deficiência de 21-hidroxilase e os achados mostram que o avanço ósseo nessa fase não deve ser interpretado isoladamente como sinal de mau controle metabólico,
Lin-Su (2005)	O objetivo foi investigar se a terapia combinada de hormônio do crescimento (GH) com análogos de LHRH (LHRHa) melhora a altura adulta final em crianças com HAC por deficiência de 21-hidroxilase.	Estudo clínico.	Foi visto que a combinação de GH com um análogo de LHRH em pacientes com HAC melhorou significativamente a estatura final.	O uso combinado de GH + LHRHa é eficaz para aumentar a estatura adulta final em pacientes com HAC.
Lin-Su (2011)	O objetivo foi examinar se o GH, isoladamente ou em combinação com um análogo do LHRH (LHRHa), melhorava a estatura final na idade adulta em pacientes com hiperplasia adrenal congênita (HAC).	Estudo prospectivo não randomizado.	Os Homens atingiram uma altura adulta final significativamente maior ( $172,0 \pm 4,8$ cm) do que a altura inicialmente prevista ( $162,8 \pm 7,7$ cm) ( $P < 0,00001$ ). As mulheres também atingiram uma altura adulta final significativamente maior ( $162,2 \pm 5,3$ cm) do que a inicialmente prevista ( $151,7 \pm 5,2$ cm) ( $P < 0,0000001$ ).	Resultados indicaram que o GH, isoladamente ou em combinação com o LHRHa, melhora a estatura final na idade adulta em pacientes com hiperplasia adrenal congênita (HAC).
Kervezee (2025)	Objetivo foi caracterizar a variação diária na concentração de cortisol salivar ao longo do	Revisão sistemática seguida de metanálise de dados individuais.	Foi identificado que o pico matinal de secreção de cortisol emerge gradualmente desde o nascimento, estabelecendo uma proporção estável entre os níveis matutinos e vespertinos a partir	Se concluiu que o ritmo natural do cortisol se forma nos primeiros meses de vida, destacando por que o tratamento com glicocorticoides em crianças com HAC

	primeiro ano de vida.		dos 6 aos 9 meses de idade. Isso pode ter implicações para a terapia de reposição de hidrocortisona em bebês com insuficiência adrenal congênita.	deve considerar a maturação do eixo HPA para evitar efeitos sobre o desenvolvimento.
Arlt (2025)	Teve como objetivo avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia a longo prazo do MRHC (cápsulas de hidrocortisona de liberação modificada).	Estudo de acompanhamento aberto.	A hidrocortisona de liberação modificada reduziu a dose diária necessária de glicocorticoide e melhorou de forma sustentada o controle hormonal da HAC ao longo de até 48 meses	Se observou que novas formulações de hidrocortisona podem oferecer controle mais estável e com menor exposição ao glicocorticoide.

Fonte: Próprio autor (2025).

## DISCUSSÃO

As análises feitas para este seguinte artigo buscaram investigar, a partir de estudos selecionados, os efeitos do tratamento da Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) no crescimento e no desenvolvimento infantil, sendo o objetivo central promover uma discussão que interligue as principais evidências científicas sobre o tema, com especial atenção à eficácia, às limitações e às implicações clínicas da terapia hormonal utilizada na infância.

Um dos artigos que foram revisados, publicado na Revista Médica de Minas Gerais, dedicou-se a examinar a deficiência de 21-hidroxilase, a forma mais comum de HAC, abordando seus aspectos fisiopatológicos, genéticos e terapêuticos no manejo de pacientes pediátricos.<sup>20</sup> Sendo que este, como anteriormente dito, trata-se de uma doença hereditária de caráter recessivo, que leva à redução na secreção de cortisol e, em muitos casos, de aldosterona. Esse desbalanço hormonal acaba provocando um aumento nos níveis de ACTH e uma produção excessiva de andrógenos adrenais.<sup>20</sup>

O estudo também ressalta a triagem neonatal como uma ferramenta essencial para o diagnóstico precoce dessa doença, o que possibilita o início imediato da reposição hormonal. Essa intervenção rápida é fundamental para evitar crises adrenais agudas e, ao mesmo tempo, reduzir a exposição prolongada a andrógenos em níveis elevados, condição que pode interferir de forma significativa no crescimento e no desenvolvimento final da criança, incluindo aspectos físicos, psicológicos e sociais.<sup>20</sup>

De maneira geral o tratamento da HAC clássica inclui terapia de reposição com glicocorticoides (geralmente se iniciando com o uso da hidrocortisona na infância) e de mineralocorticoides como a fludrocortisona, quando necessário.<sup>21,22</sup> A hidrocortisona, um corticoide, desempenha um papel

fundamental no controle dos níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e andrógenos, enquanto os mineralocorticoides por sua vez ficam responsáveis por basicamente “corrigir” o desequilíbrio hidroeletrólítico que ocorre na HAC em sua forma perdedora de sal. No entanto, atingir esse equilíbrio terapêutico é um problema bastante complexo, conforme é demonstrado em diversos estudos.<sup>21,22</sup>

A dosagem inadequada de glicocorticoides pode levar a um estado de hiperandrogenismo persistente, levando a prejudicar o crescimento e o desenvolvimento e, possivelmente, causar maturação esquelética prematura daquela criança, porém, por outro lado a dosagem excessiva pode inibir o crescimento, causar ganho de peso e o desenvolvimento de hipertensão.<sup>21,22</sup> Portanto, o controle hormonal adequado requer monitoramento rigoroso e individualizado, além de ajustes frequentes, adaptados à idade e ao desenvolvimento da criança.<sup>21,22</sup>

Além dos impactos físicos, o artigo também destaca a importância de múltiplas intervenções para reduzir as desvantagens psicológicas e sociais, particularmente para meninas com genitália atípicas, que são mais vulneráveis ao estigma e à discriminação, o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar é recomendado para garantir não apenas a estabilidade clínica da patologia, mas também para desenvolver o emocional dessas crianças.<sup>20,21,22</sup>

Em resumo, os autores defendem que o principal objetivo no tratamento da hiperplasia adrenal congênita deve ser o duplo controle: evitar tanto o excesso de cortisol decorrente da terapia quanto a produção residual de andrógenos, garantindo assim um equilíbrio hormonal que favoreça o crescimento adequado.<sup>20,21,22</sup>

Os pesquisadores ainda ressaltam que o diagnóstico precoce, aliado a um acompanhamento contínuo ao longo do tempo, constitui fator determinante para que se obtenham os melhores resultados no desenvolvimento global dessas crianças incluindo não apenas aspectos físicos, mas também seu bem-estar psicossocial.<sup>20,22</sup>

A complexidade do tratamento da HAC ainda continua sendo um desafio tanto para as crianças portadoras da doença quanto para a família e os profissionais, sendo necessário que se tenha ali um equilíbrio entre o controle hormonal e o desenvolvimento saudável.<sup>23</sup> Segundo Lima et al. (2023), os ajustes de dosagem devem ser cuidadosamente individualizados, visto que, além dos efeitos físicos, o tratamento adequado também deve ser realizado a fim de prevenir consequências psicológicas, principalmente para mulheres com genitália ambígua, que podem enfrentar dificuldades emocionais e sociais.<sup>23,24</sup>

Portanto, o acompanhamento multidisciplinar desse tratamento, envolvendo endocrinologistas, nutricionistas e psicólogos é crucial não só para promover a estabilidade clínica, mas também para promover o desenvolvimento físico e mental equilibrado dos que são acometidos.<sup>23,24</sup>

Estudos recentes salientam ainda mais que, embora a terapia hormonal seja crucial no tratamento

das consequências HAC ela ainda frequentemente impede os pacientes de atingirem seu potencial máximo de crescimento.<sup>25</sup> Um desses estudos mostrou que pacientes com HAC tradicional apresentaram altura final de aproximadamente -0,4 desvios-padrão abaixo da altura de referência, com a maior perda de altura observada naqueles que apresentaram crescimento esquelético acelerado durante a fase de crescimento entre os oito e nove anos de idade, com isso pode ser demonstrado que o crescimento esquelético precoce influencia a formação óssea normal.<sup>25</sup>

Ademais, um outro estudo realizado com 34 pacientes tratados com hormônio do crescimento (GH) isoladamente ou em combinação com um análogo do hormônio liberador de gonadotrofina GnRH demonstrou que a altura dos pacientes aumentou gradualmente, aproximando-se da meta de altura inicial de seus pais em aproximadamente 10 cm.<sup>9,26</sup>

Porém, foi visto também que embora a terapia com hormônio do crescimento ou com a combinação de GH e GnRH acelere o crescimento e melhore a altura final prevista em comparação com a terapia com glicocorticoides de forma isolada, isso não é garantia que todos os pacientes atingirão a altura prevista.<sup>9,25,26</sup>

Nos últimos anos, o manejo da doença tem evoluído com o surgimento de estratégias terapêuticas mais atualizadas.<sup>27</sup> Para os casos complicados por puberdade precoce, por exemplo, a terapia combinada, que pode incluir hormônio do crescimento (GH), análogos de GnRH e inibidores da aromatase, tem mostrado resultados positivos e animadores e paralelamente a isso, as pesquisas avançam na busca por tratamentos ainda mais precisos. Novas formulações, como a hidrocortisona de liberação controlada e os moduladores do receptor de ACTH, surgem como alternativas promissoras.<sup>26,27,28</sup> O grande atrativo dessas inovações é seu potencial para oferecer um melhor controle hormonal com um perfil de efeitos colaterais reduzido em comparação com as terapias convencionais já existentes.<sup>26,27,28</sup>

Além disso, pesquisas recentes também sugerem que níveis anormais de hormônios na infância podem estar associados a problemas de atenção, alterações de humor e baixo desempenho cognitivo apresentados pelas crianças, destacando a importância do monitoramento psicológico além de efeitos hormonais, isso porque a exposição crônica a altos níveis de andrógenos pode causar aparecimento e o crescimento acelerado de pelos no corpo, coceira, inchaço e aumento da sensibilidade muscular, acnes e entre outros. Isso ressalta a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado.<sup>28</sup>

Diante da análise conjunta dos estudos foi mostrado que os efeitos do tratamento da HAC no crescimento e desenvolvimento infantil são considerados complexos e dependem de vários fatores, como o tipo e a dose de glicocorticoide usado, a idade de início da terapia, a adesão ao tratamento e as condições individuais do paciente, pois o controle hormonal quando feito de forma inadequada, seja por excesso ou falta, pode afetar negativamente o desenvolvimento da criança.<sup>9,20,22</sup>

Por outro lado, os avanços terapêuticos recentes podem ajudar a minimizar esses efeitos especialmente em crianças que possuem risco de chegarem a vida adulta com uma estatura baixa.<sup>27</sup> Por isso, é fundamental que o acompanhamento seja contínuo, individualizado e ajustado às necessidades específicas de cada fase do desenvolvimento.<sup>25,28</sup>

## **LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Essa revisão integrativa apresenta algumas limitações importantes, sendo a maior delas o número de estudos sobre os efeitos do tratamento, ele é limitado pois estudos com crianças muitas vezes não é viável e muitos deles têm amostras pequenas, metodologias diferentes e períodos de acompanhamento curtos. As diferenças entre os estudos em termos de idade, esquemas terapêuticos e critérios diagnósticos também dificultam comparações diretas, por isso, os resultados devem ser interpretados com cuidado e no contexto de cada metodologia analisada.

## **IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA CLÍNICA**

Diante dos resultados encontrados fica claro que é fundamental exista uma prática clínica focada no acompanhamento a longo prazo de crianças com a HAC, para buscar um equilíbrio entre o controle hormonal e a preservação do crescimento. Sendo assim é necessário que a equipe multiprofissional esteja preparada para momentos em que ajustes no tratamento sejam cruciais, ajustes esses conforme a fase de desenvolvimento, considerando riscos como aceleração da idade óssea, baixa estatura final, distúrbios metabólicos e os impactos psicossociais da criança. Entender esses efeitos ocasionados pela terapia ajuda na orientação das famílias, na melhora da adesão ao tratamento e a fundamentar decisões compartilhadas entre os profissionais de saúde. Além disso, as terapias que estão surgindo podem ser avanços importantes no cuidado desses pacientes.

## **SUGESTÕES PARA PESQUISAS FUTURAS**

É recomendado que os próximos estudos possam incluir amostras maiores e que tenha acompanhamento a longo prazo para avaliar melhor os impactos do tratamento no crescimento, desenvolvimento da puberdade e qualidade de vida, sendo também importante investigar estratégias terapêuticas que imitem o ritmo circadiano fisiológico do cortisol e analisar a variabilidade genética que influencia a resposta ao tratamento, para otimizar o manejo clínico. Ademais existe ainda uma necessidade de pesquisas que possam avaliar o impacto psicossocial desde a infância até a adolescência, considerando gênero, escolaridade e aspectos emocionais, para entender melhor como a doença afeta a vida desses pacientes e suas famílias.

## CONCLUSÃO

Diante os estudos analisados foi demonstrado que o tratamento da hiperplasia adrenal congênita, principalmente por deficiência da 21-hidroxilase, exerce um impacto direto e sobre o desenvolvimento infantil e ainda que o uso de glicocorticoides seja indispensável para a manutenção e o controle da produção excessiva de andrógenos, manter o equilíbrio adequado entre supressão hormonal, evitar efeitos adversos e a preservação do crescimento ainda representa o principal desafio da terapia, reforçando a necessidade de monitorização individualizada.

Os estudos revisados alertam para um dilema crucial no manejo da HAC: a fina linha entre a dose terapêutica e a toxicidade. Tanto o excesso quanto a insuficiência de glicocorticoides se mostraram capazes de interferir negativamente no desenvolvimento físico, na maturação óssea e nos parâmetros metabólicos, o que reforça a imprescindibilidade de um acompanhamento rigoroso e absolutamente individualizado.

Felizmente, o horizonte terapêutico não se restringe a esse desafio. Emergem, assim, alternativas como a hidrocortisona de liberação modificada, que promete um controle hormonal mais refinado com uma carga global menor do fármaco, uma perspectiva animadora para mitigar os prejuízos ao crescimento. Para os casos mais complexos, sobretudo naqueles com previsão de baixa estatura, a associação do hormônio do crescimento aos análogos de GnRH também figura como uma estratégia complementar com resultados encorajadores.

Ficou evidente que, como a HAC se manifesta de forma diferente em cada pessoa, é necessária uma abordagem de equipe, focada não só na criança, mas em toda a família. O teste do pezinho é vital para o diagnóstico rápido e para evitar complicações graves, mas ele não dispensa o acompanhamento contínuo e os ajustes no tratamento durante toda a infância e adolescência.

No final a conclusão do trabalho aponta que a HAC é um processo dinâmico e tem que ser vista como tal, achar o equilíbrio entre controlar a doença, garantir um crescimento saudável e assegurar uma boa qualidade de vida só é possível com intervenções mais personalizadas e individualizadas.

Nem todos os respondem da mesma maneira ou possuem as mesmas necessidades e apesar dos avanços que estamos tendo, ainda é preciso existir mais pesquisas para que se desenvolvam tratamentos que consigam imitar com mais precisão o ritmo natural do cortisol no corpo e que minimizem os efeitos de um tratamento prolongado. Entender como a terapia afeta o desenvolvimento infantil não só melhora o cuidado, mas também aponta caminhos para um futuro ainda melhor para essas crianças.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melin J, Parra-Guillen ZP, Michelet R, Troung T, Kloft C, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of hydrocortisone therapy in pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105: 3. e1729-e1740. doi: 10.1210/clinem/dgaa071.
2. D'Oliveira RCC, Galindo MVL, Júnior WMA, Gama HD, Pessoa JEP, Rocha MF de O, et al. Hiperplasia adrenal congênita: avanços diagnósticos e terapêuticos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences.* 2024;6(6):1455– 68. Doi: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p1455-1468>
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS Volume I Série A. Normas e Manuais Técnicos. Secretaria de Atenção à Saúde. 2020. [Internet]. Available from: [www.saude.gov.br/sas](http://www.saude.gov.br/sas).
4. Faria Junior JAD, Sampaio DS, Oliveira LMB, Lago R, Silva CN, Canguçu-Campinho AK, et al. Novas perspectivas no tratamento da hiperplasia adrenal congênita. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas.* 2010; 1;9(3):257. DOI: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v9i3.5168>.
5. Speiser PW, White PC. Medical progress: congenital adrenalhyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349, p.776-788. doi: 10.1056/NEJMra021561.
6. CONSENSUS statement on 21-hydroxylase deficiency from theLawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and TheEuropean Society for Pediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4048-53. doi: 10.1210/jc.2002-020611.
7. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21- hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103 (11): 4043-4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865.
8. NG SM, STEPIEN KM, KRISHAN A. Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 3:CD012517. doi: 10.1002/14651858.CD012517.pub2.
9. LIN-SU K, Harbison MD, Lekarev O, Vogiatzi MG, New MI. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(6): 1710-7. doi: 10.1210/jc.2010-2699.
10. Antonow DR, Monteiro GA, Araujo M do C dos S. Glicocorticoides: uma meta-análise. 2016; 8(1):51-68. DOI: <https://doi.org/10.37777/918>.
11. Da Câmara FA, Melo HHMA, de Moura JTS, dos Santos MC, Ramos TM, Santos ACA. Correlação do uso de glicocorticoides com manifestações adversas neuropsíquicas e metabólicas / Correlation of the use of glicocorticoids with neuropsychic and metabolic side effects. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2021; 4(1):1811-28. Doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-148>.
12. Pereira ALC, Bolzani FCB, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2007;35(1): 35-50.
13. Martinelli CE Jr, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. *Arq Bras Endocrinol Metab* 52. 2008. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000500002>.

14. Martinelli CE jr, Palhares HMC. Tratamento com hrGH da baixa estatura induzida pelo uso crônico de glicocorticóide em crianças. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000500013>.
15. Tonetto-Fernandes VF, Barbosa FAC, Kater CE. Hiperplasia adrenal congênita. *Arq Bras Endocrinol Metab* 53. 2009. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000900008>.
16. Matos AA, Tomain AE, Barros ACF, Alves LM, Elizeu MLW. HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA: AVALIAÇÃO DERMATOLÓGICA E TRATAMENTO CLÍNICO. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE.* 2023. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v9i9.11212>.
17. PODGÓRSKI R, Aebisher D, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(1):25-33. doi:10.18388/abp.2017\_2343.
18. MALLAPPA A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(6):337-352. doi:10.1038/s41574-022-00655-w.
19. Barra CB, Silva IN. Management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children and adolescents: review. *Revista Médica de Minas Gerais.* 2022;32. DOI: <https://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.2022e32209>
20. Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac de la Perriere A, Lindén Hirschberg A, Juul A, et al. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021 Apr 23;106(5):e2063–77. doi: 10.1210/clinem/dgab051.
21. Telles-Silveira M, Tonetto-Fernandes VF, Schiller P, Kater CE. Hiperplasia adrenal congênita: estudo qualitativo sobre doença e tratamento, dúvidas, angústias e relacionamentos (parte I). *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2009; 53(9):1112–24. Doi:<https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000900008>.
22. Lima JLS de, Morais SKM, Grassioli LG, Neto HAC, Carneiro VMN. HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA: SINTOMAS E SEUS DESAFIOS. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences.* 2023;5(5):4199–210. <https://doi.org/10.36557/26748169.2023v5n5p4199-4210>.
23. Mendonça KRC de, André Luiz Cardoso, Silva RQ da. Influência dos desreguladores endócrinos no desenvolvimento puberal: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review.* 2024;7(5):e72880. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n5-189>.
24. Troger T, Sommer G, Lang-Muritano M, et al. Characteristics of Growth in Children With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency During Adrenarche and Beyond. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):e487-e499. doi:10.1210/clinem/dgab701
25. Lin-Su K, Vogiatzi MG, Marshall I, Harbison MD, Macapagal MC, Betensky B, Tansil S, New MI. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3318-25. Doi: 10.1210/jc.2004-2128.
26. Lin-Su K, Harbison MD, Lekarev O, Vogiatzi MG, New MI. Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone.

- J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(6):1710-7. doi: 10.1210/jc.2010-2699.
27. Kervezee L, Romijn M, van de Weijer KNG, Chen BSJ, Burchell GL, Tollenaar MS, et al. Development of 24-Hour Rhythms in Cortisol Secretion Across Infancy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2025;110(2):e515–24. Doi: [10.1210/clinem/dgae590](https://doi.org/10.1210/clinem/dgae590)
28. Arlt W, Brac de la Perrière A, Hirschberg AL, Merke DP, Newell-Price JDC, Prete A, et al. Long-term outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia treated with hydrocortisone modified-release hard capsules. *European Journal of Endocrinology*. 2025;193(1):76–84. doi: 10.1093/ejendo/lvaf130.
-