

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Atualizações sobre a Hiperplasia Congénita da Suprarrenal

Mariana Soares Madeira Pinto

M

2025



Atualizações sobre a Hiperplasia Congénita da Suprarrenal

Dissertação da candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Artigo de Revisão Bibliográfica

Estudante: Mariana Soares Madeira Pinto

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. Up201906467.

Endereço eletrónico: marianaspinto26@gmail.com

Orientadora: Doutora Teresa Maria da Silva Borges Gonçalves Ferreira

Docente externa do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS). Assistente Graduada de Pediatria, Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Centro Materno-Infantil do Norte, Unidade Local de Saúde de Santo António.

Coorientadora: Professora Doutora Esmeralda Emília Gomes Martins

Professora Catedrática Convidada no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS). Assistente Graduada de Pediatria, Coordenadora do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, Serviço de Pediatria, Centro Materno-Infantil do Norte, Unidade Local de Saúde de Santo António.

Assinatura do Estudante

Mariana Pinto

Assinatura do Orientador

Teresa Dantas

Assinatura do Coorientador

Esmeralda
Dantas

Dedicatória

Este é o marco do fim de 6 anos transformadores e desafiantes, em que me descobri enquanto profissional que desejo ser no futuro e, acima de tudo, enquanto pessoa. Ficam as memórias, aprendizagens e o sentimento de dever cumprido e surge uma enorme vontade de continuar a crescer no mundo da Medicina.

Aos meus pilares, pais e Margarida, porque me mostraram que há sempre um caminho para atingirmos os nossos objetivos e por serem os maiores apoiantes dos meus sonhos. À minha restante família por todo o carinho e apoio ao longo deste percurso.

Ao Diogo, que é um apoio incansável e que me ensinou a ultrapassar os desafios sempre com um sorriso.

Aos amigos que são uma presença constante em todas as etapas da vida. Às “meninas”, que são família e sinónimo de alegria e segurança. Aos meus amigos do Porto e de sempre, que fazem sempre questão de realçar o orgulho que sentem pelas minhas conquistas e que me ensinaram que crescer é bonito.

E, por fim, aos amigos que o ICBAS me proporcionou, que me acolheram, me fizeram sentir do Porto “casa” e tornaram estes 6 anos muito felizes.

Agradecimentos

À Doutora Teresa Borges, estou grata pela sugestão do tema e por toda a dedicação, disponibilidade e competência, que tornaram possível esta dissertação.

À Doutora Esmeralda Martins pelo acompanhamento e rigor demonstrados ao longo deste trabalho.

Resumo

A Hiperplasia Congénita da Suprarrenal (HCSR) é uma patologia endócrina autossómica recessiva que pode ser diagnosticada em qualquer faixa etária. Esta doença caracteriza-se por dois défices hormonais, o défice de glicocorticoides e de mineralocorticoides, e excesso de androgénios.

A nível clínico, a HCSR assume um espectro variável de apresentações, desde formas assintomáticas cujo diagnóstico só é obtido a partir do estudo analítico e genético em contexto de investigação na pré-conceção ou de rastreios neonatais; até formas sintomáticas com quadros graves e ameaçadores de vida, como insuficiência adrenal, ou quadros de virilização de indivíduos do sexo feminino.

Existe um crescimento contínuo de estudos sobre a HCSR e as suas etiologias genéticas, com o objetivo de identificar uma relação genótipo-fenótipo e consequentemente prever o fenótipo e antever a gravidade da doença.

O tratamento desta patologia é complexo, uma vez que se baseia na corticoterapia com o intuito de repor os défices em questão e, simultaneamente, reduzir os androgénios em excesso. Esta modalidade terapêutica tem sido associada a dificuldades que se prendem com a otimização da dose, o equilíbrio entre o sub e sobretratamento e também e, não menos importante, as complicações cardiometabólicas e ósseas inerentes. Paralelamente, face à disrupção hormonal associada a esta patologia, têm surgido vários desafios do foro mental e sexual, cognitivo, da fertilidade, do período gestacional e do impacto na mãe e feto. Perante todos estes desafios tem decorrido muita investigação com o intuito de identificar novas abordagens terapêuticas, de apoio à conceção e ao processo da gravidez, de acompanhamento psicológico e noutras áreas importantes, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida destes doentes.

Esta revisão bibliográfica tem por objetivo recolher as evidências mais recentes disponíveis sobre os vários tópicos da HCSR para transmitir o que já está a ser feito e o que se equaciona para o futuro desta doença.

Abstract

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive endocrine disorder that can be diagnosed in any age group. This disease is characterized by two hormonal deficits, the deficit of glucocorticoids and mineralocorticoids, and an excess of androgens.

At a clinical level, CAH takes on a variable spectrum of presentations, from asymptomatic forms whose diagnosis is only obtained from analytical and genetic study in the context of preconception research or neonatal screening; to symptomatic forms with serious and life-threatening conditions, such as adrenal insufficiency, or virilization in females.

There is a continuous growth of studies into CAH and its genetic etiologies, with the aim of identifying a genotype-phenotype relationship and consequently predicting the phenotype and severity of the disease.

The treatment of this condition is complex, as it is based on corticotherapy with the aim of restoring the deficits in question and, simultaneously, reducing excess androgens. This therapeutic modality has been associated with difficulties relating to dose optimization, the balance between under-treatment and over-treatment and, not least, the inherent

cardiometabolic and bone complications. At the same time, given the hormonal disruption associated with this pathology, there have been several mental and sexual, cognitive, fertility and gestational challenges, as well as the impact on mother and fetus. Faced with all these challenges, a great deal of research has been carried out in order to identify new therapeutic approaches, support for conception and the pregnancy process, psychological support and other important areas, with the aim of improving the quality of life of these patients.

This literature review aims to collect the latest available evidence on the various topics of HAC to convey what is already being done and what is envisaged for the future of this disease.

Palavras-chave: Hiperplasia Congénita da Suprarrenal; *CYP12A2*; genética; Insuficiência Adrenal; Ambiguidade Genital; Virilização; Corticoterapia; Infertilidade; Procriação Medicamente Assistida.

Lista de Abreviaturas

A4- Androstenediona
ACAT1- Acetil-CoA Acetiltransferase 1
ACTH- Hormona Adrenocorticotrófica/ Corticotrofina
AMH- Hormona Anti-Mülleriana
ARA- Antagonistas dos Recetores da Aldosterona
BCC- Bloqueadores dos Canais de Cálcio
C-Clássica
CfDNA- DNA de células fetais livres
CRF- Recetores da Corticotrofina
CRH- Hormona Libertadora de Corticotrofina
DOC- 11-Deoxicorticosterona
DHEA- Desidroepiandrosterona
DM- Diabetes *Mellitus*
DMO- Densidade Mineral Óssea
ELISA- *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*
FIV- Fertilização In Vitro
FSH- Hormona Foliculoestimulante
GnRH- Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
HC- Hidrocortisona
HCSR- Hiperplasia Congénita da Suprarrenal
HHA- Hipotálamo- Hipófise- Adrenal
HHG- Hipotálamo- Hipófise-Gónada
HLA- *Human Leukocyte Antigen*
HTA- Hipertensão Arterial
IAP- Insuficiência Adrenal Primária
IECA- Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
IMC- Índice de Massa Corporal
LH- Hormona Luteinizante
MCR- Recetor da Melanocortina
NADPH- Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina Reduzido
NC- Não Clássica
NGS- *Next-generation Sequencing*
NIH- National Institute of Health
PCR-Proteína C Reativa
POR- P450-oxidoreductase
PNRN- Programa Nacional de Rastreio Precoce
SDM- Shared Decision-Making
SNP- *Single Nucleotide Polymorphism*
SOP- Síndrome do Ovário Poliquístico
StAR- *Steroidogenic Acute Regulatory Protein*
TART- *Testicular Adrenal Rest Tumors*
VPP- Valor Preditivo Positivo
11OH- 11 β -hidroxilase
17OH- 17 α -hidroxilase
17OHP- 17-hidroxiprogesterona
21OH- 21-hidroxilase
3 β HSD2- 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2

Índice

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Resumo	iii
Abstract.....	iii
Lista de Abreviaturas.....	v
Lista de Figuras	viii
1. Introdução.....	1
2. Métodos.....	2
3. Fisiologia da Suprarrenal.....	3
4. Epidemiologia	4
5. Etiologias.....	4
5.1. Deficiência da 21-hidroxilase.....	4
5.2. Deficiência da 11- β -hidroxilase.....	7
5.3. Deficiência da 17 α -hidroxilase/ 17,20-liase.....	7
5.4. Deficiência da P450-oxidoreductase.....	8
5.5. Deficiência da 3 β -hidroxisteroide.....	9
5.6. Deficiência da StAR ou Forma Lipoide da HCSR.....	9
6. Relação Genótipo-Fenótipo	10
7. Diagnóstico	10
8. Rastreio Neonatal/ Diagnóstico Precoce	11
9. Diagnóstico Pré-Natal.....	12
10. Controlo da doença	13
11.1. Corticoterapia	14
11.2. Novos tratamentos	15
11.2.1. Novas formas de administração da hidrocortisona	15
11.2.2. Antagonistas dos recetores da corticotrofina tipo 1 (CRF1)	16
11.2.3. Anticorpos monoclonais contra ACTH e antagonistas MCR2	17
11.2.4. Inibidores da Aromatase	17
11.2.5. Tratamento antiandrogénico	18
11.2.6. Terapia génica	19
11.2.7. Terapia celular.....	20
11.2.8. Outras terapêuticas.....	20
11.3. Adrenalectomia.....	21

11.4.	Cirurgia genital	21
12.	Tratamento Pré-Natal	22
13.	Complicações da HCSR	22
13.1.	Complicações Cardiometabólicas	22
13.2.	Complicações na saúde óssea.....	23
13.3.	Complicações imunológicas e inflamatórias.....	24
13.4.	Crise adrenal	24
13.5.	Tumores	24
13.6.	Perturbações da Saúde Mental e Sexualidade	25
13.7.	Perturbações cognitivas e neurológicas na HCSR.....	27
13.8.	Insuficiência adrenomedular	27
14.	Fertilidade.....	27
14.1.	Aconselhamento genético em casais com HCSR	29
15.	Gravidez	29
16.	Transição do acompanhamento na HCSR.....	31
17.	Conclusão.....	31
18.	Anexos.....	32
19.	Bibliografia.....	34

Lista de Figuras

Figura 1- Eixo Renina- Angiotensina-Aldosterona	32
Figura 2- Esteroidogénese na Suprarrenal.....	32
Figura 3- Escala de Prader.....	33

1. Introdução

A Hiperplasia Congénita da Suprarrenal (HCSR) é uma das doenças hereditárias mais prevalentes, é de transmissão autossómica recessiva e afeta ambos os sexos. Pode-se manifestar logo no período neonatal ou ao longo da vida, na infância, adolescência ou idade adulta, sendo fundamental um acompanhamento multidisciplinar destes doentes. Tem impacto a vários níveis- físico, reprodutivo e psicológico.

Esta patologia apresenta-se de diferentes formas consoante o grau de atividade da enzima afetada. As formas clássicas (HCSR-C), as mais graves, que podem cursar com crise adrenal, quando a atividade enzimática é praticamente nula, ou com virilização dos genitais externos no sexo feminino. As formas não clássicas (HCSR-NC), manifestam-se mais tardiamente e de forma mais ligeira, devido a uma maior atividade enzimática.

São vários os desafios relacionados com a HCSR. Começando com o diagnóstico, este pode ser feito ainda no período pré-natal a partir de estudos invasivos associados a riscos materno-fetais, logo ao nascimento ou ainda ao longo da vida do doente através da clínica e de estudos laboratoriais. Em alguns casos, o diagnóstico só é feito depois de surgirem crises adrenais, que são graves e potencialmente fatais. Além disso, a HCSR é subdiagnosticada, uma vez que pode ser confundida com outras patologias que se caracterizam por distúrbios hormonais.

Relativamente ao tratamento, a principal problemática é este ainda continuar centrado na corticoterapia, com o objetivo de repor os níveis normais das hormonas adrenais (cortisol e aldosterona) e, simultaneamente, suprimir a produção excessiva de androgénios adrenais. Sabemos também que os corticoides a longo prazo estão associados a efeitos adversos potencialmente graves a nível cardiometabólico, ósseo e imunológico. Aquando de um diagnóstico pré-natal de HCSR, o tratamento é começado ainda na gravidez, com dexametasona *in útero*, o que levanta a questão dos malefícios desta terapêutica enquanto ainda se está a dar o desenvolvimento de vários sistemas, como o Sistema Nervoso Central (SNC). Como tal, têm sido investigadas novas abordagens desde formas mais fisiológicas de administrar glicocorticoides até à terapia génica e celular. Convém ainda destacar um dilema ético associado a esta patologia, que é a idade ideal para realização da cirurgia em casos de ambiguidade genital, uma vez que cada vez mais se apoia o facto de a cirurgia ser adiada até o doente conseguir participar na decisão.

Por último, destacam-se ainda os desafios da infertilidade nos dois sexos. No sexo feminino, a infertilidade está presente nos casos de hiperandrogenismo, de procedimentos cirúrgicos realizados devido à ambiguidade genital e também resultado de vários fatores psicossociais, visto que se tem observado uma diminuição do desejo sexual e de engravidar nas mulheres com HCSR. Já nos homens, podem surgir tumores testiculares resultantes do mau controlo da doença e que podem levar à disfunção testicular e, consequentemente, à infertilidade. Algumas destas questões levam à necessidade de técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA).

O objetivo desta revisão bibliográfica é reunir as evidências mais atuais sobre esta patologia em diferentes áreas: novas variantes genéticas encontradas e a influência na correlação genótipo-fenótipo, atualizações no diagnóstico e rastreio neonatal, novas abordagens para permitir a fertilidade destes indivíduos e o recurso a técnicas de PMA, a corticoterapia e novas terapêuticas que não se relacionem com o uso de corticoides e ainda todo o acompanhamento no período pré-natal da mãe e do feto.

2. Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a Hiperplasia Congênita da Suprarrenal, baseada numa pesquisa no PubMed, Web of Science e SCOPUS de artigos completos sobre a Hiperplasia Congênita da Suprarrenal utilizando as seguintes palavras-chave e as suas combinações: “Hiperplasia Congênita da Suprarrenal”, “CYP12A2”, “21-hidroxilase”, “11 β -hidroxilase”, “genética”, “Ambiguidade Genital”, “Corticoterapia”, “novos tratamentos”, “Infertilidade”, “Procriação Medicamente Assistida”, “gravidez”.

A pesquisa foi limitada a artigos publicados entre 2015 e 2025, disponíveis na sua íntegra apenas em inglês. (n=2370). A literatura inclui estudos retrospectivos, revisões narrativas e sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos, realizados em diversos países. Foram excluídos artigos que não se enquadravam no tema, sem resumo disponível ou sem acesso ao texto completo.

Os estudos foram selecionados inicialmente com base nos seus títulos e resumos, e posteriormente analisados na sua íntegra para identificar os mais relevantes para explorar este tema. Adicionalmente, foram incluídos artigos pertinentes encontrados nas referências bibliográficas dos artigos selecionados (n=4). Esta abordagem permitiu a inclusão de artigos publicados antes do período estabelecido. No final, foram lidos e considerados na revisão final da literatura 61 artigos.

3. Fisiologia da Suprarrenal

A suprarrenal é uma glândula de extrema importância no organismo humano, inclusive no período fetal, responsável pela produção de hormonas necessárias a diferentes processos endocrinometabólicos e com papel no sistema imunológico, cardiovascular e neurológico. Além disso, esta glândula assume o papel central da resposta do nosso organismo a situações de stress agudo ou crónico^[1].

A suprarrenal divide-se em duas partes funcional e histologicamente diferentes: o córtex e a medula. No córtex existem 3 zonas, cada uma com a função de produção de hormonas distintas: zona glomerulosa, fasciculata e reticularis, que produzem, respetivamente, mineralocorticoides (aldosterona), glicocorticoides (cortisol) e precursores de androgénios (Desidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona (A4)). A região medular da suprarrenal é responsável pela produção das catecolaminas (noradrenalina, adrenalina) responsáveis pela atividade do Sistema Nervoso Simpático.

O cortisol é uma das hormonas mais importantes para o ser humano, que se eleva quando o corpo se encontra em situações de stress, quer fisiológico ou patológico. Simultaneamente, tem também atividade anti-inflamatória, de imunorregulação e função no metabolismo dos carboidratos e gorduras^[2].

A aldosterona é uma hormona imprescindível para o equilíbrio hidroeletrólítico e regulação da pressão arterial, uma vez que, ao ser estimulada pela angiotensina II e hipercaliémia, atua nos túbulos contornados distais, levando à retenção de sódio, o que consequentemente retém água no organismo, e, ao mesmo tempo, promove a excreção renal de potássio.

Por fim, os precursores de androgénios produzidos pela suprarrenal vão ser convertidos nas hormonas sexuais (estrogénio e testosterona), que são indispensáveis para a diferenciação sexual ainda durante o desenvolvimento fetal e para o desenvolvimento sexual durante a puberdade. Vários estudos apontam também para a importância neuroprotetora destes androgénios no SNC^[3].

É ainda importante destacar o papel do eixo hipotálamo- hipófise- adrenal (HHA), em que o hipotálamo ao produzir CRH (hormona libertadora de corticotrofina) estimula a hipófise a secretar ACTH (hormona adrenocorticotrófica ou corticotrofina) que por sua vez atua na suprarrenal e induz a produção de cortisol. O cortisol exerce um feedback negativo na hipófise e assim, quando os níveis de cortisol estão elevados, a produção de ACTH diminui^[4]. Ao contrário do cortisol, a produção da aldosterona é regulada pelo eixo renina- angiotensina- aldosterona (RAA), representado pela Figura 1^[5].

Com base na Figura 2, todas as hormonas adrenais têm um precursor comum, o colesterol. Na suprarrenal, é a partir da enzima StAR (*Steroidogenic Acute Regulatory Protein*) que o colesterol é englobado na mitocôndria. Por sua vez, a *CYP11A1* é responsável pela clivagem do colesterol em pregnenolona (também um precursor comum das várias vias), sendo depois esta convertida em progesterona pela ação da 3 β -hidroxisteroide desidrogenase tipo 2 (3 β HSD2). A aldosterona é produzida a partir da progesterona por ação da 21-hidroxilase (21OH), 11 β -hidroxilase (11OH) e aldosterona sintetase, com formação de metabolitos prévios, a 11-deoxicorticosterona (DOC) e corticosterona. Por outro lado, na zona fasciculata, através das enzimas 3 β HSD2, 17 α -hidroxilase (17OH), 21OH e 11OH, produz-se cortisol a partir dos diferentes precursores adrenais. Por último, a 17-hidroxipregnenolona dá origem à DHEA a partir da 17OH/17,20-liase e uma parte da DHEA é convertida em androstenediona e a outra em

testosterona. Estas duas últimas hormonas podem ser convertidas em estrogénios noutros tecidos pela atividade da aromatase^[6].

A produção fisiológica de androgénios de origem adrenal ocorre predominantemente através de três vias metabólicas distintas: a via clássica- com a produção de DHEA e A4; a via 11-oxigenada a partir da androstenediona; e ainda a via alternativa ou *backdoor* de produção de dihidrotestosterona (DHT), esta última geralmente ativa apenas durante o desenvolvimento fetal (Figura 2)^{[6], [7]}.

Deste modo, uma mutação que interfere com a atividade de qualquer uma destas enzimas altera a síntese normal das hormonas adrenais, dando origem a diferentes patologias, como a HCSR.

4. Epidemiologia

A HCSR é uma das doenças autossómicas recessivas mais comuns na idade pediátrica^[8]. A deficiência da 21OH é a forma mais comum desta patologia, responsável por mais de 90% dos casos, tendo a forma clássica (C) uma incidência entre 1:10000 e 1:15000 na população em geral; já na forma não clássica (NC), mais frequente, a incidência varia entre 1:200 e 1:1.000, com uma prevalência mais elevada na população caucasiana e em algumas etnias, nomeadamente Judeus Ashkenazi^[9]. Em Portugal, apesar de não existirem números concretos, estima-se que o número de casos de HCSR-NC é muito elevado, sendo esta patologia subdiagnosticada^[10].

A forma de deficiência da 11 β -hidroxilase é a 2ª mais prevalente, sendo responsável por cerca de 0,2-8% dos casos^[11]. Tem uma prevalência estimada de 1:100000 a 1:200000 na população e observando-se um elevado número de casos no Médio Oriente^{[6], [8]}.

As outras formas de HCSR são raras, sendo a deficiência de 17 α -hidroxilase/17,20-liase responsável por cerca de 1% dos casos descritos e comum em países como o Brasil^[12]. As formas Lipoide e a derivada da deficiência de POR (P450-oxidorreductase) são mais prevalentes no Japão e na Coreia. A deficiência de 3 β HSD2, que é a forma mais rara (<0,5% de todos os casos de HCSR), tem uma prevalência ao nascimento <1/1000000^{[6], [8]}.

5. Etiologias

A causa mais comum de HCSR é a deficiência de 21OH (21OHD), pelo que, a maioria da informação descrita sobre esta patologia está associada a esta etiologia. No entanto, já foram descobertas outras etiologias: deficiência da 11 β -hidroxilase (11OHD), 17 α -hidroxilase/17,20-liase (17OHD); P450-oxidorreductase (POR); 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (3 β HSD2D); e deficiência da StAR^[11].

5.1. Deficiência da 21-hidroxilase

A 21-hidroxilase é uma enzima codificada pelo gene *CYP21A2*, localizado dentro do HLA (*Human Leukocyte Antigen*) classe III no braço curto do cromossoma 6. Assim, uma mutação neste gene leva a uma perda de atividade da 21OH, existindo uma acumulação de substratos a montante do passo catalisado por esta enzima (como a progesterona e 17-hidroxiprogesterona (17OHP)), que seguem a via dos androgénios, com uma acumulação excessiva dos mesmos, havendo, por outro lado, um défice de cortisol e aldosterona^[4].

A HCSR por 21OHD é classificada em 2 formas: a forma clássica e a forma não clássica, sendo que a primeira pode apresentar-se como dois fenótipos distintos, a forma perdedora de sal e a virilizante simples. Estes 3 fenótipos são resultantes do grau de atividade da 21OH: inferior a 1-2% está associada à forma mais grave, a “perdedora de sal”; entre 2-7% que corresponde à forma virilizante, com virilização dos órgãos genitais no sexo feminino, mas praticamente assintomática no masculino. A forma HCSR- NC está associada a uma atividade mais elevada, 20-60%, com manifestações que surgem normalmente na adolescência ou idade adulta e é por isso também designada de “forma tardia”^{[10], [13]}.

O fenótipo “perdedor de sal” é a forma mais grave desta doença, uma vez que, para além do hiperandrogenismo, se traduz por uma ausência praticamente total de cortisol e aldosterona, o que faz com que a primeira manifestação da doença possa ocorrer ainda no período neonatal com insuficiência adrenal, que pode ser fatal se não for diagnosticada e tratada atempadamente. Estes episódios de insuficiência adrenal podem repetir-se ao longo da vida, sobretudo em situações de stress, como febre, doença, cirurgia^[4]. A falta de aldosterona leva a hiponatremia e hipercaliémia, que se manifestam por náuseas, vômitos, letargia, alterações do estado da consciência e fraqueza muscular. Numa forma mais grave, os recém-nascidos podem apresentar choque hipovolémico nas primeiras semanas de vida, devido à pouca retenção de água^[3].

Na forma virilizante, os níveis de aldosterona são normais, o cortisol está reduzido, sendo o principal problema o hiperandrogenismo. Nos embriões do sexo feminino, entre a 6ª e 12ª semanas de gestação, os níveis elevados de testosterona e DHT induzem o desenvolvimento dos genitais externos masculinos, mas os ductos de Müller permanecem. Assim, estes embriões têm um desenvolvimento normal dos ovários, trompas uterinas e útero; contudo o desenvolvimento dos genitais externos não ocorre de acordo com o género atribuído, levando à virilização, que pode ser avaliada pela escala de Prader, representada na Figura 3^{[14], [15]}.

Durante o período gestacional, um embrião 46,XX exposto precocemente a níveis elevados de androgénios, particularmente no primeiro trimestre da gestação, tem inicialmente a formação do seio urogenital (estrutura onde a uretra e a vagina abrem num único canal comum), o qual persiste. Posteriormente ocorre hipertrofia do clitóris, que por vezes pode ser confundido com um micropénis ou hipospádia, e fusão e hipertrofia dos lábios vulvares, conferindo uma morfologia semelhante a uma bolsa escrotal^[14]. Consequentemente, ao nascimento, pode ser difícil a atribuição de um sexo ao recém-nascido devido à presença de genitais ambíguos sendo necessário, nestas situações, proceder a uma avaliação clínica, hormonal e genética detalhada^[16].

O hiperandrogenismo também leva a uma aceleração do crescimento e da idade óssea com encerramento precoce das cartilagens de crescimento, condicionando uma baixa estatura na idade adulta.

A forma não clássica apresenta-se habitualmente com níveis de cortisol e aldosterona normais, mas com androgénios elevados. Decorrente destes androgénios elevados podem surgir: pubarca precoce, com uma incidência entre 55-92%; oligomenorreia/ amenorreia primária, em aproximadamente em metade das meninas^[9]; acne e hirsutismo, alopecia frontal/temporal e ausência de desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários nas meninas^{[14], [17]}.

No sexo masculino, o diagnóstico é mais difícil de fazer, principalmente das formas virilizante e NC, uma vez que os genitais externos não apresentam alterações^[18].

Por fim, a descida dos valores de cortisol, elimina o feedback negativo e como tal, aumenta a produção hipofisária de ACTH. Assim, o estímulo constante da ACTH nas células do córtex da suprarrenal leva à hiperplasia e hipertrofia desta glândula. Tem sido descrito que a hipersecreção da ACTH e a consequente elevação marcada dos níveis de 17OHP, reativa a via *backdoor* dos androgénios, por norma só ativa durante o período fetal, o que favorece ainda mais o hiperandrogenismo^[7].

Atualmente, o gene *CYP21A2* ainda é muito estudado. Este gene tem um pseudogene, o *CYP21A1P*, que não é funcional, e a sequência de ambos é muito idêntica- 98% de exões e 96% de intrões idênticos.

Sendo a HCSR uma doença autossômica recessiva, os dois alelos têm de estar mutados para que se dê a doença. Se o indivíduo tiver apenas um alelo mutado é considerado um portador com risco de transmissão de doença para a descendência, pelo que nestes casos será adequado realizar um estudo genético.

As mutações do *CYP21A2* são bastante comuns durante a meiose e pensa-se que 90-95% destas devem-se à recombinação entre partes deste gene e do seu pseudogene. A maioria das mutações são adquiridas por microconversão, isto é, o *CYP21A1P* transfere pequenos segmentos mutados para o *CYP21A2*, que prejudicam a sua atividade.

Os restantes 5-10% dos casos de mutações do *CYP21A2* derivam de deleções ou duplicações do gene ou formação de genes quiméricos. Relativamente às duplicações, em algumas populações foram identificadas duas cópias de *CYP21A2* e uma de *CYP21A1P*, o que faz com que possam existir mais mutações no gene da 21-hidroxilase. Esta descoberta permitiu explicar porque é que em alguns casos não se verifica uma correlação genótipo-fenótipo e destacou a importância da contagem do número de cópias do gene quando se faz um estudo pré-natal para avaliar o risco da doença, sobretudo em indivíduos em que se deteta a mutação p.Q318X^[19]. Por outro lado, um outro erro que pode acontecer na meiose é a formação de genes quiméricos *CYP21A1P/CYP21A2*, em que o gene funcional *CYP21A2* funde-se com partes mutadas do pseudogene, formando um gene não funcionante. Há 9 genes quiméricos descritos e que foram divididos em clássicos e atenuados tendo em conta se a junção dos dois genes se dá atrás ou à frente da mutação IVS2-13A/C>G do pseudogene. Sete desses genes já estão relacionados com o fenótipo de perda de sal, enquanto os dois restantes estão associados a um fenótipo mais ligeiro^[20].

Por último, aproximadamente 1% das mutações no *CYP21A2* são mutações de novo que reduzem a atividade enzimática.

Já foram identificadas mais de 233 variantes deste gene associadas a diferentes quadros da HCSR, como por exemplo: deleções ou microconversão na região promotora do gene *CYP21A2*, impossibilitando a transcrição deste gene; substituição p.(Ile173Asn) no exão 4 ou três variantes patogénicas no exão 6, todas elas associadas a formas mais graves da HCSR; a mutação nonsense p.(Gln319*) que introduz um codão STOP prematuro com paragem precoce da tradução; a substituição missense p.(Arg357Trp) no exão 8, que afeta a estrutura e função da 21OH^{[10], [13]}.

5.2. Deficiência da 11-β-hidroxilase

A 11β-hidroxilase é codificada pelo gene *CYP11B1*, localizado no braço longo do cromossoma 8, que neste caso vai estar mutado, levando a uma perda da atividade desta enzima. Este quadro cursa com a ausência de produção de cortisol e aldosterona e uma sobreprodução dos substratos prévios (DOC, progesterona, 17-hidroxiprogesterona e 11-deoxicortisol). Apesar do déficit de aldosterona, o efeito mineralocorticoide mantém-se devido à DOC, levando a hipertensão e hipocaliemia e a uma supressão da renina e aldosterona, não sendo expectável crises de insuficiência adrenal com perda de sal. Contudo, em eventos de stress, essas crises podem ocorrer devido ao colapso vascular associado. O outro impacto desta mutação é ao nível da via dos androgénios, que se mantém funcionalmente normal, que por consequência leva a um hiperandrogenismo^{[11], [21]}.

Os principais marcadores de diagnóstico são a elevação do 11-deoxicortisol e da DOC. Se após vários testes de estimulação com ACTH, os valores do 11-deoxicortisol permanecerem muito elevados, deverá ser feito o estudo genético do gene *CYP11B1* para confirmar o diagnóstico.

A 11OHD pode apresentar-se sob duas formas distintas a clássica e não clássica, sendo a primeira um diagnosticada ao nascimento devido às alterações nos genitais dos doentes 46,XX fruto do hiperandrogenismo; e em contrapartida, a forma NC é diagnosticada numa idade mais avançada, em que os doentes podem apresentar pubarca precoce, hirsutismo, oligomenorreia e uma maturação óssea anormalmente acelerada^[11].

5.3. Deficiência da 17α-hidroxilase/ 17,20-liase

As enzimas 17OH e 17,20-liase são codificadas pelo mesmo gene, o *CYP17A1*. A mutação deste gene pode resultar em duas variantes distintas: a deficiência combinada de 17α-hidroxilase/17,20-liase (17OHD) e a deficiência isolada de 17,20-liase, sendo a forma combinada a mais frequente. Esta forma ainda se distingue consoante a atividade enzimática residual, sendo considerada grave quando a atividade é inferior a 1%^[12].

Já foram descobertas mais de 100 variantes patogénicas que afetam o *CYP17A1*, como mutações pontuais, deleções e duplicações^{[12], [22]}.

Este genótipo resulta num déficit de produção de 17OHP, cortisol, DHEA, estrogénios/ testosterona e outros androgénios, mantendo-se apenas preservada a via da síntese da aldosterona, o que leva a uma acumulação de DOC e corticosterona. Derivado do déficit de cortisol, seria de esperar um número elevado de crises adrenais, todavia a corticosterona é uma molécula com função glicocorticoide, o que faz com que esse efeito esteja mantido^{[11], [12]}.

Consequentemente, num quadro mais grave, a 17OHD só se manifesta clinicamente na adolescência, com os indivíduos de cariótipo 46,XX e 46,XY a apresentarem ambos genitais externos femininos e atraso pubertário resultante do déficit de androgénios. Por sua vez, numa forma parcial da doença, os indivíduos 46,XY podem apresentar genitália ambígua ou hipospádia grave. Um dos principais problemas desta mutação é que à maioria dos doentes é-lhes atribuído o género feminino à nascença e, mesmo após a identificação de um cariótipo 46,XY, alguns doentes com um déficit significativo de androgénios podem continuar a ser considerados do sexo feminino^[11].

Apesar dos doentes 46,XY apresentarem genitais externos femininos, os seus testículos são funcionais, apenas não migraram para a bolsa escrotal, porque esta não se formou

(criptorquidia); e produzem a Hormona Anti-Mülleriana (AMH), o que promove a regressão do útero e anexos uterinos^{[12], [22]}.

Relativamente aos doentes 46,XX, apesar do fenótipo feminino normal, os ovários são não funcionantes e, portanto, não produzem estrogénios durante a puberdade, com consequentemente amenorreia primária, ausência de desenvolvimento mamário e outros caracteres sexuais secundários, num quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico. Nesta forma de HCSR, também é comum as doentes do sexo feminino apresentarem quistos ováricos de grandes dimensões e dolorosos, devido à perda do mecanismo de feedback negativo do eixo HHG e aos elevados níveis de progesterona produzida a nível adrenal^{[11], [12], [21]}.

Além disso, estes doentes também podem apresentar hipertensão refratária ao tratamento médico e hipocaliémia, que pode provocar quadros de arritmias e convulsões, devido aos níveis elevados da aldosterona. Contudo, na altura do diagnóstico, cerca de 10-15% destes doentes estão normotensos e com valores normais do potássio.

Por último, já foi descrita uma forma mais rara e menos severa da HCSR que é a deficiência isolada da 17,20-liase, que provoca apenas uma falha na síntese dos androgénios, com produção normal de cortisol e aldosterona.

5.4. Deficiência da P450-oxidoreductase

A P450-oxidoreductase (POR) é uma proteína que transfere os eletrões do NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina) para 50 enzimas citocromo P450 no retículo endoplasmático para que funcionem normalmente e nas quais se incluem o *CYP17A1*, *CYP21A2*, *CYP19A1* e *CYP3A4* responsável pelo metabolismo de vários fármacos e tóxicos no fígado. Assim, apesar de reduzida, a atividade desta proteína tem de existir e uma atividade nula não é compatível com a vida^[23].

Podem existir diferentes variantes patogénicas nos alelos do gene POR, cada uma com uma influência distinta sobre as atividades da POR, o que torna a apresentação clínica desta etiologia bastante heterogénea^[21]. A deficiência da P450-oxidoreductase (PORD) pode distinguir-se em clássica e não clássica (mais grave e mais ligeira, respetivamente) e a funcionalidade das enzimas 17OH, 21OH e aromatase está comprometida, o que consequentemente leva a distúrbios do desenvolvimento sexual, da puberdade, irregularidades menstruais, infertilidade e insuficiência adrenal em situações de stress^{[21], [23]}.

As crianças do sexo masculino nascem com genitália pouco desenvolvida devido à insuficiência de andrógenos e doentes do sexo feminino com a mesma condição podem apresentar sinais de virilização, mesmo que mais moderados. Este paradoxo pode ser explicado pela deficiência da enzima aromatase, responsável por converter androgénios em estrogénios, que, juntamente com uma produção aumentada de 17-hidroxipregnenolona nas adrenais, formam DHT por uma via alternativa, independente da A4 e da testosterona. Este desvio produz androgénios capazes de atravessar a placenta em quantidade suficiente para causar virilização nas meninas, mas não o suficiente nos meninos ainda *in útero*. Após o nascimento, esta via alternativa fecha-se e, como tal, a virilização do sexo feminino não se mantém no período pós-natal^[23].

Outros quadros que podem fazer suspeitar de PORD é uma virilização da mulher grávida (aparecimento de acne, hirsutismo, alterações masculinas da voz), que desaparece algumas semanas após o parto; e ainda, o desenvolvimento de síndromes dismórficas, como a síndrome

de Antley-Bixler, com malformações ósseas, como sinostoses, atresia das coanas nasais e encurtamento do fêmur, por vezes não compatíveis com a vida^[23].

5.5. Deficiência da 3 β -hidroxisteroide

A 3 β HSD é uma enzima que é codificada por 2 genes- *HSD3B1* e *HSD3B2*- o que leva à existência de 2 isoenzimas: a tipo 1 (3 β HSD1) expressa no fígado, placenta e outros tecidos periféricos e a tipo 2 (3 β HSD2) expressa na suprarrenal e nas gónadas. Até à data, ainda não foram descritas mutações do gene *HSD3B1* no ser humano, uma vez que é essencial para a produção de progesterona pela placenta numa fase precoce da gestação e assim, a sua deficiência é incompatível com a vida^[11].

Já foram descritas mais de 40 mutações associadas à deficiência da 3 β HSD2^[24]. Na HCSR, há interrupção da produção de todo o tipo de hormonas, provocando défices de glicocorticoides, mineralocorticoides e androgénios. Analiticamente, observam-se níveis elevados de pregnenolona, 17OH-pregnenolona e DHEA, com produção reduzida de cortisol e aldosterona na suprarrenal e um aumento da razão 17OH-pregnenolona/cortisol, sendo que valores superiores a 0,4 permitem o diagnóstico. Alguma quantidade de DHEA é convertida em testosterona, originando, de forma controversa, níveis elevados de testosterona no sexo feminino e baixos no sexo masculino. Assim, nesta forma de HCSR, a ambiguidade genital e problemas na puberdade surgem nos dois sexos^{[11], [21], [24]}.

O defeito da 3 β HSD2 não se dá apenas na suprarrenal, mas também nas gónadas, o que contribui ainda mais para problemas de desenvolvimento pubertário e infertilidade para ambos os sexos.

Tal como outras formas de HCSR, a deficiência da 3 β HSD2 apresenta um espectro de apresentação que varia entre quadros mais graves e ligeiros, consoante a atividade enzimática^[11].

5.6. Deficiência da StAR ou Forma Lipoide da HCSR

Esta é a forma mais grave da HCSR, uma vez que causa um desequilíbrio global na fisiologia da suprarrenal. Com a mutação da StAR, não há a entrada de colesterol para as mitocôndrias levando à não formação da pregnenolona, o primeiro substrato necessário para a síntese de qualquer uma das hormonas adrenais^[25]. Assim, a consequente secreção aumentada de ACTH devido à falta de cortisol e acumulação de ésteres de colesterol não metabolizados pelas mitocôndrias, provoca uma toxicidade para as células adrenais e uma disfunção progressiva das mesmas, daí ser também denominada de forma Lipoide da HCSR^[11].

A descrição de casos de doentes com esta forma de HCSR ainda é reduzida na literatura, contudo o conhecimento atual refere que a principal variante patogénica encontrada nestes doentes é a c.65-2A>G em ambos os alelos^[26].

Esta etiologia apresenta duas formas: a clássica e a não clássica, sendo que por vezes, doentes com as mesmas variantes alélicas apresentam quadros com diferentes gravidades clínicas, pelo que as duas formas são difíceis de distinguir^[25].

Resultado de todos os défices encontrados, logo no período neonatal os recém-nascidos podem apresentar crises de insuficiência adrenal e hipoglicemia e ambos os sexos apresentam infantilismo sexual e falência pubertária^[25]. Os indivíduos 46,XX podem ter algum desenvolvimento mamário e aparecimento de ciclos menstruais na adolescência, mas

eventualmente ao longo do tempo, acabam por apresentar falência ovárica prematura^[21]. Na forma NC, a atividade da StAR, apesar de reduzida, ainda é suficiente para permitir a produção de androgénios e o déficit de cortisol foi o único observado (estima-se uma atividade entre 20-25%)^[11]. Consequentemente, os quadros clínicos observados são mais ligeiros e existe o desenvolvimento correto dos genitais externos masculinos dos indivíduos 46,XY e eventual fertilidade^[21].

6. Relação Genótipo-Fenótipo

Fruto das várias evidências científicas atuais, sabe-se que cerca de 65-70% dos doentes com HCSR são heterozigóticos compostos, ou seja, possuem mutações diferentes nos dois alelos variantes (do mesmo gene), cada uma herdada de diferentes progenitores. No caso desta patologia, o alelo menos grave em termos de expressão de doença é que dá origem ao fenótipo, ou seja, o quadro apresentado pelo doente vai ser sempre o mais ligeiro tendo em conta as mutações dos alelos.

Como mais de 90% dos casos de HCSR se devem à 21OHD, desenvolveram-se várias investigações com o intuito de correlacionar as mutações do gene *CYP21A2* com uma determinada atividade enzimática^{[3], [13]}. Assim, idealmente, com esta relação genótipo-fenótipo, consegue-se uma previsão do quadro clínico que se irá desenvolver. No entanto, são várias as evidências que mostram que esta correlação não é absoluta e como tal, atualmente considera-se que a HCSR corresponde a um espectro de fenótipos, desde os indivíduos assintomáticos até aos quadros ameaçadores^{[4], [13]}.

Verificou-se uma relação entre genótipo e fenótipo forte nos casos em que a função residual da 21-hidroxilase é extremamente reduzida, mas, por outro lado, existe uma heterogeneidade fenotípica mais pronunciada nos genótipos menos graves, sobretudo na forma virilizante da HCSR. Esta variabilidade de quadros clínicos tem sido explicada pela interação com diferentes *backgrounds* genéticos, refletindo a complexidade multifatorial dos fenótipos na HCSR^{[3], [8], [10], [16]}.

Um estudo português de R. Santos-Silva *et al.* também estudou a relação genótipo- fenótipo, onde a taxa de correlação foi de 92,4%.^[10] Este estudo determinou a variante patogénica mais comum em cada um dos 3 fenótipos possíveis da HCSR: a forma perdedora de sal apresentou uma maior prevalência da c.293-13A/C>G, na forma virilizante destacou-se a mutação p.(Ile173Asn) e, por sua vez, na forma não clássica, a variante p.(Val282Leu)^{[10], [11]}.

7. Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na clínica, sendo muito importante a execução do exame físico completo, com inclusão da avaliação genital, e em alterações dos níveis de várias hormonas adrenais.

Referir em particular, o caso da HCSR por 21OHD em que é usado o doseamento dos níveis de 17OHP, que deve ser feito basalmente e após o teste de estimulação com ACTH e no sexo feminino devem ser medidos na fase folicular do ciclo ovárico após a menarca: valores basais de 17OHP > 10 ng/mL permitem realizar o diagnóstico de HCSR e valores < a 2 ng/mL excluem.

Quando os níveis se encontram entre 2-10 ng/mL, deve-se realizar o teste de estimulação com ACTH e se, posteriormente, a 17OHP for superior a 10 ng/mL, confirma-se o diagnóstico^[14].

Em alguns casos, o diagnóstico de HCSR é obtido a partir do estudo genético a um caso índice numa família ou após descoberta de um incidentaloma adrenal num exame imagiológico^{[27], [28]}.

Devido ao menor conhecimento da HCSR, existe ainda um subdiagnóstico, em particular das formas NC, devido à não valorização de manifestações como acne, hirsutismo e irregularidades menstruais, que se confundem com a Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP)^{[9], [17], [29]}.

Em qualquer etiologia da HCSR, os estudos analíticos por vezes apresentam algumas limitações dos resultados e o diagnóstico pode apenas ser conseguido a partir do estudo do gene específico^{[8], [13]}. Para esse estudo genético pode-se recorrer a técnicas como PCR (Polymerase Chain Reaction) e MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), que permitem ampliar e avaliar o número de cópias do material genético^[20].

8. Rastreio Neonatal/ Diagnóstico Precoce

A introdução do rastreio neonatal da HCSR foi um dos avanços mais importantes, conseguindo-se assim uma redução significativa da mortalidade infantil associada sobretudo às formas perdedoras de sal. Já no século XX, de acordo com S. Pang *et al.*, observou-se uma melhoria significativa nas taxas de sobrevivência associadas à HCSR nos países em que foi implementado o rastreio neonatal da doença^[30]. Além disso, permite a correta atribuição do sexo em recém-nascidos com virilização ou ambiguidade genital, evitando erros que podem ter graves repercussões psicológicas e sociais. Estima-se que este rastreio já foi implementado em pelo menos 49 países a nível mundial, no entanto tem de se destacar a falta de acessibilidade global ao mesmo, sobretudo nas populações menos desenvolvidas e com menos acesso a cuidados de saúde^[31].

Em Portugal, o rastreio da HCSR ainda não foi incluído no Programa Nacional do Rastreio Neonatal (PNRN), sendo o diagnóstico obtido pela clínica apresentada pelo recém-nascido (virilização dos genitais no sexo feminino ou crises de insuficiência adrenal)^[10]. Já foram realizados estudos piloto e, num futuro próximo espera-se a inclusão do mesmo.

Este diagnóstico precoce só é possível em casos de HCSR por 21OHD (o que corresponde a grande maioria dos casos e daí uma vasta maioria da informação existente ser sobre esta forma da doença).

O diagnóstico é feito a partir de estudos laboratoriais que se baseiam nos valores de 17OHP, que é um biomarcador relevante por ser o precursor comum da produção de todos os esteroides adrenais. Este primeiro teste consiste na colheita de amostras de sangue entre os 3 e 6 dias de vida e na posterior medição dos valores de 17OHP por técnica ELISA. Um grande desafio no que concerne ao rastreio neonatal da HCSR pela medição de 17OHP é a frequência considerável de resultados falsos positivos e um baixo valor preditivo positivo (VPP) o que pode conduzir a diagnósticos incorretos e à necessidade de avaliações complementares desnecessárias. Existem vários fatores que explicam esses resultados: os valores do 17OHP estão aumentados no cordão umbilical nos primeiros 2 dias de vida; os recém-nascidos podem estar num estado de stress desconhecido na altura da colheita; os anticorpos utilizados nos ensaios de ELISA para quantificação da 17OHP podem apresentar reações cruzadas com outros esteroides produzidos pelas glândulas suprarrenais^[32]. Além disso, sabe-se que o peso e a idade gestacional ao

nascimento e o stress perinatal influenciam os valores de 17OHP- os recém-nascidos com baixo peso ao nascimento e os prematuros têm maior probabilidade de testar positivo no teste de rastreio de HCSR^[33]. Assim, esta medição da 17OHP deverá ser ajustada à idade gestacional ($\geq$ e <37 semanas de gestação) e peso ao nascimento^[34]. Em contrapartida, a toma de corticoides pela mãe durante a gravidez tende a diminuir os valores de 17OHP, o que pode levar a falsos negativos.

Atualmente, em alguns países, perante os elevados falsos positivos neste 1º teste realizado, tem-se vindo a adotar a implementação de testes de 2ª linha, com o objetivo de aumentar a especificidade e o VPP do diagnóstico, que se baseiam em análises adicionais à amostra biológica inicial, com o uso de técnicas avançadas, nomeadamente a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS). A técnica de LC-MS/MS permite separar em meio líquido e quantificar simultaneamente diversos esteroides relevantes para o diagnóstico da HCSR, incluindo 17OHP, A4, 11-deoxicortisol, 21-deoxicortisol e cortisol (C), em particular o 21-deoxicortisol que já tem vindo a ser progressivamente integrado em determinados programas de rastreio neonatal, visto que este biomarcador está elevado nos doentes com HCSR e não é influenciado pela prematuridade^[3], ^[35]. Posteriormente à quantificação de cada esteroide, conseguem-se aplicar rácios bioquímicos específicos, como (17OHP+A4)/C particularmente útil na distinção entre verdadeiros e falsos positivos. Segundo o estudo de T. Tajima, a partir desta técnica, já se desenvolveram vários estudos que começaram a aplicar novos cut-offs e rácios, como o 11-deoxicortisol/17OHP. A principal desvantagem encontrada ao uso de LC-MS/MS foi o custo elevado deste processo^[32].

Contudo, a avaliação destes biomarcadores não permite avaliar a gravidade da doença. É um estudo genético que permite identificar uma mutação específica e inferir a gravidade da doença através das relações genótipo-fenótipo conhecidas.

9. Diagnóstico Pré-Natal

Atualmente, quando necessário para diversas patologias, o estudo genético do feto é realizado a partir de exames invasivos: colheita de material genético das vilosidades coriônicas entre as 11-14 semanas de gestação ou realização de uma amniocentese às 16-18 semanas de gestação.

Como tal, na HCSR levanta-se outra questão ética relevante, uma vez que para evitar a virilização genital nos fetos 46,XX, o tratamento tem de ser iniciado antes da 8ª semana de gestação, portanto antes que seja possível confirmar o sexo do feto. Isto faz com que se esteja a tratar fetos do sexo feminino e masculino não portadores de HCSR e que não beneficiam de tratamento pré-natal com dexametasona. Baseado na estatística genética, estima-se que apenas 1 em cada 8 fetos serão fetos femininos afetados e que, portanto, beneficiarão realmente do tratamento^[36].

Perante este desafio, propôs-se a obtenção de DNA de células fetais livres (cfDNA) a partir da colheita de sangue materno entre a 5ª e 6ª semanas. Este teste é utilizado como método de rastreio de algumas anomalias, como as aneuploidias dos cromossomas 13, 18, 21, e também estuda os cromossomas X e Y. No caso da HCSR, a obtenção de cfDNA permite determinar precocemente o sexo de um embrião; e também já permite a genotipagem do *CYP21A2* a partir de técnicas de PCR para a procura de mutações bialélicas. Este avanço no diagnóstico pré-natal, ao ser feito antes do início da organogénese, conseguiu evitar o uso desnecessário de

dexametasona nos fetos de ambos os sexos sem mutações. No entanto, a acessibilidade a estas técnicas pode não estar disponíveis, sobretudo devido ao seu custo elevado^[8].

Existem casos em que, apesar do cfDNA identificar um embrião como 46,XX, observa-se genitália masculina ou atípica numa ecografia anatómica de segundo trimestre. Nestas situações, torna-se essencial realizar uma amniocentese para análise do cariótipo e de mutações no gene *CYP21A2*, antes de se estabelecer um diagnóstico presuntivo de HCSR^[16]. É importante salientar que o cfDNA é considerado apenas um teste de rastreio, sendo a biópsia das vilosidades coriônicas e a amniocentese os exames de referência com valor diagnóstico, especialmente no contexto de patologias genéticas mais complexas.

10. Controlo da doença

De acordo com as Diretrizes da Sociedade de Endocrinologia, é recomendado um acompanhamento regular dos doentes com HCSR, com monitorização periódica dos níveis de 17OHP, androstenediona, testosterona, renina plasmática e eletrólitos, que deve ocorrer entre cada 3 a 6 meses, dependendo da idade do paciente e a estabilidade clínica da doença. Este seguimento rigoroso visa controlar as doses administradas de glico e mineralocorticoides, prevenindo tanto o excesso como o défice do tratamento e as suas complicações a longo prazo^[3]. Contudo, existem também desafios associados, tais como a adesão ao plano de vigilância, especialmente na população adolescente, e a necessidade de padronização de métodos laboratoriais para assegurar a consistência e fiabilidade dos resultados. Neste contexto, é fundamental que este follow-up seja integrado num modelo de acompanhamento multidisciplinar com inclusão ativa do doente e respetiva família.

Atualmente, de acordo com os referenciais aceites, considera-se como Limite Superior do Normal (LSN) de 17 OHP os 12 nmol/L, tendo em conta a variação circadiana desta hormona (valores matinais mais elevados). No entanto, vários estudos verificaram que para se atingir valores de 17OHP dentro do intervalo da normalidade eram precisos tratamentos com doses sobreterapêuticas de corticoides. Como tal, os especialistas definiram um novo critério de bom controlo desta patologia- valores matinais de 17OHP inferiores a 36 nmol/L ($< 3 \times \text{LSN}$)^[7].

Em relação à androstenediona, tem a vantagem de ter uma variação diurna mais reduzida. No entanto, no sexo masculino, os androgénios são um parâmetro difícil de ser avaliado, uma vez que a sua produção depende de dois órgãos (glândula adrenal e testículos)^[3]. Assim, por norma, utiliza-se a análise da razão androstenediona/testosterona (A4/T): um valor de A4/T $< 0,5$ sugere que a testosterona é predominantemente de origem testicular, enquanto uma razão $> 0,5$ aponta para uma produção significativa de testosterona na adrenal e assim, valores de A4/T superiores a 0,5 indicam um controlo terapêutico insuficiente. Também já se equaciona a medição de outros biomarcadores androgénicos, como a 11-cetotestosterona e 11-hidroxiandrostenediona e a análise de amostras de saliva e urina, todavia, ainda não são realizados por rotina^{[37], [38]}.

Deve-se ter em conta que estas hormonas apresentam variações fisiológicas consoante a idade e sexo do doente, a altura do dia em que foi feita a medição, os níveis de stress e a fase do ciclo menstrual no caso das mulheres^{[7], [39]}. Como tal, além do doseamento dos biomarcadores, é essencial dar atenção à clínica dos doentes, uma vez que podem existir sinais clínicos de hiperandrogenismo (como aceleração da velocidade de crescimento ou

manifestações de puberdade precoce) ou então possíveis indícios de sobredosagem de glicocorticoides, tais como aumento ponderal, características cushingoides ou HTA^[3].

Por fim, recomenda-se a realização anual de Raio-X nos adolescentes ainda em crescimento para o seguimento da idade óssea, devido ao impacto do hiperandrogenismo no metabolismo ósseo.

11. Tratamento

O tratamento da HCSR é ainda um desafio para várias áreas médicas, sobretudo pela necessidade de tratamento para toda a vida. Os principais objetivos desta terapêutica são suprimir a liberação de ACTH, repor a ação glico e mineralocorticoide em falta nestes doentes e assim evitar o desenvolvimento de crises adrenais; e reduzir o excesso de androgénios para garantir um crescimento adequado e o atingimento de uma puberdade normal independentemente do genótipo da HCSR^[40].

11.1. Corticoterapia

O principal tratamento da HCSR passa pela corticoterapia e, por norma, são necessárias doses supra-fisiológicas a longo prazo, o que origina um dos grandes dilemas desta patologia, que são os efeitos adversos associados ao hipercortisolismo^[7].

O tratamento com corticoides tem por objetivo mimetizar o ritmo circadiano do cortisol, que consiste num pico ao acordar, seguido de uma descida até um basal que se mantém durante o dia^[40]. As evidências e opiniões dos endocrinologistas são divididas, alguns defendem dar a hidrocortisona (HC) imitando o ritmo circadiano do cortisol; outros favorecem o reverso do ritmo circadiano que tem sido usada em adultos com HCSR, com a dose mais elevada a ser dada à noite para suprimir o eixo HHA de manhã, reduzindo a produção de androgénios. No entanto, os resultados de alguns estudos não favorecem a reversão do ritmo circadiano do cortisol, visto que não se verificaram diferenças significativas nos níveis de androgénios matinais (mesmo com a dose mais alta de dexametasona ou prednisolona à noite, a ACTH e 17OHP permaneceram elevadas de manhã) e que há algum impacto negativo na pressão arterial noturna e nos padrões de sono em comparação com a administração convencional^{[7], [41]}.

O glicocorticoide preferencial é a hidrocortisona, devido à sua semivida curta (1-2 horas) e baixa potência, evitando assim alguns dos efeitos adversos^[40]. A hidrocortisona deve ser administrada 3 vezes ao dia por via oral, numa dose total de 15-20mg/m² SC/dia, não ultrapassando 17mg/m²/dia nos adolescentes, para evitar um comprometimento do crescimento^[42].

Nas situações de insuficiência adrenal grave, é administrada hidrocortisona endovenosa, em doses 2-3 vezes superiores às usadas normalmente, juntamente com fluidoterapia com soro isotónico e, se necessário, corrige-se os eletrólitos e glicemia^{[3], [39], [43]}.

Diversos estudos verificaram que alguns doentes estavam medicados com doses que ultrapassavam os limites definidos pelas orientações internacionais, mas que mesmo assim não eram suficientes para normalizar o hiperandrogenismo. Isto é explicado pela variabilidade individual, uma vez que indivíduos diferentes têm diferentes metabolismos e sensibilidades aos corticoides e também a sua própria produção endógena de cortisol^[39].

Na idade adulta e uma vez finalizado o crescimento, a hidrocortisona pode ser substituída por corticoides mais potentes e com necessidade de menos doses diárias, como a prednisolona, com o intuito de evitar infertilidade e garantir a máxima qualidade de vida a estes doentes.

Nos indivíduos com HCSR-NC, o tratamento com corticoides é questionável, visto que estes doentes apresentam níveis de cortisol e aldosterona normais em condições basais^[9]. Contudo, por vezes, este pode ser necessário para tratar manifestações do hiperandrogenismo e em situações de stress, em que os níveis de cortisol podem não aumentar o necessário para as necessidades do organismo^{[3], [9]}.

A hidrocortisona, tem também efeito mineralocorticoide, por isso, em alguns doentes com ligeiro défice de aldosterona, o tratamento pode ser apenas com este fármaco. Todavia, em doentes com défice mais elevado, o tratamento deve incluir o mineralocorticoide, fludrocortisona, com doses diárias de 0,1mg. A dose de fludrocortisona deve ser ajustada com base nos níveis de atividade da renina plasmática para, assim, evitar o desenvolvimento de Hipertensão Arterial secundária, cardiomiopatia e nefrocalcinose.

11.2. Novos tratamentos

Apesar da corticoterapia ter sido uma descoberta importante para a sobrevivência da população com HCSR, um grande número de doentes estão sobre ou subtratados. São várias as alternativas terapêuticas a ser investigadas ao longo do tempo para evitar os efeitos adversos associados ao uso crónico e em altas doses dos corticoides.

11.2.1. Novas formas de administração da hidrocortisona

O principal problema da terapêutica clássica com hidrocortisona é que esta, ao ser libertada na circulação, suprime imediatamente o eixo HHA, mas esse é rápido devido à sua semi-vida curta. Este aspeto obriga à toma de 3-4 doses/dia de hidrocortisona, o que dificulta a *compliance*. Desta forma, foram desenvolvidas novas formas de administração de hidrocortisona.

Em alguns países da Europa já foram aprovados fármacos que levam a uma alteração na libertação de hidrocortisona- Plenadren® e Chronocort®.

O Plenadren® baseia-se numa fórmula de dupla libertação: tem uma camada externa de libertação imediata e um interior de libertação prolongada, imitando a secreção fisiológica de cortisol, com apenas uma dose matinal de 30mg com efeito durante 16 horas. Contudo, o Plenadren® não tem efeito nas restantes horas do dia, que correspondem ao período noturno e assim, este fármaco não interfere com o excesso matinal de ACTH, 17OHP e androgénios e, consequentemente, seria necessário mais uma dose de Plenadren®^[44]. Como tal, na Europa já foi aprovado para adultos com insuficiência adrenal, mas ainda não constitui uma hipótese terapêutica para os doentes com HCSR^[45].

Chronocort® permite a libertação lenta e sustentada de hidrocortisona, através de um perfil farmacocinético bifásico: uma libertação inicial diferida cerca de 1-4 horas após a administração oral à noite, permitindo a obtenção de um pico plasmático de cortisol nas primeiras horas da manhã; seguido de uma fase de libertação sustentada que dura várias horas também. Esta característica previne o pico de ACTH e androgénios de manhã, ao reduzir a sobreprodução dos mesmos durante a noite. É depois necessária uma segunda dose mais baixa para assegurar uma

cobertura de 24h^[44]. Em países como o Reino Unido já é usado no tratamento de doentes com HCSR com idade superior a 12 anos.

Os estudos do tratamento com Chronocort® mostraram melhoria do controlo da HCSR em comparação com o tratamento convencional, com uma dose diária de 30mg/m²/dia de hidrocortisona^[44]. Alguns estudos mostraram que, com o tempo, foi possível diminuir a dose deste fármaco e pensa-se que seja devido à diminuição do tamanho das suprarrenais hiperplásicas. Já foram associados alguns efeitos adversos ao Chronocort®, inclusive um episódio de hipocaliemia. Assim, são necessários mais estudos com este fármaco, no sentido de avaliar o seu perfil de segurança a longo prazo^[7].

A infusão subcutânea contínua de hidrocortisona através de uma bomba nos doentes também é outra opção à administração deste corticoide segundo o ritmo circadiano. Esta nova forma de administração de HC é bem tolerada pelos doentes e pode ser usada especialmente em doentes com alterações da biodisponibilidade e com dificuldade no seguimento do tratamento convencional^[45]. Com esta modalidade terapêutica foi conseguida uma diminuição dos níveis de 17OHP, ACTH, progesterona e androstenediona para intervalos normais durante 24 horas e também da testosterona no sexo feminino e um aumento da mesma no sexo masculino, o que sugere um bom controlo da doença. Além disso, um acompanhamento a longo prazo de alguns doentes sob infusão contínua de HC, demonstrou que ao fim de 18 meses havia um aumento dos marcadores de turnover ósseo e uma melhoria da massa magra^[44]. Contudo, foram relatadas algumas limitações que podem interferir com a adesão, como o facto de ser um procedimento invasivo, da possibilidade de desenvolvimento de reações cutâneas locais assim como o custo mais elevado.

Em 2020, a Europa e a FDA aprovaram a primeira formulação de hidrocortisona que permitiu uma redução das doses administradas- Alkindi Sprinkles® - que consiste em grânulos orais com doses mais pequenas de HC (0,5, 1, 2 e 5 mg), muito úteis para os recém-nascidos e crianças até aos 6 anos. Estes grânulos são bem tolerados pelas crianças, uma vez que podem ser adicionados à comida ou administrados diretamente na cavidade oral e são revestidos por uma cápsula de celulose com substâncias que dão um sabor agradável^{[3], [7], [44]}.

A associação de outras terapêuticas com os corticoides permite reduzir a dose necessária dos mesmos e consequentemente diminuir os efeitos adversos associados. Um problema encontrado foi que, ao adicionar um tratamento não corticoide e ao diminuir as doses da corticoterapia, há uma diminuição do feedback negativo para a hipófise e com isso um aumento da ACTH, o que nos homens pode favorecer o aparecimento de TARTs (*Testicular Adrenal Rest Tumors*).

11.2.2. Antagonistas dos recetores da corticotrofina tipo 1 (CRF1)

Existem dois recetores onde atua a CRH produzida pelo hipotálamo: CFR tipo 1 (CFR1) que predomina na hipófise e CFR tipo 2 (CFR2) que está mais presente nos tecidos periféricos^[7].

A utilização de antagonistas dos recetores CFR1 juntamente com a corticoterapia constitui um tratamento da HCSR, com inibição da hipófise e diminuição da produção de ACTH e de androgénios^[40]. Já foram propostos dois antagonistas seletivos dos CRF1 de administração oral, o Tildacerfont e Crinecerfont, que estão a ser avaliados em relação à sua segurança em doentes com 21OHD.

O Tildacerfont foi desenvolvido recentemente e estudos de fase 2 mostraram uma melhoria da doença em doentes com mau controlo da mesma. Foram descritos alguns efeitos adversos

deste fármaco, como o aparecimento de prurido e elevação das transaminases hepáticas. É ainda importante salientar que foi identificada uma interação farmacocinética relevante entre o Tildacerfont e a dexametasona, mediada pela isoenzima CYP3A4, que resultou numa duplicação da dexametasona em circulação. Este achado deve ser tido em consideração, dado que a dexametasona é frequentemente utilizada no tratamento de doentes com HCSR e assim, poderá ser necessária a eventual substituição por outro glicocorticoide antes da introdução do Tildacerfont. O ensaio clínico do Tildacerfont foi interrompido e por isso o desenvolvimento do fármaco também parou^[7].

Por sua vez, o Crinecerfont mostrou efeitos na redução de ACTH, 17OHP e androstenediona sobretudo de manhã e também uma descida da testosterona nas mulheres e do rácio androstenediona/testosterona nos homens. Até aos dias de hoje, foram realizados os dois maiores ensaios multinacionais de fase 3 sobre o Crinecerfont em adultos e crianças - *CAHtalyst Adult* e *CAHtalyst Pediatric*, respetivamente, aos quais foi adicionado o Crinecerfont juntamente com a corticoterapia convencional. Os resultados desta fase 3 foram um sucesso e, como tal, em dezembro de 2024, o crinecerfont foi aprovado como tratamento adjuvante à terapêutica de reposição com glicocorticoides em doentes com idade igual ou superior a 4 anos com HCSR-C^[7],
[46].

Resumindo, estes fármacos são um importante potencial tratamento para a HCSR e como tal, são necessários estudos adicionais e mais alargados para avaliar a eficácia e segurança destes antagonistas em regimes terapêuticos de longo prazo, bem como o seu impacto na qualidade de vida.

11.2.3. Anticorpos monoclonais contra ACTH e antagonistas MCR2

Na suprarrenal, a ACTH liga-se a vários os recetores, como o MCR2 (Recetor da Melanocortina tipo 2) que se encontra predominantemente nas células da zona fasciculada do córtex adrenal e é fundamental para a produção de cortisol.

Como tal, encontra-se atualmente em curso um ensaio clínico aberto de fase 1 em adultos com 21OHD com o anticorpo ALD1613 (que interfere diretamente com o ACTH), com o objetivo de determinar a dose adequada, bem como avaliar a segurança e propriedades farmacocinéticas.

Por outro lado, o Atumelnant é um anticorpo antagonista do recetor MCR2, que impede a atuação da ACTH na suprarrenal e atualmente, decorre um ensaio clínico fase 2 em doentes com HCSR e Síndrome de Cushing ACTH-dependente, e tem-se observado uma redução significativa da androstenediona e 17OHP com uma dose de 80mg/dia^[44].

11.2.4. Inibidores da Aromatase

Na infância, os níveis elevados de androgénios são transformados em estrogénios por ação da aromatase, originando o avanço da idade óssea e a consequente baixa estatura na idade adulta. Assim, os inibidores da aromatase têm-se revelado como abordagem terapêutica promissora na tentativa de abrandar a aceleração da idade óssea nas crianças. No entanto, esta intervenção está associada a um aumento compensatório dos níveis circulantes de androgénios

e como tal, houve a necessidade de coadministrar um inibidor da aromatase com um agente antiandrogénico.

Atualmente, existe a possibilidade de uma abordagem combinada de 3/4 fármacos: hidrocortisona, inibidor da aromatase (testolactona), um antiandrogénio (flutamida) e fludrocortisona (quando necessário), com crescimento e progressão da idade óssea dentro dos parâmetros normais em doentes pediátricos. Contudo, carece ainda de informação relativa a dados dos efeitos a longo prazo, pelo que ainda estão em trabalho ensaios sobre estas combinações farmacológicas, ainda sem conclusões finais publicadas^{[40], [47]}.

O letrozol e o anastrozol são potentes inibidores da aromatase de 3ª geração, com um bloqueio da atividade da enzima superior a 99,1% e 96,7%, respetivamente, diminuindo a síntese de estrogénios. São usados no tratamento do cancro da mama hormonodependente em mulheres na pós-menopausa e têm sido usados off-label (por vezes juntamente com a Hormona de Crescimento ou GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone)) em crianças com baixa estatura idiopática ou atraso constitucional decrescimento e maturação. O anastrozol já demonstrou um efeito positivo no crescimento e a maturação óssea de crianças com HCSR-C^[7].

Apesar de os inibidores da aromatase de 3ª geração serem eficazes em retardar a maturação óssea e promover um aumento da estatura em crianças com baixa estatura, o seu uso é apenas recomendado quando a idade óssea se encontra mais de 2 de desvios-padrão acima do esperado para a idade cronológica^[44].

11.2.5. Tratamento antiandrogénico

Na impossibilidade de reduzir a secreção de ACTH nos doentes com HCSR, surgiu uma nova estratégia de bloquear a produção de androgénios e precursores esteroides pela adrenal.

O Acetato de Abiraterona é um potente inibidor da *CYP17A1*, utilizado atualmente para o tratamento do cancro da próstata. Perante este conhecimento, este fármaco tem sido equacionado como possível tratamento da HCSR e é usado juntamente com a hidrocortisona, tendo sido observada uma redução significativa na produção de androgénios (como a androstenediona) e estrogénios e sem efeitos secundários relatados. No entanto, o Acetato de Abiraterona está limitado às crianças pré-púberes, mulheres com uso de contraceptivos e homens com tratamento de substituição hormonal, porque inibe a função do *CYP17A1* nas gónadas e há uma menor produção das hormonas sexuais gonadais^[45].

Antiandrogénios, como a flutamida, têm sido usados concomitantemente com os inibidores de aromatase. Contudo, devido ao potencial hepatotóxico significativo da flutamida, esta combinação é atualmente restrita a contextos de investigação clínica rigorosamente supervisionados.

Mitotano é um fármaco adrenolítico usado no tratamento do carcinoma adrenal que atua através da destruição das células adrenocorticais, levando à atrofia da glândula e à supressão da produção de esteroides adrenais e também inibe a atividade da *CYP11A1*, *CYP11B1*, *CYP11B2*. Contudo, por ser tóxico, com potencial teratogénico e por induzir a *CYP3A4* e promover a clearance dos glicocorticoides, não é usado frequentemente para o tratamento das HCSR. É sobretudo considerada uma opção para o tratamento de TARTs e da infertilidade nos homens em que os corticoides não são suficientes^[40].

Nevanimibe é um fármaco experimental que atua como inibidor seletivo da enzima ACAT1 (acetil-CoA acetiltransferase 1) nas células adrenocorticais e tem sido estudado como

tratamento para a HCSR, mas já é usado para o carcinoma adrenocortical. A ACAT1 é necessária para a formação de ésteres de colesterol. Desta maneira, o Nevanimibe, ao inibir esta enzima, diminui a formação de ésteres de colesterol essenciais às 3 vias da esteroidogênese adrenal. Além disso, a acumulação de colesterol livre é tóxica para as células adrenocorticais. Alguns estudos descrevem também alguns efeitos adversos, sobretudo a nível do trato gastrointestinal, como enterite. São necessárias novas investigações sobre as doses necessárias deste fármaco e a sua eficácia, pelo que o seu uso na HCSR ainda permanece em *stand-by*^[48].

11.2.6. Terapia génica

A terapêutica baseada na genética já foi aprovada na Europa para algumas patologias, tendo-se aberto caminho para a sua utilização em várias áreas. Como a HCSR é uma doença monogénica começou-se a estudar a hipótese de modificação genética que, teoricamente, curaria esta patologia. É uma forma de tratamento muito promissora, mas que ainda necessita de mais investigação, devido a especificidades biológicas de cada tipo de células. Esta terapêutica tem duas vertentes: adicionar cópias do gene não afetado para que se traduza numa enzima com atividade normal e assim “curar” a doença ou então pela utilização de um sistema de edição genética inovador, o CRISPR-Car, que permite, “editar” genes- corrigir um defeito, inativar um gene patogénico ou introduzir nucleótidos que dão uma nova função ao gene. No entanto, existem alguns desafios éticos e de segurança em relação a esta técnica, que faz com que a sua aplicação clínica permaneça limitada^[49].

No caso específico da HCSR, baseia-se na introdução do gene *CYP21A* num vetor, que é um adenovírus (AAV), que depois é introduzido nas células do hospedeiro *in vivo*.

Em 2021, Merke *et al.* desenvolveu um estudo com a administração de um adenovírus com serótipo 5 (AAV5) com o gene *CYP21A* saudável em adultos com 21OHD para testar a eficácia e a segurança deste tratamento^[49]. Os investigadores depararam-se com o problema deste tratamento ser temporário, uma vez que as células adrenais estão constantemente a replicar-se e o DNA viral com o *CYP21A* não está integrado no núcleo celular e, assim, à medida que as células adrenocorticais se dividiam, o material genético introduzido era perdido^[40]. Além disso, uma primeira administração dos genes virais leva à formação de anticorpos contra os constituintes víricos, com o desenvolvimento de fenómenos como microangiopatia trombótica, pelo que este tratamento só pode ser realizado uma vez^[50].

Como tal, surgiu uma nova ideia de introduzir o gene *CYP21A* em células mais fáceis de trabalhar, como as células hepáticas, criando, assim, uma localização extra-adrenal capaz de realizar esteroidogênese. Este estudo ainda só foi realizado em ratos com deficiência na 21-hidroxilase e a expressão ectópica do gene humano *CYP21A2* no tecido hepático foi um sucesso, no entanto são precisos mais estudos sobre este tratamento^[50].

Atualmente, como alternativa aos vetores virais, têm vindo a ser desenvolvidos vetores não virais, nomeadamente nanopartículas, com o objetivo de atenuar os efeitos adversos frequentemente associados aos sistemas de transporte viral.

11.2.7. Terapia celular

As células corticais da suprarrenal regeneram-se a partir de células progenitoras do córtex e da cápsula da glândula. Uma terapêutica ideal para a HCSR será o transplante de células adrenais, uma vez que conseguirá repor a funcionalidade das células da glândula.

O tratamento com base celular já é utilizado em diferentes patologias, como na Diabetes Mellitus (DM) tipo 1.

A terapêutica celular baseia-se no uso de *stemcells* ou células progenitoras como ponto de partida para se transformarem em células com capacidade de esteroidogénese. As *stemcells* podem ter diferentes origens e ser de fácil acesso, como células do sangue, urina ou pele humana, que são diferenciadas em células capazes de esteroidogénese. Contudo, devido a limitações na utilização destas células, foi proposta a alternativa de obter células indiferenciadas não mutadas do próprio córtex adrenal^[1].

São vários os desafios associados ao transplante de diferentes tipos de células, como a necessidade de um microambiente específico e, por isso, as células transplantadas são ancoradas a biomateriais que mimetizam a matriz extracelular para lhes dar suporte, garantir a viabilidade e evitar desenvolvimento de fibrose.

Outro desafio associado ao transplante no geral é a rejeição do enxerto, com o desenvolvimento de uma resposta autoimune contra as células. Numa tentativa de resolver este problema, já se tentou o transplante de células adrenocorticais bovinas incorporadas em alginato e encapsuladas num dispositivo imunoisolado, que acabou por ser um método eficaz para evitar uma reação autoimune e assim não ser necessário a imunossupressão^[44].

Concluindo, são precisos mais estudos nesta área de reprogramação celular. Ainda assim o transplante de células pluripotentes num sistema encapsulado parece ser uma promissora proposta terapêutica para a HCSR^[1].

11.2.8. Outras terapêuticas

Uma terapêutica que não deve ser esquecida em doentes com diversas etiologias é a substituição hormonal, com estrogénios e progesterona, durante a puberdade potenciando o aparecimento de caracteres sexuais secundários e melhorando a saúde cardiovascular e óssea. Além disso, nos meninos com microgenitália considerável pode considerar-se o uso de testosterona^{[11], [21], [23], [25]}.

É também igualmente importante tratar as complicações associadas à corticoterapia: estatinas para a dislipidemia, antidiabéticos orais para os doentes com DM tipo 2. Em pacientes com DMO reduzida, poderá estar indicada a suplementação com cálcio e vitamina D. Sobretudo nos indivíduos mais velhos, poderão ser consideradas intervenções farmacológicas com bifosfonatos ou denosumab, com o objetivo de tratar a osteoporose e mitigar o risco de fraturas^[37].

A HTA refratária à corticoterapia pode também ser tratada com bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) e espirinolactona. A espirinolactona, para além de anti-hipertensor, pode ser usada com o objetivo antiandrogénico, através do bloqueio competitivo da ligação da testosterona e da DHT ao recetor de androgénios e inibição da atividade da enzima 5 α -redutase a nível cutâneo^{[3], [9]}. Os IECAs (Inibidores da ECA) e ARAs (Antagonistas dos Recetores da Angiotensina)

devem ser evitados, visto que o eixo renina-angiotensina já está suprimido, assim como os diuréticos tiazídicos, para não aumentar o risco de hipocalcemia^[6].

11.3. Adrenalectomia

A adrenalectomia é um tratamento de última linha em doentes com HCSR nos quais não se consegue atingir o controlo da doença. É uma terapêutica de última linha devido aos múltiplos riscos associados, presentes em aproximadamente 40% dos doentes com efeitos adversos da mesma, tais como maior propensão de crises de insuficiência adrenal potencialmente fatais (com défice de cortisol e aldosterona), perda da ação de outras hormonas importantes, como a epinefrina, aumento do risco de desenvolvimento de TARTs ou tumores hipofisários agressivos produtores de ACTH (síndrome de Nelson), por perda do feedback negativo exercido pelos glicocorticoides sobre a hipófise^[45]. A adrenalectomia obriga a que haja uma terapêutica de substituição hormonal diária, pelo que os doentes com má adesão não são bons candidatos.

11.4. Cirurgia genital

A cirurgia genital consiste na reconstrução do trato genital malformado de doentes expostos a elevados níveis de androgénios durante o desenvolvimento *in útero*. Podem ser realizadas várias técnicas como clitoroplastia, vaginoplastia, labioplastia e correção do seio urogenital e têm o objetivo de remover o tecido erétil excedente, preservar o clítoris e criar um orifício vaginal funcional, permitindo a saída do fluxo menstrual, ato sexual e o parto. Além disso, estes procedimentos visam ainda prevenir infeções urinárias de repetição decorrentes da presença do seio urogenital^{[14], [51]}.

A maioria dos doentes refere uma boa função sexual após a cirurgia, no entanto já foram descritas várias complicações da mesma: estenose vaginal, fístulas e cicatrizes; dispareunia, anorgasmia e dor e perda de sensibilidade no clítoris com diminuição da frequência do ato sexual; e ainda, incontinência urinária^[52].

Existem algumas questões éticas relacionadas com o timing de realização de cirurgia genital em pacientes do sexo feminino e qual o procedimento mais adequado. No passado, a cirurgia era realizada logo no 1º ano de vida. No entanto, tem sido debatida a realização da cirurgia numa fase mais avançada da vida, para que a decisão pudesse ser tomada pela própria doente e também devido ao facto da clitoromegalia poder regredir, extinguindo-se a necessidade de clitoroplastia^[14]. Os pontos a favor deste procedimento cirúrgico quase logo após o nascimento são a melhor qualidade dos tecidos genitais em termos de cicatrização e uma tranquilização dos pais, visto não terem a ansiedade associada a uma aparência genital anómala das suas filhas. No entanto, também já está descrito que a realização precoce da cirurgia provoca, em algumas meninas, um sentimento de ressentimento e perda de uma parte do próprio corpo^[53]. Atualmente, a opção de adiar a cirurgia, sempre que não constitui uma necessidade imediata, tem tido cada vez mais relevância.

Defende-se a prática da decisão partilhada, que consiste numa tomada de decisão informada por parte do doente e dos cuidadores juntamente com o médico, que vai de encontro às preferências do doente em relação ao tratamento. Para isto ser possível, foi desenvolvida uma SDM (Shared Decision-Making) checklist por uma equipa multidisciplinar, que tem por objetivo abordar diferentes questões relativas: particularidades de cada cirurgia, sexualidade,

puberdade e identidade de gênero, fertilidade, hereditariedade. Face à sensibilidade deste tema, é muito importante a inclusão de profissionais de saúde mental nas equipes multidisciplinares^[51].

Finalmente, também se coloca a opção de realização de cirurgia reconstrutiva em duas fases diferentes: clitoroplastia durante a infância e intervenção vaginal apenas na adolescência^[14].

12. Tratamento Pré-Natal

Atualmente, ainda só existe uma única estratégia disponível para o tratamento da HCSR *in útero* e tem como objetivo prevenir a elevação dos androgênios e consequentemente, a virilização dos genitais em fetos 46,XX. O tratamento pré-natal assenta na administração de dexametasona durante a gestação, porque este corticoide consegue atravessar a placenta e suprimir a produção fetal de ACTH, atenuando a hiperandrogenismo^[36]. A dose normalmente utilizada é de 20 µg/kg/dia de dexametasona, contudo, já foi proposta uma dose inferior de 7,5 µg/kg/dia^[8]. Nos casos em que os embriões apresentam um risco elevado de desenvolver HCSR devido à sua história familiar, o tratamento com dexametasona pode ser iniciado antes do início da formação genital no embrião e depois ser suspenso, se os testes genéticos forem negativos para a doença^[52].

Relativamente à segurança do uso da dexametasona, as evidências científicas são ambíguas: enquanto alguns estudos não identificaram impactos significativos no feto, outros apontam para efeitos como baixo peso ao nascimento, alterações neurocognitivas, alterações na estrutura cerebral (como aumento da amígdala), aumento do risco de defeitos da linha média e desregulações metabólicas, como insulinoresistência e alterações do perfil lipídico^[52]. Diversos grupos de investigação suecos têm documentado várias complicações do uso de dexametasona, mais precisamente níveis aumentados de ansiedade social, uma diminuição da socialização, défices na inteligência verbal e na memória de trabalho. Adicionalmente, tem sido sugerido que a exposição pré-natal à dexametasona poderá interferir com a identidade de gênero do indivíduo^[29].

Como tal, o uso de dexametasona em contexto pré-natal deve ser cuidadosamente ponderado, comparando os benefícios da prevenção da virilização com os potenciais riscos para o feto e para a mãe^[8].

13. Complicações da HCSR

13.1. Complicações Cardiometabólicas

Vários estudos têm mostrado que as complicações cardiovasculares e o desenvolvimento de uma síndrome metabólica são superiores nos doentes com HCSR e apesar de a maioria só ser diagnosticada na idade adulta, vários problemas cardiovasculares começam a desenvolver-se ainda na infância^{[54], [55]}.

Ainda que a corticoterapia seja a principal causa de patologias cardiometabólicas nestes doentes, sabe-se que os androgênios também estão implicados, tendo isto sido apoiado por uma investigação de Zhang *et al.* que reportou um IMC mais elevado em mulheres com a forma

virilizante da 21OHD não submetidas a terapêutica com glicocorticoides. Vários achados sugerem que o excesso crónico de androgénios favorece, para além de uma má distribuição da gordura corporal, uma desregulação do metabolismo lipídico e o desenvolvimento de resistência à insulina. A corroborar esta hipótese existe o facto de a prevalência de insulinoresistência estar aumentada nas mulheres com SOP, que é uma condição também caracterizada por hiperandrogenismo^[9].

Existe ainda outra causa já descrita que é a disfunção da região medular da suprarrenal, que se traduz por uma produção diminuída de adrenalina que exerce uma função essencial na mobilização de lípidos através da lipólise e na inibição da secreção de insulina, sendo que a persistência desta disfunção poderá contribuir para a hiperinsulinémia crónica e desenvolvimento de insulinoresistência^[55].

Em 2021 foi publicado um estudo da National Institute of Health (NIH), um dos estudos com seguimento mais prolongado dos doentes com HCSR por 21OHD, o que permitiu observar melhores resultados a longo prazo do tratamento com corticoides^[7]. Este estudo, tal como outros publicados, mencionam vários riscos associados à corticoterapia prolongada, impossíveis de desvalorizar: obesidade, insulinoresistência, hipertensão arterial, supressão do crescimento (estatura até 10 cm mais baixa em relação à população geral), aumento do risco de Fibrilhação Auricular e Tromboembolismo Venoso, aumento do risco de desenvolvimento de síndrome metabólica ou síndrome de Cushing iatrogénica^[55].

Relativamente ao atingimento cardiovascular, estas desregulações metabólicas, potenciam um risco elevado de aterosclerose, doença coronária e enfartes do miocárdio e de doença cerebrovascular. A HTA é mais prevalente nos doentes com a forma perdedora de sal e existe também uma perda do perfil diplo. Está descrito ainda, uma diminuição da espessura da túnica média e íntima das carótidas, tanto nos adultos como nas crianças, e ainda uma elevação da Proteína C Reativa (PCR), o que potencia um estado inflamatório nestes doentes e uma maior disfunção endotelial^{[54], [55]}.

Tendo em conta todos estes achados, é muito importante sensibilizar estes doentes, desde cedo, para a importância da adoção de um estilo de vida saudável, baseado na prática de exercício físico regular e uma alimentação equilibrada e para a monitorização periódica do risco cardiovascular, incluindo a avaliação regular da pressão arterial^{[37], [55]}.

No entanto, um outro número considerável de estudos não constatou alterações metabólicas que permitissem afirmar que os doentes com HCSR apresentam um maior número de casos de Diabetes *Mellitus*, HTA e dislipidemia em comparação com a população geral, pelo que são necessários estudos mais consistentes^{[54], [55]}.

Finalmente, a dexametasona encontra-se associada a um perfil de efeitos adversos cardiovasculares menos favorável, quando comparada com outros glicocorticoides, como a prednisolona ou a hidrocortisona^[37].

13.2. Complicações na saúde óssea

Um outro efeito adverso associado ao uso prolongado de glicocorticoides é a diminuição da densidade mineral óssea (DMO), osteoporose e maior risco de fraturas. A terapêutica crónica com corticoides afeta em diferentes níveis a homeostasia óssea: promove o aumento da reabsorção óssea e, simultaneamente, inibe a formação óssea, ao induzir apoptose nos

osteoblastos e osteócitos; diminuem a vascularização óssea; e ainda reduzem a absorção intestinal e a reabsorção tubular renal do cálcio^{[3], [9], [56]}.

Um estudo sueco demonstrou que tanto homens como mulheres com HCSR apresentam uma maior incidência de lesões ósseas em comparação com a restante população. Além disso, também já foi descrito que a DMO é mais baixa nos doentes com HCSR-C em comparação com a forma NC, uma vez que estes últimos só são expostos a corticoides numa fase mais avançada da vida, altura em que se associa o efeito benéfico dos androgénios no osso, que potenciam a proliferação dos osteoblastos e inibem a atividade osteoclástica^[54]. Assim, recomenda-se a realização periódica de densitometrias ósseas para vigilância da saúde óssea em jovens e adultos com HCSR, permitindo a implementação atempada de medidas terapêuticas, caso necessário^{[37], [56]}.

13.3. Complicações imunológicas e inflamatórias

Um outro efeito adverso a longo prazo, associado tanto à doença como ao tratamento, é a maior predisposição para o desenvolvimento de doenças autoimunes. A corticoterapia tem importante ação anti-inflamatória e imunomoduladora e, ainda, o próprio gene *CYP21A2* está inserido numa região genómica importante a nível imunológico. Como tal, está descrito, uma maior prevalência de patologias autoimunes nestes doentes em comparação com a população geral, verificando-se uma tendência crescente com a idade. Entre as doenças autoimunes, destaca-se a tiroidite autoimune como a entidade mais prevalente^[54].

13.4. Crise adrenal

É a principal causa de morte nos pacientes com HCSR e as pessoas com esta patologia tem uma menor esperança de vida do que a população geral, estando descrito que os doentes com HCSR tem risco de morte 5x superior em relação à população geral^[7].

Constitui a forma de apresentação da HCSR-C nas 2-3 primeiras semanas de vida, se o diagnóstico não for feito precocemente. Apresenta-se com náuseas, vômitos, hiponatrémia, hipercaliémia, hipoglicemia e hipovolémia, que podem evoluir para choque hipovolémico e coma^{[3], [43]}.

É extremamente importante a educação dos doentes e cuidadores sobre como prevenir, reconhecer e intervir nas crises adrenais, como utilizar os kits de hidrocortisona e qual a dose necessária em situações de crise, alertar para a importância de terem consigo um cartão que os identifica como utilizadores crónicos de corticoides, para assim se poder evitar uma situação de perigo de vida^{[3], [43], [54]}.

13.5. Tumores

Os tumores de tecido adrenal ectópico, *Adrenal Rest Tumors* (ARTs), são formações benignas de células ectópicas da suprarrenal em locais fora desta glândula. Estes tumores são estimulados pela ACTH, que está aumentada na HCSR, e podem manter a capacidade de produzir esteroides, especialmente androgénios. A estimulação excessiva pela ACTH é a

principal responsável pelo crescimento e hiperplasia deste tecido ectópico. Como tal, os ARTs podem ser uma forma de manifestação da HCSR, sendo a sua localização mais comum os testículos, em indivíduos do sexo masculino (TARTs), podem também surgir, embora menos frequentemente, nos ovários, retroperitонеu, fígado ou medula espinal^[54].

A prevalência estimada de TARTs é de 40% em homens com HCSR, mas esta varia consoante a idade, o controlo hormonal e o método de deteção; sendo que estes tumores são mais prevalentes em homens com mau controlo hormonal com níveis persistentemente elevados de ACTH.

Os TARTs podem já existir no período fetal, no entanto o seu crescimento é potenciado na puberdade devido à secreção elevada de ACTH^[36]. A maioria dos diagnósticos são feitos em homens assintomáticos com massas palpáveis^[3]. Tendo em conta a elevada prevalência destes tumores nos homens, é relevante reiterar a importância do autoexame testicular nestes doentes e do seu rastreio precoce, geralmente a partir da adolescência. Este rastreio deve ser realizado periodicamente a cada 3-5 anos em todos os adultos do sexo masculino, através de ecografia testicular, que é o exame gold-standard para o diagnóstico^[3]. Por vezes, há a necessidade de realização de biópsia das massas encontradas para excluir a hipótese de uma neoplasia maligna (tumores de células de Leydig)^[57].

Diversos estudos demonstraram que as células presentes nos TARTs possuem capacidade de sintetizar alguns androgénios, incluindo testosterona. No entanto, essa produção revela-se insuficiente para compensar a deficiência da função das células de Leydig, cuja produção de testosterona se encontra comprometida. Assim, estes indivíduos apresentam disfunção gonadal^[36].

Os TARTs são causadores de infertilidade nos homens, visto que se não forem tratados precocemente, podem crescer e fibrosar, obstruindo os túbulos seminíferos e destruindo o tecido circundante (incluindo células de Leydig e de Sertoli).

O tratamento destes tumores testiculares benignos passa pela otimização terapêutica com uso de dexametasona e visa suprimir a secreção de ACTH, promovendo, assim, a regressão do volume tumoral e favorecendo a restauração da espermatogénese. As doses da dexametasona variam entre 0,1 e 0,25mg e, por vezes, pode ser necessário um incremento temporário da dose para 0,5mg, de forma a obter um controlo mais eficaz da estimulação adrenocortical^[36]. Com o tempo, os TARTs tornam-se fibróticos e deixam de responder à dexametasona, sendo benéfico optar pela cirurgia de remoção destes tumores, precedida de preservação dos gâmetas. Contudo, esta cirurgia muitas vezes não traz melhorias significativas a nível da função testicular e pode provocar danos irreversíveis^[57].

Devido à secreção excessiva de ACTH e à insulinoresistência, estes doentes podem desenvolver também tumores adrenais benignos, mielolipomas e adenomas, podendo se manifestar por sintomas, como dor abdominal ou lombalgia, ou serem assintomáticos e diagnosticados apenas com exames imagiológicos (incidentalomas)^{[27], [28], [58]}.

13.6. Perturbações da Saúde Mental e Sexualidade

A prevalência de perturbações psicossociais e comportamentais é superior nos doentes com HCSR do que na população geral, o que reflete que os efeitos da HCSR vão para além do eixo endócrino. Têm sido descritos nestes doentes uma maior prevalência de quadros de ansiedade, depressão, Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção, aumento das taxas de abuso de

substâncias ilícitas e alcoolismo e perturbações da personalidade, particularmente no sexo feminino^{[7], [53]}.

Vários estudos concluíram que as crianças e adolescentes têm uma menor qualidade de vida em relação à população global, sobretudo a nível social e psicológico, manifestando com frequência sentimentos de medo, raiva e tristeza, uma maior dificuldade na integração escolar, associada a episódios de bullying e exclusão pelos colegas, e dificuldade na realização dos trabalhos escolares. Nos adolescentes, uma nova fonte de preocupação é o aspeto físico, sobretudo relacionada com a virilização genital no sexo feminino. Esta patologia pode originar um impacto psicossocial significativo, especialmente em contextos culturais ou religiosos em que a atribuição de género é fortemente influenciada por normas socioculturais^[31]. Contudo, apesar destas dificuldades sociais e emocionais, se as crianças tiverem um bom suporte familiar e comunitário, a sua qualidade de vida consegue ser mantida.

Na idade adulta, para além da ansiedade relacionada com o tratamento crónico, a infertilidade e as complicações da própria patologia, estes doentes manifestam uma menor socialização associada a uma falta de autoestima e uma imagem corporal negativa. De um modo geral, as mulheres com HCSR experienciam uma qualidade de vida inferior à dos homens, principalmente devido à questão física da virilização e a própria estigmatização no contexto clínico, frequentemente associada a experiências médicas invasivas ou traumáticas^[31]. Ainda assim, alguns estudos apontam para a inexistência de disparidades significativas entre os sexos^[53].

A sexualidade, é um ponto a ter particular atenção na HCSR, visto se tratar de uma patologia que cursa com perturbações do desenvolvimento sexual. É importante perceber o género com que os doentes se identificam, visto que, por vezes, o sexo atribuído à nascença definido pelo cariótipo, pode não corresponder ao género considerado pelo próprio e pela sociedade.

A identidade de género em indivíduos com HCSR, particularmente em pacientes 46,XX com virilização significativa e criados como do sexo masculino, constitui uma das questões mais complexas no acompanhamento destes doentes. Estudos observacionais sugerem que, nestes casos, pode existir uma maior prevalência de perturbações da identidade de género, nomeadamente disforia de género. Há autores que defendem que a exposição precoce do SNC a concentrações anormalmente elevadas de androgénios *in útero* poderá ter influência na identidade de género, na orientação sexual e na expressão de comportamentos psicossociais^{[14], [59]}. O contexto psicossocial incutido pelos pais e pela sociedade é determinante no desenvolvimento da alteração na perceção da identidade: um ambiente familiar acolhedor, de suporte centrado no bem-estar global do indivíduo têm sido associados a menores índices de perturbação de identidade de género. Por outro lado, contextos marcados por estigmatização, medicalização excessiva ou decisões precoces quanto ao sexo podem contribuir para o aparecimento de conflitos identitários mais tardios^[53].

Vários estudos mostram que as mulheres com HCSR tendem a evitar a intimidade da vida sexual e romântica e têm maior tendência para relações homossexuais e bissexuais^{[31], [36], [59]}.

Contudo, os estudos que sustentam estas conclusões apresentam, muitas vezes, várias limitações que dificultam a generalização dos resultados. Como tal, no futuro, são precisas mais investigações que privilegiem metodologias robustas integradas numa perspetiva biopsicossocial.

13.7. Perturbações cognitivas e neurológicas na HCSR

Está descrito que os doentes com HCSR apresentam perturbações do desenvolvimento neurocognitivo. O eixo HHA e as hormonas adrenais interferem com o hipotálamo, amígdala e hipocampo, sendo importante a existência de um equilíbrio hormonal para o adequado desenvolvimento intelectual.

Existem dados que sugerem que mulheres 46,XX com HCSR, especialmente na forma clássica, apresentam défices cognitivos moderados, nomeadamente nas componentes verbal e de desempenho. Estes achados levantam questões relevantes sobre o impacto desta patologia no neurodesenvolvimento e também dos tratamentos associados, nomeadamente a exposição a doses excessivas de corticoides ao longo da vida, que parecem ter um impacto negativo sobre domínios cognitivos específicos ao longo do tempo, nomeadamente ao nível da memória e percepção visuoespacial^[54]. Concomitantemente, coloca-se a hipótese do hiperandrogenismo interferir negativamente com o desenvolvimento estrutural do cérebro e habilidades cognitivas, sobretudo com a memória^[14].

Os dados existentes sobre o impacto desta patologia nas estruturas e funções cerebrais são controversos: foram descritas imagens cranioencefálicas que revelavam alterações difusas no parênquima cerebral e uma redução do volume cerebral total, em particular do córtex fronto-parietal, amígdala e do hipocampo em crianças com HCSR. Em oposição, outros estudos não observaram alterações significativas^[54].

13.8. Insuficiência adrenomedular

Em indivíduos com HCSR-C verifica-se uma disfunção da medula adrenal devido à ausência crónica de glicocorticoides, essenciais tanto para o desenvolvimento como para a regulação funcional da medula adrenal. Este défice simultâneo de cortisol e epinefrina observa-se sobretudo nos adolescentes com perturbação da homeostasia energética devido a alterações significativas no metabolismo durante o exercício, nomeadamente ao nível das vias da glicose, insulina e leptina. Embora as consequências clínicas da deficiência de epinefrina ainda não estejam completamente esclarecidas, admite-se que aumentar o risco de hipoglicemia em contexto de infeções febris e um comprometimento da resposta fisiológica ao stress, particularmente em crianças mais novas. Até ao momento, não existem dados clínicos robustos sobre a eficácia da reposição de epinefrina nestes doentes, sobretudo em situações de stress agudo^[45].

14. Fertilidade

A fertilidade está comprometida em ambos os sexos, sobretudo na forma clássica perdedora de sal. Todavia, segundo Matthias K. Auer *et al.*, um fenótipo mais grave nem sempre reflete uma maior dificuldade em engravidar^[60].

Vários estudos descrevem uma diminuição do número de filhos nestes doentes. Contudo, nas mulheres que o desejam, a capacidade para desenvolver uma gravidez é semelhante à da população geral^{[8], [60]}.

As causas de infertilidade dos doentes com HCSR são multifatoriais e podem estar presentes em simultâneo: desregulações hormonais, alterações da anatomia genital, impacto psicossocial.

Nas mulheres com HCSR, os valores elevados de androgénios bloqueiam o eixo hipotálamo-hipófise-ovários, com diminuição da secreção de GnRH e consequentemente de FSH (Hormona Folículoestimulante) e LH (Hormona Luteinizante), o que origina ciclos anovulatórios e irregularidades menstruais, que afetam 30%-60% das mulheres com HCSR-C sem contraceção^[16],^[36]. Para além do impacto negativo do hiperandrogenismo, a 17OHP em excesso pode atuar diretamente sobre os recetores de progesterona ou ser convertido em progesterona e assim, estas duas hormonas exercem uma função contraceptiva: comprometem o desenvolvimento adequado do endométrio durante a fase folicular do ciclo menstrual, diminuem a motilidade das trompas uterinas e alteram as características do muco cervical^[36],^[52].

A virilização dos genitais femininos interfere com a atividade sexual nas doentes, por vezes impedindo totalmente o coito^[52]. Além disso, mesmo após a cirurgia genital, podem existir dificuldades no ato sexual devido ao desenvolvimento de estenose vaginal. É importante educar as mulheres relativamente à sua fertilidade, uma vez que aproximadamente metade das doentes com HCSR têm perceções erradas sobre a sua capacidade reprodutiva, o que pode influenciar negativamente as suas decisões reprodutivas^[8],^[61].

Para além dos distúrbios anatómicos e hormonais nesta patologia, o número reduzido de filhos está associado a outros motivos: diminuição da libido, o medo do estigma e do julgamento associado à doença que leva a um menor interesse na procura de um parceiro ou diminuição do desejo de constituir família. Também, a homossexualidade é mais prevalente nestas mulheres, o que contribui para o menor número de gravidezes observadas^[36],^[52],^[59]. Casteràs *et al.* reportaram que apenas 23,6% das mulheres com HCSR-C incluídas no seu estudo expressaram intenção de engravidar, contrastando com 50% das mulheres com a forma NC da doença. Uma das hipóteses propostas para explicar esta discrepância reside no facto de que muitas mulheres com HCSR-NC só são diagnosticadas com a doença após investigação por infertilidade, o que poderá indicar um maior desejo de maternidade neste subgrupo^[36].

Caso as mulheres com HCSR pretendam engravidar, o primeiro passo consiste na estabilização da patologia através da toma de hidrocortisona como fármaco de primeira linha, podendo também se optar pela prednisolona. O objetivo dos corticoides é diminuir os níveis de androgénios e progesterona (os valores de progesterona devem ser < 2mmol/L), restaurar uma atividade ovulatória normal e proporcionar um útero adequado para a implantação do embrião e manutenção da gravidez^[36]. No entanto, as mulheres com HCSR-NC, como são diagnosticadas numa fase mais tardia da vida, apresentam mais dificuldade em engravidar e um menor número de gravidezes bem-sucedidas. Ainda assim, o recurso a glucocorticoides nestas mulheres tem sido associado à redução da incidência de abortamentos espontâneos^[53],^[60],^[61].

Se a corticoterapia não for suficiente para permitir a gravidez desejada, podem ser tentados outros fármacos já abordados, como os antiandrogénios e inibidores da aromatase^[16].

Em última linha, os casais podem ser encaminhados para as consultas de Infertilidade para equacionar a realização de técnicas de Procriação Medicamente Assistida. Para induzir a ovulação é usado o citrato de clomifeno ou gonadotrofinas indutoras da ovulação. Como técnicas de PMA propriamente ditas, por norma recorre-se à Fertilização In Vitro (FIV) com a possibilidade de realização de um estudo genético pré-implantação para detetar o risco de transmissão. Na prática clínica atual, este estudo genético pré-implantação é feito aos embriões obtidos por FIV, através de técnicas como análise de ligação genética, *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP arrays) ou *Next-generation Sequencing* (NGS) e permite a seleção pré-

implantatária de embriões, em que o embrião não afetado, é transferido para o útero materno num ciclo consecutivo^{[16], [61]}.

A infertilidade também pode ocorrer no sexo masculino e está associada a diferentes motivos que provocam disfunção testicular com azoospermia ou oligospermia. Nestes doentes, a infertilidade está, em grande parte dos casos, associada aos TARTs, que podem originar uma disfunção das células testiculares ou obstrução à saída dos espermatozoides^[36]. O estudo de Patricia S. Martín *et al.* concluiu que o tamanho do tumor apresenta uma correlação inversa com a contagem e a motilidade dos espermatozoides^[57].

Nos homens, os níveis elevados de androgénios também bloqueiam o eixo HHG, com perda da estimulação das células de Sertoli e diminuição de produção de testosterona testicular. Nestes casos, observa-se uma razão A4/T >1, o que indica que a fonte de androgénios é sobretudo suprarrenal^[36].

Também nos doentes do sexo masculino deve-se propor a criopreservação de gâmetas para posteriores técnicas de PMA. Em doentes com azoospermia obstrutiva persistente, pode-se recorrer à aspiração ou extração testicular de espermatozoides^[36].

A infertilidade é também um problema nos doentes com as formas mais raras de HCSR: na 17OHD e no défice de StAR ambos os sexos têm defeitos na produção de hormonas sexuais, o que culmina num hipogonadismo hipergonadotrófico. Têm sido documentadas gravidezes bem-sucedidas em mulheres diagnosticadas com deficiência da 17OH, 11OH, da POR, StAR e com a forma mais ligeira da HCSR Lipoide através de técnicas de PMA. Nestas mulheres, foram também descritas gravidezes em doentes com esquemas terapêuticos que associavam dexametasona, análogos do GnRH e gonadotrofinas, com o objetivo de promover a resposta ovárica^{[6], [8]}. Relativamente à deficiência da 3βHSD2, os dados científicos disponíveis não reportam, até ao momento, dados relativos a taxas de fertilidade ou de gravidezes bem-sucedidas.

14.1. Aconselhamento genético em casais com HCSR

O aconselhamento genético pré-conceção é recomendado em todos os casais que pretendam ter filhos e em que um deles apresenta HCSR. Se um dos pais for afetado pela doença, todos os filhos herdarão pelo menos uma mutação, pelo que é importante estudar geneticamente o parceiro para a avaliação dos riscos e benefícios prévia à gravidez^[8]. Nos portadores já foram detetadas ligeiras elevações nos níveis de 17OHP, mas essa análise isolada não é confiável para confirmar o estado de portador, sendo os testes genéticos a única forma precisa de diagnóstico^[36].

Um outro fator que torna importante o estudo genético é que um doente com a forma HCSR-NC pode ter um filho afetado pela forma HCSR-C, uma vez que uma parte dos doentes com HCSR-NC são heterozigotos compostos com diferentes mutações em cada alelo, sendo que algumas delas podem, de forma isolada, corresponder a uma forma clássica e mais grave da HCSR ao serem transmitidas à descendência^[16].

15. Gravidez

A gravidez na HCSR é considerada de risco e a sua vigilância apresenta desafios, sobretudo devido às alterações inerentes ao período gestacional^[36].

São várias as complicações obstétricas descritas: aumento do risco de abortos espontâneos, sobretudo nas mulheres com a forma NC; maior frequência de recém-nascidos leves para a idade gestacional; e um número mais elevado de partos por cesariana, que são 4 vezes superiores nas mulheres com HCSR^{[16], [36]}. A maioria das cesarianas realizadas é motivada por antecedentes de cirurgias genitais, que podem indicar possíveis alterações no canal de parto e devido à incompatibilidade fetopélvica, uma vez que a exposição excessiva a andrógenos pode levar ao desenvolvimento de uma pelve mais estreita, com características tipicamente masculinas. Contudo, não existe uma recomendação universal para sua realização em todos os casos.

É também proposta a hipótese de um risco aumentado para desenvolvimento de Diabetes Gestacional nas grávidas com HCSR associado ao facto da necessidade de doses mais elevadas de corticoides na gravidez, no entanto uma revisão sistemática realizada mostrou que o risco de Diabetes Gestacional destas grávidas era semelhante ao esperado nas grávidas em geral. Além disso, o risco de desenvolver pré-eclâmpsia ou parto pré-termo não está aumentado nas grávidas com HCSR^[61].

Por último, é fundamental estar atento aos sinais de infeção durante a gravidez, uma vez que o uso prolongado de corticoides pode aumentar o risco de corioamnionites nestas grávidas^{[60], [61]}.

Nessas circunstâncias, os biomarcadores habitualmente utilizados na monitorização da terapêutica, como a 17OHP e a androstenediona, tornam-se menos fiáveis, uma vez que os seus níveis podem estar naturalmente elevados na gravidez^[61]. Deste modo, a vigilância deve ser centrada essencialmente na clínica, incluindo a avaliação da pressão arterial e risco de pré-eclâmpsia; do equilíbrio hidroelectrolítico; dos níveis lipídicos e glicémicos; e identificação de sinais de sobre e subtratamento. Contudo, por vezes, sintomas comuns à gravidez, como náuseas, vómitos e fadiga, tornam difícil a perceção da necessidade de ajuste de doses terapêuticas^[36].

Paralelamente à vigilância da grávida, é essencial manter uma monitorização regular e rigorosa do bem-estar fetal, devido ao risco acrescido de complicações obstétricas, nomeadamente parto pré-termo e restrição do crescimento intrauterino^[16].

Durante o 1º e 2º trimestre da gravidez, as doses de corticoides utilizadas são iguais às do período pré-gestacional. A partir das 24 semanas, é geralmente recomendada uma elevação de 20% a 40% na dose, de forma a compensar o aumento da clearance materna do cortisol e das exigências metabólicas da gestação. Todavia, é importante salientar que a prática da corticoterapia na gravidez continua a basear-se na opinião de especialistas e considerações teóricas, sendo necessários mais estudos que a fundamentem^{[16], [61]}. A hidrocortisona e prednisolona são corticoides seguros para usar durante a gravidez, uma vez que são inativados na placenta. Por sua vez, a dexametasona não deve ser usada na gravidez por atravessar a placenta e afetar o feto. Durante a gravidez, os níveis elevados de progesterona exercem um efeito anti-mineralocorticoide, o que consequentemente pode levar a uma necessidade de iniciar ou ajustar a dose de fludrocortisona, com base na clínica da doente e na pressão arterial e caliémia^{[8], [61]}.

Durante o parto, as doses de corticoides devem ser ajustadas para as necessárias em situação de stress, embora não exista nenhum protocolo padrão: algumas orientações sugerem a administração de 100mg de hidrocortisona endovenosa no início da fase ativa do trabalho de parto ou imediatamente antes de uma cesariana, seguida de uma dose de manutenção de

200mg durante 24 horas. No pós-parto, recomenda-se manter o dobro da dose habitual por via oral durante 2 a 4 dias e se a evolução clínica for favorável, a mulher pode retornar à dose utilizada antes da gravidez^[61].

A amamentação é segura em mulheres com HCSR, uma vez que a hidrocortisona ou prednisolona são pouco excretadas no leite materno. Alguns especialistas recomendam que a mãe amamente antes de tomar a medicação^{[16], [61]}.

16. Transição do acompanhamento na HCSR

A transição dos cuidados de saúde da infância para a idade adulta representa um momento crítico nos pacientes com HCSR e estima-se que até metade dos doentes pode perder o seguimento da sua doença, principalmente indivíduos do sexo masculino já virilizados, que tendem a subestimar os riscos a longo prazo da não adesão^{[31], [37]}. Este processo deve assentar numa equipa multidisciplinar que invista no acompanhamento clínico e psicológico dos doentes, na educação e promoção da autonomia dos doentes desde a adolescência e faça a ponte entre a idade pediátrica e a adulta.

17. Conclusão

A HCSR continua a constituir um grande desafio na área da Endocrinologia, visto caracterizar-se pela disrupção de várias linhas hormonais importantes para a homeostasia do ser humano e por ainda se relatarem várias complicações associadas à mesma que não devem ser menosprezadas. Todavia, ao longo dos anos tem aumentado o conhecimento relativo a esta patologia com o objetivo de otimizar a saúde em geral e a qualidade de vida destes pacientes. Urge a necessidade de novas modalidades terapêuticas, quer a nível farmacológico quer a nível celular e genético, que permitam reduzir os efeitos nefastos dos corticoides e desta forma promovam uma maior adesão à terapêutica por parte dos doentes e de novas estratégias que facilitem o processo de conceção para estas famílias. É também fundamental apoiar estes doentes do ponto de vista humano e psicológico para que encarem de uma forma positiva a sua identidade, o seu corpo e a doença. Todos estes objetivos só poderão ser atingidos se os cuidados forem prestados por equipas multidisciplinares experientes, com envolvimento ativo dos doentes e seus cuidadores nas várias decisões necessárias ao longo de todas as fases da vida.

18. Anexos

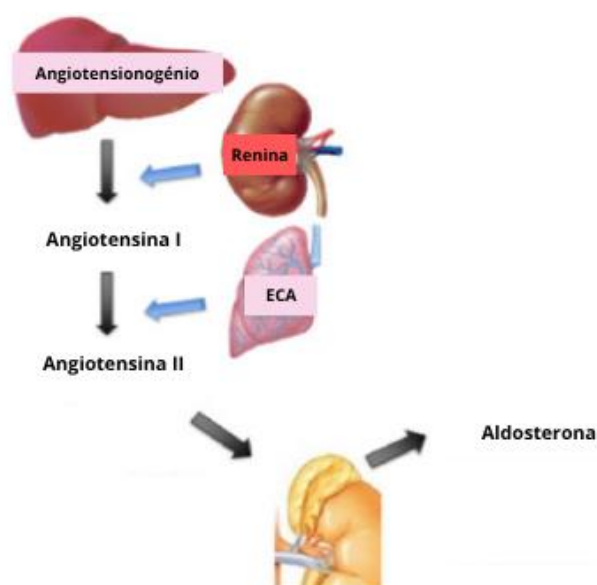


Figura 1- Eixo Renina- Angiotensina-Aldosterona (Adaptado de Hine J, Schwell A, Kairys N. *An Unlikely Cause of Hypokalemia*. J Emerg Med. 2017; 52(5): 187-191)

Quando estimuladas, as células justaglomerulares do rim produzem Renina que transforma o Angiotensinogénio (produzido no fígado) em Angiotensina I. Subsequentemente, no parênquima pulmonar, a Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA) converte a Angiotensina I em Angiotensina II. Por fim, a Angiotensina II estimula a produção de Aldosterona pelas suprarrenais.

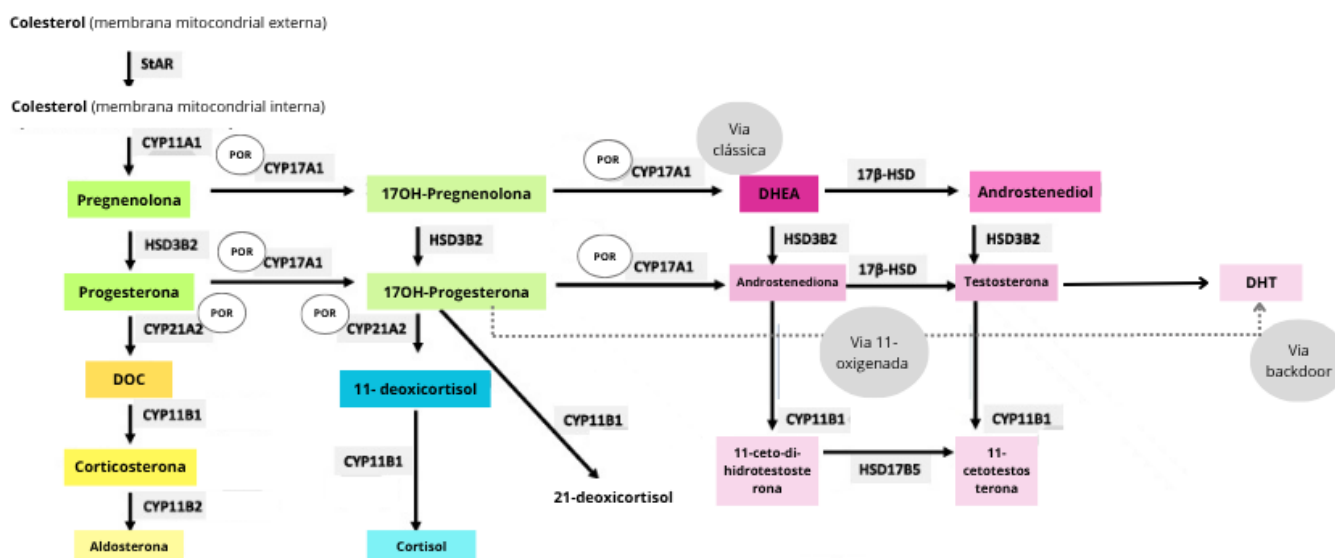


Figura 2- Esteroidogénese na Suprarrenal (Adaptado de Tosun BG, Guran T. *Rare forms of congenital adrenal hyperplasia*. Clinical Endocrinology. 2024; 101:371-385)

A aldosterona é produzida a partir da progesterona que, por ação da 21OH, se converte em 11-deoxicorticosterona (DOC), que por sua vez se converte em corticosterona pela 11OH e depois em aldosterona pela aldosterona sintetase. O cortisol é obtido a partir da pregnenolona que é convertida em 17OH-pregnenolona pela 17OH, que pela ação da 3βHSD2 e da 21OH se transforma em 11-deoxicortisol e por fim, este metabolito é transformado em cortisol pela

11OH. A produção de androgénios tem 3 vias: a via clássica com a produção de DHEA, androstenediona e testosterona por ação das enzimas 17OH, 3 β HSD2 e 17 β -hidroxisteroide desidrogenase; via 11-oxigenada com a conversão da androstenediona e da testosterona em 11-cetotestosterona e 11-ceto- di-hidrotestosterona; e ainda a via alternativa/*backdoor*, que permite a produção de di-hidrotestosterona (DHT) diretamente a partir da 17-hidroxiprogesterona.



Figura 3- Escala de Prader (Adaptado de McNamara ER, Swartz JM, Diamond DA. *Initial Management of Disorders of Sex Development in Newborns*. Urology. 2017; 101:1–8)

Esta escala é definida do estadio 0 (genitália feminina normal) ao VI (masculinização completa). Estadio I- clitoromegalia isolada sem fusão labial; Estadio II- fusão labial posterior e ligeira clitoromegalia; Estadio III- orifício urogenital único e uma fusão labial praticamente completa; Estadio IV- aparência é mais masculina que feminina e observa-se uma fusão labial completa, um clitóris fálico e um seio urogenital na base do clitóris; Estadio V- pênis normalmente formado e a bolsa escrotal está normalmente formada, mas vazia.

19. Bibliografia

- [1] Bornstein SR, Malyukov M, Heller C, Ziegler CG, Ruiz-Babot G, Schedl A *et al.* New Horizons: Novel Adrenal Regenerative Therapies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(9): 3103–3107
- [2] Okpaise OO, Ahn H, Tonni G, Ruano R. Prenatal diagnosis and in utero treatment of congenital adrenal hyperplasia: An up-to-date comprehensive review. *Prenatal Diagnosis.* 2024; 44:635–643
- [3] Bouliari A, Bullard F, Lin-Su K, Lekarev O. Current Advances in the Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Advances in Pediatrics.* 2024; 71(1): 135-149
- [4] Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2023; 401: 227-244
- [5] Hine J, Schwell A, Kairys N. An Unlikely Cause of Hypokalemia. *J Emerg Med.* 2017; 52(5): 187-191
- [6] Tosun BG, Guran T. Rare forms of congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol.* 2024; 101:371-385
- [7] Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *European Journal of Endocrinology.* 2022; 186(1):R1-R14
- [8] Cera G, Locantore P, Novizio R *et al.* Pregnancy and Prenatal Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Med.* 2022; 11(20): 6156
- [9] Adriaansen BPH, Schröder MAM, Span PN, Sweep FCGJ, van Herwaarden AE, Claahsen-van der Grinten HL. Challenges in treatment of patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Front Endocrinol.* 2022; 13: 1064024
- [10] Santos-Silva R, Cardoso R, Lopes L *et al.* CYP21A2 gene pathogenic variants: A multicenter study on genotype-phenotype correlation from a Portuguese Pediatric Cohort. *Horm Res Paediatr.* 2019; 91(1):33–45
- [11] İsakoca M, Erdeve S, Çetinkaya S. Rare Types of Congenital Adrenal Hyperplasias Other Than 21-hydroxylase Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2025;17(1):23-32
- [12] Rashmi KG, Ravichandran L, Roy A *et al.* Clinical Features of Unrecognized Congenital Adrenal Hyperplasia due to 17 α -hydroxylase Deficiency Since Adolescence: A Case Report. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2023; 38(2):131-134
- [13] Fylaktou I, Mertzianian A, Farakla I *et al.* Genetics of 21-OH Deficiency and Genotype–Phenotype Correlation: Experience of the Hellenic National Referral Center. *Curr Issues Mol Biol.* 2024; 46 (10): 10696–10713
- [14] Cera G, Corsello A, Novizio R, Donna VD, Locantore P, Paragliola RM. Severe Hyperandrogenism in 46,XX Congenital Adrenal Hyperplasia: Molecular Physiopathology, Late Diagnoses, and Personalized Management. *Int J Mol Sci.* 2024; 25 (21): 11779
- [15] McNamara ER, Swartz JM, Diamond DA. Initial Management of Disorders of Sex Development in Newborns. *Urology.* 2017; 101:1–8
- [16] Maher JY, Gomez-Lobo V, Merke DP. The management of congenital adrenal hyperplasia during preconception, pregnancy, and postpartum. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023; 24:71-83

- [17] Jha S, Turcu AF. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021; 50(1): 151-165
- [18] Concolino P, Costella A. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21-Hydroxylase Deficiency: A Comprehensive Focus on 233 Pathogenic Variants of CYP21A2 Gene. *Mol Diagn Ther.* 2018; 22:261–280
- [19] Sani I, Rossodivita NA, Mariani M et al. CYP21A2 genetics: When genotype does not fit phenotype. *Clin Biochem.* 2016; 49(6): 524-525
- [20] Concolino P, Falhammar H. Genetics in Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency and Clinical Implications. *J Endocr Soc.* 2025; 9(3): bvaf018
- [21] Auchus RJ. The uncommon forms of congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2022; 29(3):263-270
- [22] He R, Xu L, Yang N *et al.* Novel compound heterozygous CYP17A1 mutations identified in a family with two siblings affected by 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *Steroids.* 2025; 214:109562
- [23] Wang C, Tian Q. Diagnostic challenges and management advances in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency, a rare form of congenital adrenal hyperplasia, with 46, XX karyotype. *Front Endocrinol.* 2023; 14:1226387
- [24] Alawi AMA, Nordenström A, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency. *Endocrine.* 2019; 63:407-421
- [25] Zhang T, Ma X, Wang J *et al.* Clinical and molecular characterization of thirty Chinese patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2021; 206:105788
- [26] Bose HS, Sugawara T, 3rd Strauss JF, Miller WL. The Pathophysiology and Genetics of Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia. *New England Journal of Medicine.* 1996; 335(25):1870–1878
- [27] Aveiro-Lavrador M, Lages ADS, Barros L, Paiva I. Late diagnosis of classic congenital adrenal hyperplasia: Long-term consequences during adulthood. *Endocrinol, Diabetes Metab Case Rep.* 2021; 2021:21–32
- [28] Vemula BR, Olajide OB, Adepoju Y. Bilateral Adrenal Myelolipomas in a Female Patient With Undiagnosed Non-classic Congenital Adrenal Hyperplasia. *Cureus.* 2023; 15(2): e35017
- [29] Turcu AF, Auchus RJ. The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 153: 63–71
- [30] Pang S, Clark A, Neto EC *et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening.* 1993; 2(2-3):105-139
- [31] Eitel KB, Fechner PY. Barriers to the Management of Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025; 110(1): 67–73
- [32] Tajima T. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: Utility of liquid chromatography with tandem mass spectrometry as a secondary test. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2025; 34(1):13-18

- [33] Chikkalingaiah MH, Bevinakoppamath S, Archana SS *et al.* Implementing and validating newborn screening for inborn errors of metabolism in South India: a 2-year observational study at a tertiary care hospital. *BMJ Public Health.* 2024; 2(2): e001459
- [34] Barra CB, Sena GS, Oliveira HP *et al.* Lessons of screening two million newborns for congenital adrenal hyperplasia: 10-year experience of the Minas Gerais Public Health Program. *Jornal Peditaria.* 2025; 101(3):341-348
- [35] Miller WL. Congenital Adrenal Hyperplasia: Time to Replace 17OHP with 21-Deoxycortisol. *Horm Res Paediatr.* 2019; 91:416–420
- [36] Nowotny HF, Tschaidse L, Auer MK, Reisch N. Prenatal and Pregnancy Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clin Endocrinol.* 2024; 101(4):359-370
- [37] Claahsen-van der Grinten HL, Adriaansen BPH, Falhammar H. Challenges in Adolescent and Adult Males With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025; 110(1):25-36
- [38] Bacila IA, Lawrence NR, Badrinath SG, Balagamage C, Krone NP. Biomarkers in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol.* 2024; 101:300–310
- [39] Bancos I, Kim H, Cheng HK *et al.* Glucocorticoid therapy in classic congenital adrenal hyperplasia: traditional and new treatment paradigms. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism.* 2025; 20(1):33-49
- [40] Schröder MAM, Claahsen - van der Grinten HL. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022; 23:631-645
- [41] Nowotny HF, Choi H, Ziegler S *et al.* Immunophenotypic Implications of Reverse-Circadian Glucocorticoid Treatment in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int J Mol Sci.* 2025; 26(4):1479
- [42] Ahmed SEAM, Soliman AT, Ramadan MA *et al.* Long-term prednisone versus hydrocortisone treatment in children with classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) and a brief review of the literature. *Acta Biomed.* 2019; 90(3):360–369
- [43] Lousada LM, Mendonca BB, Bachega TASS. Adrenal crisis and mortality rate in adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia. *Arch Endocrinol Metab.* 2021; 65(4):488-494
- [44] Sarafoglou K, Auchus RJ. Future Directions in the Management of Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025; 110(1):74–87
- [45] Speiser PW. Emerging medical therapies for congenital adrenal hyperplasia. *F100Research.* 2019; 8(1):363
- [46] Auchus RJ, Hamidi O, Pivonello R *et al.* Phase 3 Trial of Crinicerfont in Adult Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med.* 2024; 391(6):504–514
- [47] Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S & Cutler Jr GB. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(3) :1114–1120
- [48] El-Maouche D, Merke DP, Vogiatzi MG *et al.* A Phase 2, Multicenter Study of Nevanimibe for the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(8): 2771–2778

- [49] Frontino G, Stancampiano MR, Aiuti A. Potentialities of Gene Therapy in Pediatric Endocrinology. *Horm Res Paediatr.* 2023; 96 (6):646–657
- [50] Graves LE, Dijk EB, Zhu E *et al.* AAV-delivered hepato-adrenal cooperativity in steroidogenesis: Implications for gene therapy for congenital adrenal hyperplasia. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2024; 32(2):101232
- [51] Chawla R, Weidler EM, Hernandez J, Grimbsy G, Leeuwen KV. Utilization of a shared decision-making tool in a female infant with congenital adrenal hyperplasia and genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019; 32(6):643–646
- [52] Chatziaggelou A, Sakkas EG, Votino R, Papagianni M, Mastorakos G. Assisted Reproduction in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Front Endocrinol.* 2019; 10:723
- [53] Uçar A, Mengen E, Aycan Z. Psychosocial Development, Sexuality and Quality of Life in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2025; 17(1):54-59
- [54] Nordenström A, Lajic S, Falhammar H. Long-Term Outcomes of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab.* 2022; 37:587-598
- [55] Zaric SP, Milenkovic T, Todorovic S *et al.* Metabolic Syndrome Spectrum in Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia—A Comprehensive Review. *Metabolites.* 2025; 15(2):89
- [56] Rangaswamaiah S, Gangathimmaiah V, Nordenstrom A, Falhammar H. Bone Mineral Density in Adults With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 2020.11:493
- [57] Martín PS, Russmann MLE, Mendeluk G, Fierro MF, Marino R, Pardes E. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) in adult males: Clinical presentation, hormone function and the detection of adrenal and testicular adrenal rest tumors (TARTs). *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021; 68(4):227-235
- [58] El-Maouche D, Hannah-Shmouni F, Mallappa A, Hargreaves CJ, Avila NA, Merke DP. Adrenal morphology and associated comorbidities in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91(2):247–255
- [59] Daae E, Feragen KB, Waehre A, Nermoen I, Falhammar H. Sexual Orientation in Individuals With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review. *Front Behav Neurosci.* 2020; 14(38)
- [60] Auer MK, Minea CE, Quinkler M *et al.* Women With Congenital Adrenal Hyperplasia Have Favorable Pregnancy Outcomes but Prolonged Time to Conceive. *J Endocr Soc.* 2025; 9(1):bvae211
- [61] Yu J, Lu S, Fang L, Kakongoma N, Hu W. Pregnancy management of IVF-ET pregnancies in a patient with classical 21-hydroxylase deficiency: A case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024; 293: 50-56

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

