

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

July do Nascimento Alves

**HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA
POR DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE
EM MULHERES E SUAS REPERCUSSÕES**

São Paulo
2019

July do Nascimento Alves

**HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA
POR DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE
EM MULHERES E SUAS REPERCUSSÕES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof^a Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani

Alves, July do Nascimento

Hiperplasia suprarrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase em mulheres e suas repercussões / July do Nascimento Alves. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.

87 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Esteroide 21-hidroxilase 2. Glucocorticóides 3. Hiperandrogenismo
4. Hiperplasia suprarrenal congênita 5. Hipoaldosteronismo I. Xylaras,
Beatriz Duarte Palma II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.4

JULY DO NASCIMENTO ALVES

**HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÊNITA
POR DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE
EM MULHERES E SUAS REPERCUSSÕES**

São Paulo, 19 de novembro de 2019

Professor orientador – Prof^a Dr^a Beatriz Xylaras Duarte Palma

Professor examinador - Prof^a Dr^a Sandra Castro Poppe

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha família, a qual participou ativamente da minha formação acadêmica, profissional e humana.

A todos os professores, por compartilharem comigo os conhecimentos necessários para execução desse trabalho e para minha carreira profissional.

Aos colaboradores do Centro Universitário São Camilo, os quais ofereceram-me todo suporte necessário para obter uma boa formação acadêmica.

Às minhas amigas de graduação que leram partes desse trabalho, auxiliando em sua melhoria e proporcionaram-me apoio emocional.

Aos meus amigos de infância que, apesar de estudarem áreas do conhecimento completamente diferentes, escutaram repetidamente a explanação a respeito desse trabalho, resultando em maior acessibilidade na transmissão de informações.

A todos os profissionais da saúde que estão constantemente em busca de novos aprendizados e conhecimentos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, por toda saúde e força.

À minha família, a qual sempre me incentivou a seguir meus sonhos e sempre acreditou em mim (inclusive quando eu mesmo não acreditava). Em especial, a minha mãe, Cristiane, a qual me ensinou a superar todos os obstáculos, sem perder a empatia, graça e amor pela vida.

À todos os professores que em algum momento passaram por minha vida e que me proporcionaram o gosto pelo conhecimento, sempre guiando-me a alcançar meu potencial.

À Dra. Helena Hachul e à Dra. Cristina Frange, as quais, pacientemente, abriram as portas do mundo acadêmico, dividindo um pouco de sua bagagem científica e deixando uma eterna marca em minha vida.

Aos colaboradores do Centro Universitário São Camilo, os quais gentilmente ajudaram-me e incentivaram-me no decorrer da minha graduação.

À professora Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras pelo incentivo, colaboração e paciência, tanto na docência, quanto como orientadora, possibilitando a existência e conclusão deste trabalho.

Às minhas amigas de classe, que durante esses quatro anos me ensinaram o significado de amizade, companheirismo, dedicação e persistência.

E, por fim, à minha segunda família: meus amigos de infância, os quais, durante os últimos anos não somente estiveram presentes, mas foram de significativa importância para meu crescimento como ser humano.

“O conhecimento torna a alma jovem e diminui a
amargura da velhice. Colhe, pois, a sabedoria.
Armazena suavidade para o amanhã.”

-Leonardo Da Vinci-

RESUMO

No córtex da adrenal ocorre o processo de esteroidogênese, o qual resulta na formação de mineralocorticoides, glicocorticoides e andrógenos. Tais hormônios esteroidais têm sua síntese inter-relacionada e dependente de enzimas (principalmente a do complexo citocromo P450). Quando há deficiência enzimática, ocorre um desvio da rota metabólica, ocasionando aumento de concentração em alguns hormônios e deficiência de outros. Esse é o caso da Hiperplasia Suprarrenal Congênita, a qual comumente é decorrente da deficiência de 21-hidroxilase. A partir do grau de acometimento enzimático, divide-se tal doença em dois fenótipos: a forma não clássica (mais branda) e a forma clássica (subdivida em virilizante simples e perdedora de sal). Apesar da divergência funcional, ambas as formas provocam aumento da produção de andrógenos concomitantemente a redução na síntese de mineralocorticoides e glicocorticoides. Por conta do hiperandrogenismo, as mulheres tendem a sofrer de modo mais evidente as manifestações, fato que demonstra a importância do estudo dessa doença nesse sexo. Diante disso, sob a perspectiva feminina, tanto a forma clássica quanto a forma não clássica podem levar a quadros de acne, alopecia, hirsutismo, baixa estatura, virilização, disfunções menstruais e infertilidade (dado o hiperandrogenismo), hiperpigmentação e deficiência de adrenalina (ocasionado pela depleção de cortisol) e distúrbios eletrolíticos (decorrentes do hipoaldosteronismo). Além disso, pode haver associação com outras comorbidades, como é o caso da Síndrome de Ehlers Danlos do Tipo Hipermobilidade. O diagnóstico da Hiperplasia Suprarrenal Congênita alia os sinais e sintomas com provas laboratoriais (principalmente a 17-hidroxiprogesterona, usado na Triagem Neonatal) e até mesmo técnicas moleculares. Após o diagnóstico, há uma intervenção terapêutica, que visa a reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides, bem como o uso de antagonistas do receptor de andrógenos e/ou inibidores da 5 α -redutase. Contudo, essa intervenção terapêutica não tem finalidade de cura, sendo necessário, portanto, avanços nas técnicas de edição de DNA, as quais poderiam solucionar a deficiência de 21-hidroxilase.

Palavras-chave: Hiperplasia suprarrenal congênita. Esteroide 21-Hidroxilase. Hiperandrogenismo. Hipoaldosteronismo. Glucocorticóides.

ABSTRACT

In the adrenal cortex occurs the steroidogenesis process, which results in the formation of mineralocorticoids, glucocorticoids and androgens. Those hormones have an interrelated synthesis and enzyme dependent (mainly from those belonging of cytochrome P450 complex). In case of enzymatic deficiency, there is a deviation of the metabolic pathway, leading to increased concentration in some hormones and deficiency in others. This is the case of Congenital Adrenal Hyperplasia, which is commonly due to 21-hydroxylase deficiency. Based on degree of enzymatic involvement, the disease can be divided into two phenotypes: the non-classical form (milder) and the classical form (subdivided in simple virilizing and salt-wasting). Despite the functional divergence, both cause increased in the production of androgens and reduction in the synthesis of mineralocorticoids and glucocorticoids. Due to hyperandrogenism, women tend to suffer manifestations more clearly, fact that demonstrates the importance of studying this disease in the female gender. Taking this event into consideration and analyzing from the female perspective, both classical and non-classical forms can lead to acne, alopecia, hirsutism, short stature, virilization, menstrual dysfunction and infertility (due to hyperandrogenism), hyperpigmentation and adrenaline deficiency (caused by depletion of cortisol) and electrolyte disturbances (resulting from hypoaldosteronism). In addition, there may be association with other comorbidities, such as Ehlers Danlos Hypermobility Syndrome. The diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia combines signs and symptoms with laboratory tests (mainly 17-hydroxyprogesterone, which it is used in Neonatal Screening) and even molecular techniques. After diagnosis, a therapeutic intervention is realized, which aimed at the replacement of glucocorticoids and mineralocorticoids, as well as the use of androgen receptor antagonists and/or 5 α -reductase inhibitors. However, this therapeutic intervention has no cure purpose, therefore, it is necessary advances in DNA editing techniques that could solve the 21-hydroxylase deficiency.

Keywords: Adrenal Hyperplasia, Congenital. Steroid 21-Hydroxylase. Hyperandrogenism. Hypoaldosteronism. Glucocorticoids.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	16
Figura 2 - Esteroidogênese da suprarrenal	18
Figura 3 – Influências da HSRC na esteroidogênese da adrenal.....	23
Figura 4 - Gene CYP21A2 e regiões adjacentes.....	24
Figura 5 - Representação do aparelho pilossebáceo	28
Figura 6 - Hiperandrogenismo e acne: uma via de sinalização complexa.....	30
Figura 7 - Ciclo do pelo	31
Figura 8 - Comparação da distribuição capilar em homens normais, mulheres normais e mulheres com distúrbios de pelos	32
Figura 9 - Representação da conversão pilosa na alopecia androgenética	33
Figura 10 - Alopecia androgenética feminina	34
Figura 11 - Vias de sinalização Wnt	36
Figura 12 - Escala modificada de Ferriman-Gallwey	38
Figura 13 - Escala modificada de Ferriman-Gallwey: representação fotográfica ..	39
Figura 14 - Representação do desenvolvimento da vagina externa.....	42
Figura 15 - Virilização no sexo feminino.....	43
Figura 16 - Representação adaptada da Escala de Prader	44
Figura 17 - Clitoromegalia em uma mulher com HSRC	45
Figura 18 - Esquema da biossíntese placentário dos estrogênios	47
Figura 19 - Eixo hipotálamo - hipófise - ovários	49
Figura 20 - Microscopia óptica de um osso longo	52
Figura 21 - Microscopia óptica com enfoque no disco epifisário	53

Figura 22 - Processamento pós-transcricional da POMC	55
Figura 23- Esquema ilustrativo da rota de melanogênese	56
Figura 24 - Exemplo de hiperpigmentação de um paciente com HSRC	57
Figura 25 - Regulação hormonal cortico-medular da adrenal	59
Figura 26 - Ações genômicas e não genômicas da aldosterona	62
Figura 27 - Manifestações clínicas da SED tipo III em um paciente com HSRC...	65
Figura 28 - Via da 21-deoxicortisol e seu acometimento na HSRC.....	68
Figura 29 - Valores de referências após prova de estimulação com ACTH	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Diagnóstico de clitoromegalia	46
Tabela 2 - Pontos de corte de 17-OHP conforme peso do neonato.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS

16αOHDHEA	16 α -hidroxidesidroepiandrosterona
17-OH Pregnenolona	17-hidroxipregnenolona
17-OHP	17-hidroxiprogesteroa
21-OH	21-hidroxilase
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AKT	Proteína cinase B
AMH	Hormônio Anti-Mülleriano
AMP_c	3´5´-adenosina-monofosfato-cíclico
ANG I	Angiotensina I
ANG II	Angiotensina II
AR	Receptor de andrógenos
C₁₉	19 carbonos
CK1	Caseína cinase
CLIP	Peptídeo intermediário semelhante a corticotropina
CO₂	Dióxido de carbono
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
CYP	Citocromo P450
DAG	Diacilglicerol
DHEA	Desidroepiandrosterona
DHEA-S	Sulfato de desidroepiandrosterona
DHT	Di-hidrotestosterona
DKK1	Proteína relacionada a Dkkopf,

ERα	Receptor de estrogênio α
ERβ	Receptor de estrogênio β
Fox O1	<i>Forkhead Box classe O1</i>
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
GSK	Glicogênio sintase cinase
H⁺	Íon hidrogênio
HHA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HSRC	Hiperplasia Suprarrenal Congênita
HSRCFC	Hiperplasia Suprarrenal Congênita forma clássica
HSRCFNC	Hiperplasia Suprarrenal Congênita forma não clássica
IGF-1	Fator de crescimento insulina-símile tipo I
IL-6	Interleucina -6
IP₃	Inositol-1,4,5-fosfato
LH	Hormônio luteinizante
MC1-R	Receptor de melanocortina 1
mTORC1/2	Complexo da proteína alvo mecanístico da rapamicina
PI₃K	Fosfatidilinositol 3-cinase
PNMT	Feniletanolamina N-metiltransferase
POMC	Pró-opiomelanocortina
SED tipo III	Síndrome de Ehlers Danlos do Tipo Hiper mobilidade
SRY	Região de determinação sexual do cromossomo Y
TGF-β	Fator de crescimento transformante

TNX	Tenascina
TNX A	Tenascina A
TNX B	Tenascina B
α-MSH	Hormônio alfa estimulador de melanócitos
β-LPH	β -Lipotrofinas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 JUSTIFICATIVA	20
3 OBJETIVOS	21
3.1 Objetivos gerais.....	21
3.2 Objetivos específicos	21
4 METODOLOGIA.....	22
5 DESENVOLVIMENTO	23
5.1 Sintomatologia.....	26
5.1.1 Acne	28
5.1.2 Alopecia e hirsutismo	31
5.1.3 Virilização, disfunções menstruais e infertilidade	41
5.1.4 Baixa estatura	51
5.1.5 Hiperpigmentação	54
5.1.6 Deficiência de adrenalina	58
5.1.7 Distúrbios eletrolíticos e repercussões cardíacas	61
5.1.8 Outras manifestações.....	64
5.2 Diagnóstico.....	65
5.3 Intervenção Terapêutica.....	72
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
REFERÊNCIAS.....	80

1 INTRODUÇÃO

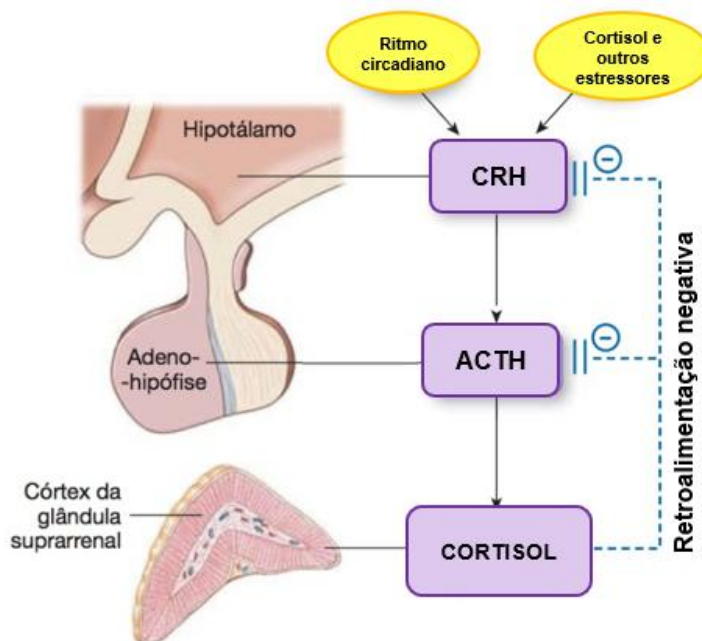
A suprarrenal, também conhecida como adrenal, é uma glândula endócrina localizada acima de ambos os rins. Possui duas regiões distintas: a medula, que é responsável pela síntese de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e o córtex que regula a produção de mineralocorticoides (em sua camada externa, ou seja, na zona glomerular), glicocorticoides (em sua zona fasciculada, ou seja, na camada intermediária) e de andrógenos (na zona reticular que corresponde a camada interna) (SILVERTHORN, 2017; PODGÓRSKI et al., 2018).

Vários mecanismos regulam os hormônios provenientes do córtex da adrenal. Por exemplo, a síntese de aldosterona (principal mineralocorticoide) é estimulada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona. O início de tal via se dá mediante a síntese de renina (a qual é ocasionada pela queda da pressão sanguínea, pela ativação simpática ou redução da concentração de cloreto de sódio nas células da mácula densa). Tal enzima é importante, pois auxilia na conversão do angiotensinogênio (de origem hepática) em angiotensina I (ANG I). Na corrente sanguínea, a ANG I acaba por encontrar a enzima conversora de angiotensina, a qual está principalmente presente nas células endoteliais da circulação pulmonar. É justamente essa enzima que converte a ANG I em angiotensina II (ANG II). Quando a ANG II alcança o córtex da suprarrenal, ela estimula a síntese da aldosterona. Esse mecanismo funciona como uma retroalimentação negativa, pois a secreção de ANG II e de aldosterona estimula, respectivamente, a vasoconstrição e a absorção de sódio, aumentando, portanto, a pressão sanguínea e diminuindo a necessidade de ativação do sistema (SILVERTHORN, 2017).

Já produção de cortisol (principal glicocorticoide) é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (figura 1). O núcleo paraventricular do hipotálamo contém neurônios que reagem sob estímulos de estressores físicos (como temperatura, hipoglicemia, inflamação, jejum, dor), emocionais (a exemplo do medo), bem como pelo efeito do cortisol e do ritmo circadiano (o qual segue um padrão claro-escuro, tendo duração aproximada de 24 horas). Com isso, há a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que, via sistema porta-hipofisário, estimulará a adeno-hipófise a liberar o hormônio adrenocorticotrófico

(ACTH), o qual poderá atuar no córtex da adrenal, estimulando a produção, principalmente, de cortisol (SILVERTHORN, 2017; WITCHEL, 2017).

Figura 1 – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal



Fonte: adaptado de Silverthorn, 2017

Notas: A secreção de cortisol é contínua e obedece ao ritmo circadiano, com a ocorrência de picos por volta das oito horas da manhã. A via de controle para tal depende do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, em que há dependência de outros hormônios (como CRH - Hormônio liberador de corticotrofina - e ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico) para sua síntese.

Além do cortisol, há indícios de que o ACTH estimula a secreção de andrógenos adrenais. Somado a isso, estudos indicam a existência de outros fatores estimulatórios (como a prolactina, o fator de crescimento insulina-símile tipo I - IGF-1, entre outros) (ELIAS et al., 2018).

Independentemente de qual seja o estímulo, mineralocorticoides, glicocorticoides e andrógenos adrenais pertencem a mesma rota metabólica, e, por consequência, são derivados da mesma molécula: o colesterol. Como o colesterol é a fonte primário de esteroides (a molécula esteroidal é formada por 17 átomos de carbonos dispostos em quatro anéis ligados entre si), os hormônios derivados dele são denominados de hormônios esteroidais (SILVERTHORN, 2017).

Devido ao fato de serem derivados do colesterol, os hormônios esteroidais possuem muita afinidade com lipídeos, atravessando a membrana plasmática

facilmente. Dado a tal lipofilicidade, eles não podem ser armazenados em vesículas secretoras, logo, apenas são sintetizados quando necessários, mediante a estímulos, e eliminados por difusão simples (SILVERTHORN, 2017).

Sua síntese (figura 2) se inicia pela enzima colesterol desmolase que cataboliza a conversão do colesterol (obtido por meio da dieta humana ou por síntese endógena) em pregnenolona. A partir desse ponto, a pregnenolona pode atuar, de maneira diferenciada, nas três zonas do córtex da suprarrenal (WITCHEL, 2017).

Na zona glomerular, a pregnenolona, então, pela ação da 3β -hidroxiesteroide-desidrogenase, transforma-se em progesterona. A 21-hidroxilase (21-OH) atua sob a progesterona, convertendo-a em desoxicorticosterona. A desoxicorticosterona, sob ação da 11β -hidroxilase, transforma-se em corticosterona e esta, via 18-hidroxilase, converte-se em 18-hidroxicorticoesterona. O produto da transformação da 18-hidroxicorticoesterona é a aldosterona, mediante a enzima 18-oxidase (MILLER, 2017; WITCHEL, 2017).

Já na zona fasciculada, a pregnenolona, sob a ação da 17α -hidroxilase, transforma-se em 17-hidroxipregnenolona (17-OH Pregnenolona). A 17-OH Pregnenolona, pela 3β -hidroxiesteróide-desidrogenase, é convertida a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), a qual, pela ação da 21-hidroxilase, transforma-se em 11-desoxicortisol. A 11β -hidroxilase converte a 11-desoxicortisol em cortisol (MILLER, 2017; WITCHEL, 2017).

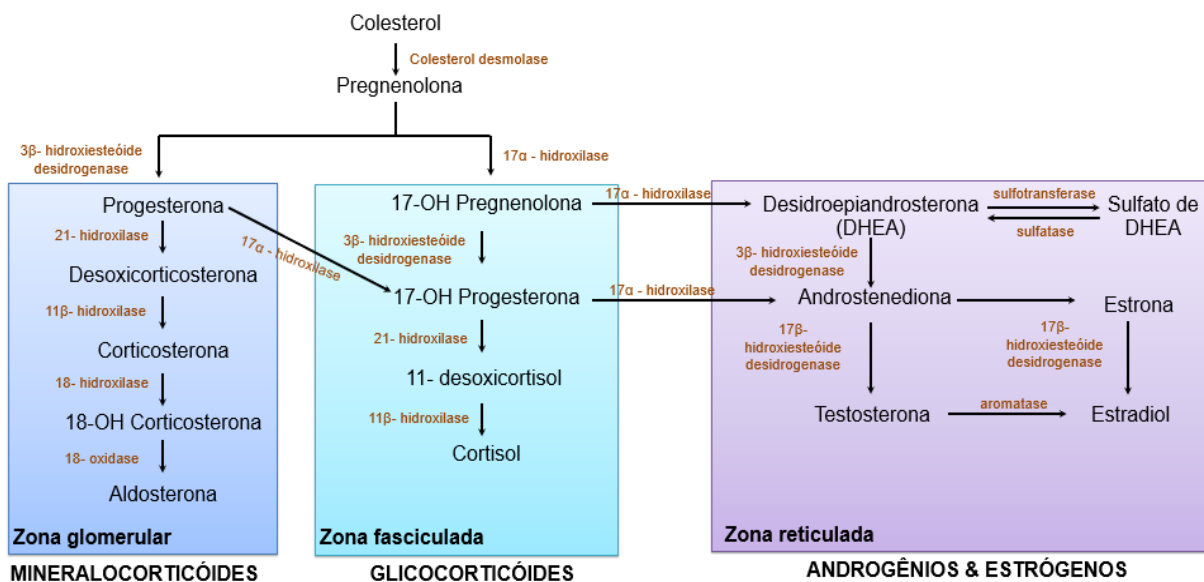
Contudo, vale frisar que também há vias intermediárias, que se utilizam da enzima 17α -hidroxilase, para a transformação de um substrato que está em zona adrenal diferente de seu produto. Esse é o caso da transformação de progesterona (zona glomerular) em 17-OHP (zona reticulada) (SPERLING, 2015); da conversão de 17-OH pregnenolona, (zona fasciculada) em desidroepiandrosterona (DHEA) (zona reticulada); ou, até mesmo, da 17-OHP em androstenediona (AZEVEDO et. al, 2014).

Como mencionado anteriormente, na zona reticulada, a 17 hidroxipregnenolona, sob ação da 17α -hidroxilase, é transformada em DHEA. Grande parte do DHEA formado é sulfatado, por meio da enzima sulfotransferase,

originando-se DHEA-S (sulfato de desidroepiandrosterona). Vale frisar que esse esteroide sulfatado não é substrato das enzimas de conversão a androstenediona. Contudo, o DHEAS podem ser dessulfatado (via sulfatase) a DHEA, atuando, portanto, como reserva deste hormônio. Dessa forma, somente a DHEA, sob ação da 3β -hidroxiesteróide-desidrogenase é convertida em androstenediona (WITCHEL, 2017). Embora não seja o local primário de ação, a enzima 17β -hidroxiesteróide-desidrogenase está presente na suprarrenal, permitindo a conversão de androstenediona em testosterona (LEGRAIN et al., 2000; MILLER, 2017; WITCHEL, 2017).

Ademais, a androstenediona e a testosterona podem ser convertidas em estrona e estradiol, respectivamente. Para tanto, conta com enzimas aromatases que estão localizadas em baixas concentrações nas adrenais. Somado a isso tem-se o fato de que a estrona pode ser convertida a estradiol pela 17β -hidroxiesteróide-desidrogenase (PODGÓRSKI et al., 2018).

Figura 2 - Esteroidogênese da suprarrenal



Fonte: adaptado de El-Maouche; Arlt; Merke, 2017; Podgórski et al., 2018

Notas: A partir do colesterol e por intermédio de enzimas (sendo a maioria pertencente ao complexo citocromo P450), ocorre reações metabólicas que permite a síntese de mineralocorticoides, glicocorticoides, andrógenos e até mesmo de estrógenos, bem como seus compostos intermediários. Diante da figura expressa acima, observa-se a interrelação entre essas.

A partir da imagem e da explicação anterior, percebe-se que a esteroidogênese ocorre por intermédio de várias enzimas, sendo a maioria (hidroxilases, oxidases, desmolase e aromatasas) pertencente ao complexo citocromo P450 (CYP); entretanto, algumas reações contam com desidrogenase esteroidais, localizadas fora desse complexo (PODGÓRSKI et al., 2018).

Dado a interligação da síntese de hormônios esteroidais e as diferentes classes (mineralocorticoides, glicocorticoides, andrógenos e estrógenos) codificadas por uma ou mais destas enzimas, pode-se inferir que deficiências destas resultam em doenças metabólicas com várias repercussões no organismo, a exemplo da Hiperplasia Suprarrenal Congênita (HSRC) (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017; WITCHEL, 2017; PODGÓRSKI et al., 2018).

Na HSRC, a rota da esteroidogênese é desviada, podendo levar a uma redução na síntese de glicocorticoides e mineralocorticoides (que, por sua vez, em situações extremas pode resultar em óbito), bem como um aumento de andrógenos. É justamente o quadro de hiperandrogenismo que acarreta em uma maior evidência sintomatológica na mulher, afetando, principalmente sua qualidade de vida (WITCHEL, 2010; CARMINA et al., 2017; PODGÓRSKI et al., 2018).

Além da qualidade de vida, alguns estudos indicam que pode haver prejuízos a expectativa de vida. O grupo liderado por Falhammar e colaboradores (2014) verificou-se que com a inclusão do diagnóstico precoce (e consequentemente seu tratamento), a taxa de mortalidade sueca por HSRC decaiu, contudo, essa ainda ocorre, aproximadamente, 6,5 anos antes do que o esperado. Vale ressaltar, entretanto, que tal estudo possui uma série de limitações, como: subnotificações, informações perdidas, alto desvio padrão e análise em apenas uma população (sueca) (FALHAMMAR et al., 2014).

Apesar disso e considerando os sérios impactos à qualidade de vida, o conhecimento a respeito da HSRC é extremamente relevante, sendo, até mesmo, discutido em algumas Portarias e Diretrizes do Ministério da Saúde. Portanto, a abordagem dessa temática deve ser realizada de modo a compreender a doença como um todo, apresentando sua fisiopatologia, repercussões clínicas (sinais e sintomas), metodologias diagnósticas e intervenção terapêutica.

2 JUSTIFICATIVA

No âmbito da conclusão do Bacharelado em Biomedicina, a motivação para realização deste trabalho advém da busca em compreender os mecanismos fisiopatológico da Hiperplasia Suprarrenal Congênita, doença de ordem genética e de acometimento sistêmico (ocasionando quadro de acne, alopecia, hirsutismo, baixa estatura, virilização, disfunção menstrual, infertilidade, hiperpigmentação, deficiência de adrenalina e distúrbio eletrolítico) e que pode levar ao óbito neonatal.

Apesar de tal doença pertencer ao Programa de Triagem Neonatal (popularmente conhecido como teste do pezinho), ela ainda é desconhecida por muitos (seja por leigos ou por profissionais da área da saúde) e, muitas de suas repercussões ainda não possuem claros embasamentos teórico-científicos.

Assim, a realização e divulgação deste trabalho visa difundir o conhecimento a respeito da doença, auxiliando no seu reconhecimento e diagnóstico (tanto clínico quanto laboratorial), bem como direcionando a um tratamento precoce. Com isso, haveria diminuição dos sinais e sintomas, fato que aumentaria a qualidade de vida dos acometidos e sua expectativa de vida (principalmente das mulheres, as quais possuem manifestações mais evidentes).

3 OBJETIVOS

Visando identificar todas as questões pertinentes à realização desse trabalho, dividiu-se os objetivos em gerais e específicos, conforme elucidado a seguir.

3.1 Objetivos gerais

O presente trabalho visa analisar e compreender os mecanismos fisiopatológicos da Hiperplasia Suprarrenal Congênita, enfatizando as alterações nos hormônios esteroidais e seu impacto na saúde dos indivíduos acometidos por tal doença.

3.2 Objetivos específicos

Para que se possa contemplar os mecanismos fisiopatológicos em sua totalidade, estabeleceu-se os seguintes objetivos secundários:

- I. Retratar a deficiência enzimática de 21-hidroxilase e como essa afeta os hormônios esteroidais;
- II. Diferenciar a Forma Clássica da Forma Não Clássica da Hiperplasia Suprarrenal Congênita, enfatizando o caso feminino;
- III. Apresentar as repercussões clínicas ocasionadas na Hiperplasia Suprarrenal Congênita;
- IV. Discorrer sobre as formas diagnósticas da doença (tanto clínicas, quanto laboratoriais) e suas abordagens terapêuticas.

4 METODOLOGIA

A presente revisão bibliográfica foi realizada de dezembro de 2018 a setembro de 2019, consultando-se bases de dados (como Lilacs, PubMed), a biblioteca eletrônica SciELO e ferramentas de busca como o Google Acadêmico. Para tanto, os descritores utilizados foram: Hiperplasia Suprarrenal Congênita, deficiência de 21-hidroxilase, hiperandrogenismo, deficiência de aldosterona, deficiência de cortisol, esteroidogênese, Síndrome de Ehlers-Danlos, 17-hidroxiprogesterona, Triagem Neonatal, acne, hirsutismo, alopecia, virilização, infertilidade, hiperpigmentação, adrenalina, potássio e sódio. Tais descritores foram somados aos operadores AND, OR e NOT.

Visando otimizar a busca, utilizou-se de filtros de linguagem (Português, Inglês e Espanhol).

Vale ressaltar que não houveram delimitações quanto faixa etária (proporcionando uma abordagem mais generalista), tipos metodológicos de estudos e datas de publicações.

Com a ausência de tais parâmetros e considerando o elevado número de resultados obtidos, observava-se o título de cada artigo e caso esse apresentasse relevância ao tema, lia-se o resumo. Na presença de informações pertinentes para o desenvolvimento desse trabalho, consultava-se o artigo em sua íntegra.

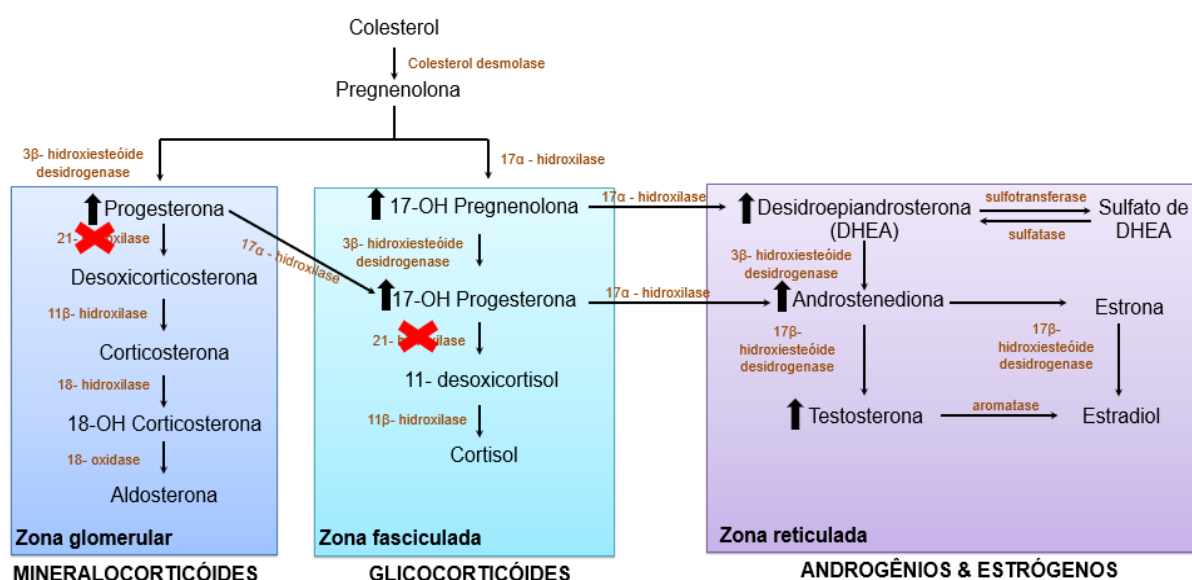
Além disso foram utilizados livros didáticos físicos do Sistema integrado de Bibliotecas Pe. Inocente Radrizzani do Centro Universitário São Camilo, bem como livros digitais.

5 DESENVOLVIMENTO

A HSRC é uma desordem genética de caráter recessivo, consequente de uma deficiência em uma determinada enzima participante do processo de esteroidogênese. Como a inibição (parcial ou total) de uma enzima leva a busca por rotas alternativas, essa doença resulta em aumento da concentração de andrógenos, principalmente da testosterona. Com isso, as mulheres são as que apresentam mais manifestações clínicas (WITCHEL, 2017; PODGÓRSKI et al., 2018).

Entre as enzimas que podem ser afetadas, a mais comum é a 21-OH (WITCHEL, 2017; PODGÓRSKI et al., 2018). Dessa forma, a rota metabólica é desviada como apresentado na figura abaixo. Esse desvio de rota resulta em acúmulo de hormônios intermediários (como a 17-OHP) nas zonas fasciculada e reticulada. Esse fato somado a retroalimentação negativa (que, dado a deficiência de cortisol, leva ao aumento de ACTH) resulta hiperplasia do córtex adrenal (WITCHEL, 2017).

Figura 3 – Influências da HSRC na esteroidogênese da adrenal



Fonte: adaptado de El-Maouche; Arlt; Merke, 2017; Podgórski et al., 2018

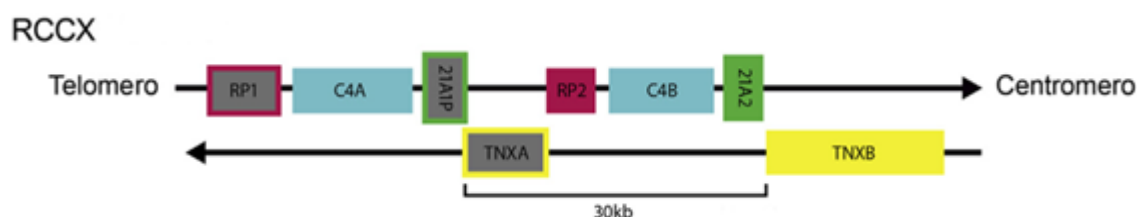
Nota: Com a deficiência de 21-hidroxiase, há um desvio da rota de síntese hormonal, aumentando os precursores metabólicos anterior a tal enzima. Diante desse contexto, indivíduos afetados com tal comorbidades terão, especialmente, aumento de 17-OHP (que serve como marcador metabólito da doença) e de andrógenos.

Estima-se que mais de 90% dos indivíduos acometidos por HSRC possuam deficiência de 21-hidroxilase (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017; WITCHEL, 2017), dado uma mutação no gene (CYP21A2) que a codifica (COSTA-BARBOSA; TELLES-SILVEIRA; KATER, 2014; EL-MAOUCHE; ARLT; MERKE, 2017; WITCHEL, 2017; PODGÓRSKI et al., 2018).

O gene CYP21A2, com 495 aminoácidos, é localizado no cromossomo 6p21.3 e possui um pseudogene não funcional (CYP21A1P) correspondente que se localiza a 30Kb de distância e tem 98% de homologia com este, diferindo-se somente pela presença de aproximadamente 11 mutações deletérias (EL-MAOUCHE; ARLT; MERKE, 2017; HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017; WITCHEL, 2017).

Tanto o gene quanto seu pseudogene estão arranados de forma repetitiva em *tandem* (ou seja, seguem a mesma orientação e localiza-se de forma adjacente). Essa repetição segue o padrão: gene RP (RP1), gene C4 (C4A), CYP21A1P, Tenascina-XA (TNXA), RP2, C4B, CYP21A2, Tenascina-XB (TNXB) (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017; WITCHEL, 2017), conforme ilustrado abaixo:

Figura 4 – Gene CYP21A2 e regiões adjacentes



Fonte: adaptado de Hannah-Shmouni; Chen; Merke, 2017

Notas: O gene CYP21A2 e seu pseudogene duplicado (CYP21A1P) estão localizados no braço curto do cromossomo 6. Ambos os genes estão arranados em tandem e são flanqueados por outros genes, como RP, C4 e TNX. Nessa imagem, os genes ativos estão representados de modo colorido. Já os pseudogenes, são cinzas, emoldurados por uma linha de cor correspondente ao seu gene ativo.

Vale ressaltar que o gene RP1 codifica uma proteína serina/treonina cinase nuclear, enquanto que o RP2 é um gene truncado que não codifica proteína. Por sua vez, os genes C4A e C4B codificam a proteína 4 do complemento. TNXB

codifica a proteína de matriz extracelular tenascina-X (TNX), já TNXA é um gene não funcional (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017).

O reconhecimento de tal estrutura e sua funcionalidade é importante, pois, algumas mutações (como no caso do quimerismo ou da recombinação, dado a alta homologia entre gene e pseudogene) podem afetar não somente a CYP21A2, mas seus genes adjacentes, levando a comorbidades associadas a HSRC, como é o caso da Síndrome de Ehlers-Danlos-Tipo Hiper mobilidade (SED tipo III), dado a deficiência de TNX (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017).

Além disso, o reconhecimento molecular da enfermidade é imprescindível, pois o genótipo da doença reflete em seu fenótipo, ou seja, as manifestações clínicas são marcadas pelo grau de atividade enzimática. Com isto, a HSRC por deficiência de 21-OH é dividida em forma clássica (HSRCFC) e forma não clássica (HSRCFNC) (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017; WITCHEL, 2017).

Quando a mutação leva a uma atividade enzimática entre 20 a 60% do que era previsto, ocorre a forma mais leve, nomeada de forma não clássica (COSTA-BARBOSA; TELLES-SILVEIRA; KATER, 2014; CARMINA et al., 2017; WITCHEL, 2017). Tal forma é a mais comum, afetando em média 1 a cada 1.000 indivíduos (WITCHEL, 2013), e sendo mais comum em Judeus Askhenazi (cuja prevalência é de 1 a cada 400) (AYALON-DANGUR, 2017).

Segundo alguns estudos, a estimativa mundial é de 1 indivíduo acometido com qualquer forma da HSRC a cada 14.199 nascidos vivos. Todavia, no estado de Goiás, no Brasil este número se modifica, sendo 1 a cada 10.325 nascidos vivos (SILVEIRA et. al, em 2008).

Vale ressaltar ainda que a forma clássica, caracterizada pela atividade enzimática inferior a 20%, pode ser subdividida em:

- 1) síndrome adrenogenital virilizante simples, caracterizado pela virilização progressiva, mas com síntese de mineralocorticoides entre 2 e 20%. Dessa forma, raramente há perda de sal ou choques hipovolêmicos (COSTA-BARBOSA; TELLES-SILVEIRA; KATER, 2014; CARMINA et al., 2017; WITCHEL, 2017);

2) síndrome perdedora de sal: com atividade enzimática igual ou inferior a 2%, caracterizando a forma mais grave da doença. Nela, a síntese de mineralocorticoides é demasiadamente pequena, gerando quadro de insuficiência de aldosterona (afetando no equilíbrio hidroelétrico e resultando em hiponatremia, hipercalemia, hipotensão e perda de sais, o que pode levar ao óbito). Além disso, ocorre produção excessiva de andrógenos, levando a virilização (COSTA-BARBOSA; TELLES-SILVEIRA; KATER, 2014; BRASIL, 2005; CARMINA et al., 2017; WITCHEL, 2017).

Vale frisar que tanto a forma clássica quanto a forma não clássica, a deficiência da 21-OH leva ao aumento da concentração de 17-OHP (hormônio que não requer 21-hidroxilação para a sua síntese) que pode ser convertida, primeiramente, em androstenediona e, posteriormente, em testosterona, levando a excesso de andrógenos (WITCHEL, 2017).

O excesso de andrógenos somado a deficiência na produção de cortisol e aldosterona ocasionam em uma série de manifestações clínicas que afetam a qualidade de vida de homens e mulheres. No entanto, geralmente, os homens são assintomáticos, quando em sua forma não clássica (dado que, nesta, a característica mais marcante da doença é a sintomatologia ocasionada pelo hiperandrogenismo, situação pouco perceptível no gênero masculino). Essa informação é importante, pois resulta em um quadro de divergência quanto a real prevalência entre os sexos, já que muitos estudos citam como sendo 4 mulheres para cada 1 homem atingido, enquanto outros relatam uma prevalência de 1 para 1 (dado o fato de afetar um cromossomo não sexual). Uma justificativa para tal discrepância seria as subnotificações do caso masculino, dado justamente pela alta prevalência da forma não clássica e aos quadros assintomáticos da doença (AZEVEDO et. al, 2014).

5.1 Sintomatologia

Seja como for, a sintomatologia segue um padrão etiológico: carência de glicocorticoides e mineralocorticoides (fato que inibe a ação de tais hormônios em seus tecidos-alvos) e excesso de andrógenos (levando a uma hiperestimulação das células alvos) (WITCHEL, 2017).

Vale ainda ressaltar que os glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos têm características em comum, haja vista as similaridades desde a sua secreção até alcançar os tecidos alvos (SILVERTHORN, 2017).

Após secretados, grande parte dos hormônios ligam-se a proteínas transportadoras (no caso dos andrógenos a albumina ou a proteína ligadora de andrógenos; no caso dos glicocorticoides a transcortina ou a albumina; já os mineralocorticoides se ligam principalmente a albumina, mas podem ligar-se a transcortina também). Contudo, somente sua fração livre é biologicamente ativa (SILVERTHORN, 2017).

Como são derivados do colesterol, a fração livre plasmática é lipofílica, fato que possibilita sua difusão pela membrana plasmática celular. É no meio intracelular que ocorre a ligação receptor-hormônio. É justamente essa interação que possibilita uma mudança conformacional do receptor, seguido pela translocação nuclear do complexo (APOLLONI et al., 2016).

Em síntese, no núcleo, o hormônio liga-se a uma sequência específica de DNA (chamada de elementos responsivos, os quais subdividem-se em: elementos responsivos a andrógenos, elementos responsivos a glicocorticoides e elementos responsivos a mineralocorticoides), fato que induz geralmente a transcrição gênica (mas pode haver repressão também). Em caso de transcrição gênica, forma-se as proteínas necessárias para diversas ações metabólicas (APOLLONI et al., 2016).

Ademais dessa ação genômica, esses hormônios esteroidais podem executar ações não-genômicas, ou seja, os receptores podem interagir com vias de sinalização a partir de segundo mensageiros como PI_3K (fosfatidilinositol 3-quinase) e RTK (receptor de tirosina cinase), os quais são localizados na membrana plasmática. Com isso há expressão ou repressão de determinadas proteínas, podendo até mesmo servir como auxílio ao mecanismo de translocação nuclear e, por conseguinte, na ação genômica (BOLDYREFF; WEHLING, 2003; APOLLONI et al., 2016).

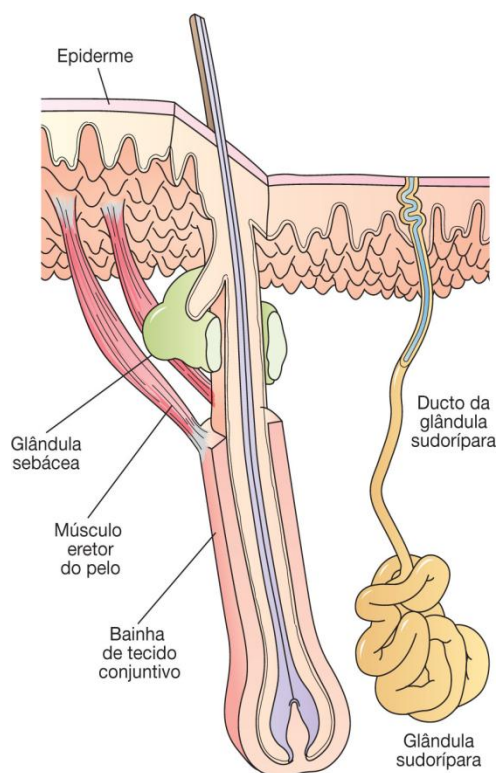
É justamente a ausência (no caso do hipoaldosteronismo e do hipocortisolismo) ou a exacerbação (no caso do hiperandrogenismo) de ações genômicas e não-genômicas que possibilitam as manifestações sintomáticas da

HSRC, conforme serão discutidas a seguir (SILVERTHORN, 2017; MANZOOR; MINHAJ; AKMAL, 2019).

5.1.1 Acne

No caso da HSRC, a alta concentração de testosterona resulta em maior probabilidade desse hormônio atingir tecidos-alvos, como é o caso do aparelho pilossebáceo (figura 5) (CHEN; ZOUBOULIS, 2014).

Figura 5 – Representação do aparelho pilossebáceo



Fonte: Junqueira, 2018a

Nota: O aparelho pilossebáceo contém a glândulas sebácea, a qual corresponde a uma glândula acinosa (ramificadas). Essa glândula é constituída por células denominadas de sebócitos, as quais apresentam, em seu citoplasma, a enzima 5 α -redutase (importante para converter testosterona em diidrotestosterona). Além disso, ela é responsável por sintetizar compostos, os quais são eliminados com a apoptose celular (logo, diz que o padrão de secreção glandular é holócrino). Essa secreção é drenada pelo folículo piloso (estrutura envolta pela bainha de tecido conjuntivo).

Devido ao fato dessa estrutura conter a enzima 5 α -redutase, amplia-se ainda mais sua capacidade de ação (já que gerará um metabólito mais ativo: a diidrotestosterona – DHT). Após sua síntese, a DHT difunde as membranas nucleares. Como no núcleo também há receptores de andrógenos (AR), a DHT pode se ligar a eles (MELNIK, 2014). Vale ressaltar que, nem toda testosterona é

convertida a DHT, assim a primeira também pode ultrapassar as membranas nucleares e ligar-se ao AR nuclear, contudo, sua ação é menor quando comparado ao metabólito mais ativo (CHEN; ZOUBOULIS, 2014).

Fisiologicamente, o AR é regulado pela via fator de transcrição *Forkhead Box* classe O1 (Fox O1), a qual é inibida pela proteína AKT (proteína cinase B) (LYNN et al., 2016). Por sua vez, a proteína AKT é ativada mediante a estímulos de insulina ou de IGF-1. Isso pois, quando há ligação com o receptor de insulina ou com o receptor IGF-1, respectivamente, ativa-se a via de sinalização PI₃K/AKT. Nessa via de sinalização, a ligação entre substrato e receptor ativa a enzima PI₃K, a qual, por sua vez, liga-se a PIP₂ (fosfatidil inositol-4,5-bisfosfato), presente na membrana. Isso leva a uma fosforilação, originando PIP₃ (fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato). Por sua vez, PIP₃ ativa AKT (MELNIK, 2014).

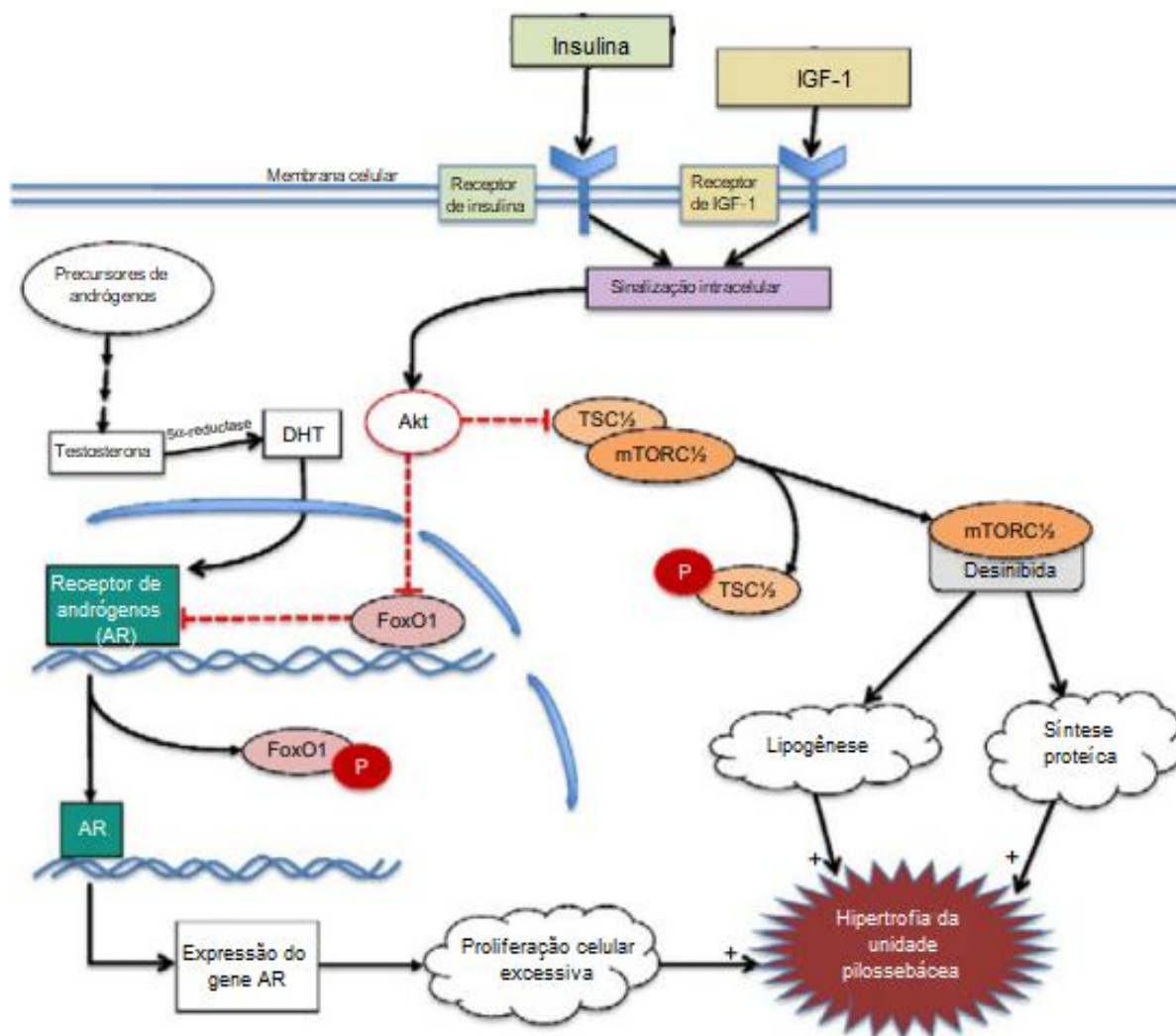
Assim, quando ativada, a AKT fosforila Fox O1, levando a sua extrusão nuclear (em direção ao citoplasma) e inativando-o. Como a Fox O1 suprime o receptor de andrógenos, sua fosforilação permite que o receptor de andrógenos seja ativado (mediante a presença de DHT ou testosterona). Após essa ativação, ocorre transcrições proteicas que originam em diferenciação e proliferação dos sebócitos, lipogênese e apoptose e, por sua vez, podem levar a produção de sebo (secreção lipídica que contém colesterol, ésteres de colesterol triglicerídeos, ácidos graxos livres e restos de sebócitos) (MELNIK, 2014; LYNN et al., 2016).

Vale a pena mencionar que AKT também é responsável por fosforilar o complexo TSC1/2 (complexo da esclerose tuberosa), levando a sua inibição (LYNN et al., 2016). Como TSC1/2 é um inibidor de mTORC1/2 (complexo da proteína alvo mecanístico da rapamicina), o processo descrito acima permite que mTORC1/2 execute sua função (CHEN; ZOUBOULIS, 2014; LYNN et al., 2016).

O mTORC1/2 é responsável por estimular a síntese de proteínas e a lipogênese (ainda não há consenso a respeito dos mecanismos exatos que levam a esta lipogênese), auxiliando, ainda mais, na produção de sebo (CHEN; ZOUBOULIS, 2014; LYNN et al., 2016).

Assim, o hiperandrogenismo da HSRC resulta em maior estímulo dessa via, podendo ocasionar em maior transcrição proteica, levando a hiperprodução de sebo, conforme verificado na figura 6 (BAGNOLI et al, 2010).

Figura 6 – Hiperandrogenismo e acne: uma via de sinalização complexa



Fonte: adaptado de Lynn et al., 2016

Notas: Os andrógenos interferem em diversas vias de sinalização que podem levar a acne. Um exemplo disso é a via AKT, que resulta em extrusão celular de FoxO1, permitindo o fenômeno androgênico, resultando em maior produção de sebo.

Em condições fisiológicas, a produção exacerbada não seria preocupante, já que tal sebo seria excretado, via ducto sebáceo e folículo piloso, com a morte dos sebócitos. Entretanto, na HSRC isso não ocorre, pois os queratinócitos também contêm a enzima 5 α -reductase (GALBRAITH, 2016), a qual converte a testosterona em DHT. Com isso, a DHT também encontra seu receptor nuclear, resultando em proliferação de queratinócitos. Por conseguinte, há maior descamação dessas

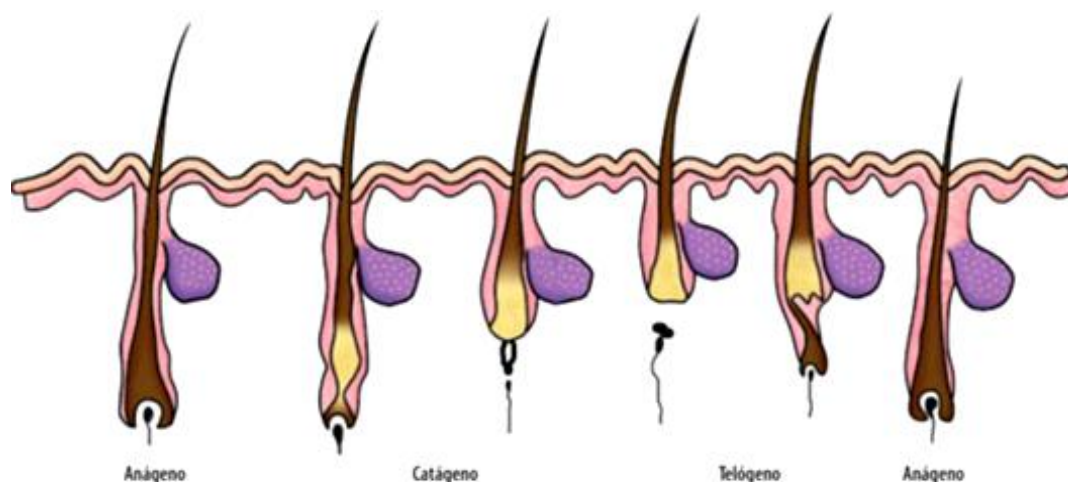
células, fato que obstrui o infundíbulo folicular (BAGNOLI et al, 2010; CHEN; ZOUBOULIS, 2014; LYNN et al., 2016). Logo, o sebo não pode ser drenado, acumulando-se e formando um microcomedão, resultando na acne vulgar não-inflamatória (LYNN et al., 2016).

Todavia, após a obstrução do infundíbulo, há comprometimento da quantidade de oxigênio disponível reduzindo o metabolismo celular e criando um ambiente propício ao desenvolvimento de *Propionibacterium acne* (que pertence à microbiota da pele, sendo uma bactéria anaeróbia e Gram Positiva). Ademais, o sebo contém ácido graxo e nutrientes ideais para a multiplicação bacteriana. Portanto, gera-se um quadro inflamatório (com a liberação de mediadores pró-inflamatório), e, tendo-se visualmente a acne pápulo-pustulosa (a popular acne inflamatória) (LYNN et al., 2016).

5.1.2 Alopecia e hirsutismo

Além da acne, o hiperandrogenismo afeta o ciclo do pelo (figura 7) (MULINARI-BRENER; SEIDEL; HEPP, 2011).

Figura 7 – Ciclo do pelo

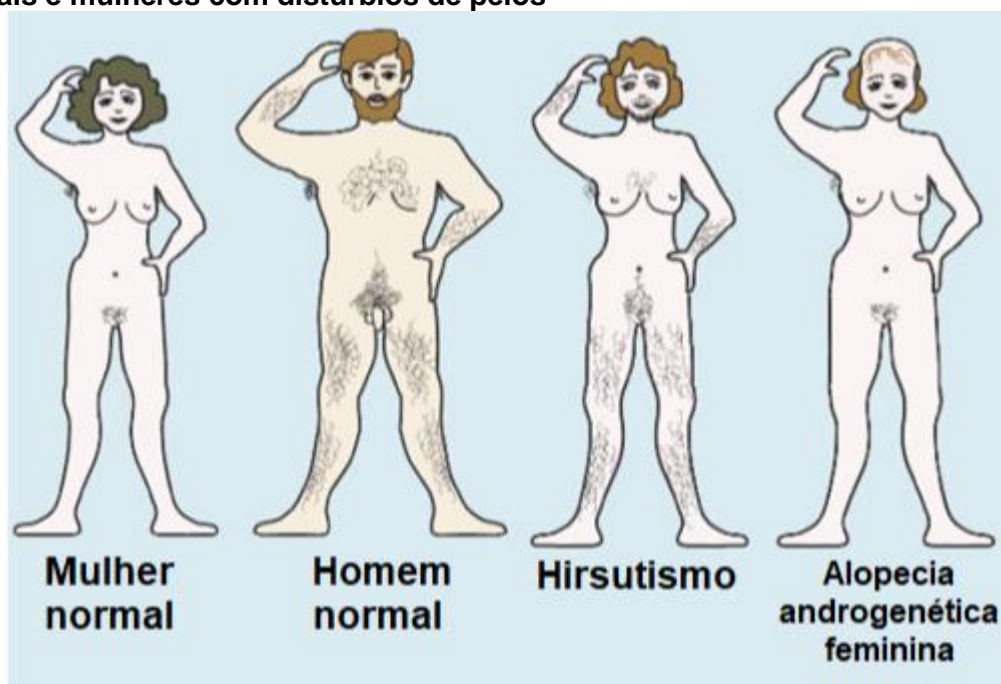


Fonte: Rivitti, 2018

Nota: O folículo piloso (invaginações epiteliais que são envolvidos pela papila dérmica e pelas células germinativas do bulbo) é dinâmico. Seu dinamismo envolve um ciclo alternado composto por três estágios: i) fase de anágena, em que ocorre proliferação e crescimento da fibra capilar; ii) fase de catágena, na qual há uma involução/regressão, dado a apoptose celular; iii) fase telógena, na qual há desprendimento do pelo, seguido por repouso, permitindo, posteriormente, espaço e nutrientes necessários para o início da fase anagênica.

Apesar do ciclo representado acima ser válidos para todos os pelos, seu metabolismo varia conforme o local em que está disposto. Em outras palavras, cada região tem sua própria biologia que depende de certos mecanismos individuais. É exatamente por isso que o hiperandrogenismo pode levar a repercussões vistas, a um primeiro momento como contraditórias: o hirsutismo (excesso de pelo em regiões andrógenos dependente, como face, queixo, buço, abdome, monte de vênus, membros, entre outros) e a alopecia (perda capilar, resultando em um padrão similar a calvície), conforme demonstrado na figura 8 (MULINARI-BRENER; SEIDEL; HEPP, 2011).

Figura 8 – Comparação da distribuição capilar em homens normais, mulheres normais e mulheres com distúrbios de pelos



Fonte: adaptado de Randall, 2008

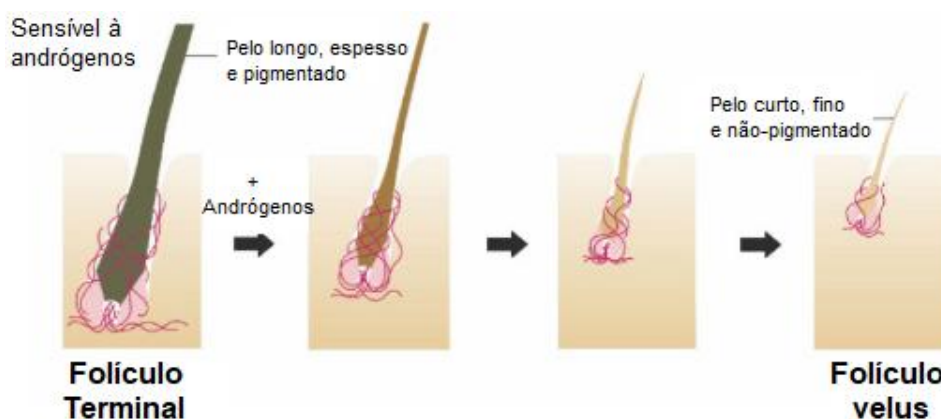
Notas: Na representação acima, pode-se observar que no caso do hirsutismo, as mulheres possuem um padrão de distribuição de pelos similar ao masculino. Já na alopecia feminina, a distribuição de pelos ao redor do corpo é normal, contudo, ocorre uma redução capilar ao topo da cabeça (similar a calvície).

Essa situação paradoxal em que um mesmo hormônio estimula o crescimento capilar, bem como inibe-o, torna-se mais complexa quando se analisa áreas que não são andrógenos dependentes. Explicando tal fato, tem-se as sobrancelhas, as quais não sofrem influência alguma dos andrógenos (RANDALL, 2008).

Apesar desses conhecimentos, a literatura científica ainda não apresenta modelos conclusivos sobre a cascata de sinalização que leva a ocorrência de tais comorbidades. O que se sabe é que tanto a alopecia quanto o hirsutismo tem uma via em comum: a sinalização androgênica. Em áreas andrógenos-dependente, os hormônios difundem-se para o meio intracelular da célula, onde são metabolizados a um andrógeno mais potente (o DHT), dado a presença da enzima 5α -redutase (geralmente expressa em áreas sexuais secundárias). Após isso, o DHT se liga ao seu receptor. Como o receptor é uma molécula solúvel, tal conjunto sofre uma translocação nuclear, onde alterarão a expressão de genes específicos, resultando em alopecia ou hirsutismo (RANDALL, 2008).

Vale ressaltar que, no caso da alopecia, além do excesso de andrógenos é imprescindível o fator genético. Isso porque ela segue um perfil androgenético, ou seja, o excesso de andrógenos concomitantemente a predisposição genética leva a conversão dos fios terminais (pelo longo, espesso e pigmentado) em velus (fios mais curtos, finos e menos pigmentados), como apresentado na figura 9. Isso resulta em um aspecto de perda capilar (MULINARI-BRENER, SEIDEL e HEPP, 2011).

Figura 9- Representação da conversão pilosa na alopecia androgenética

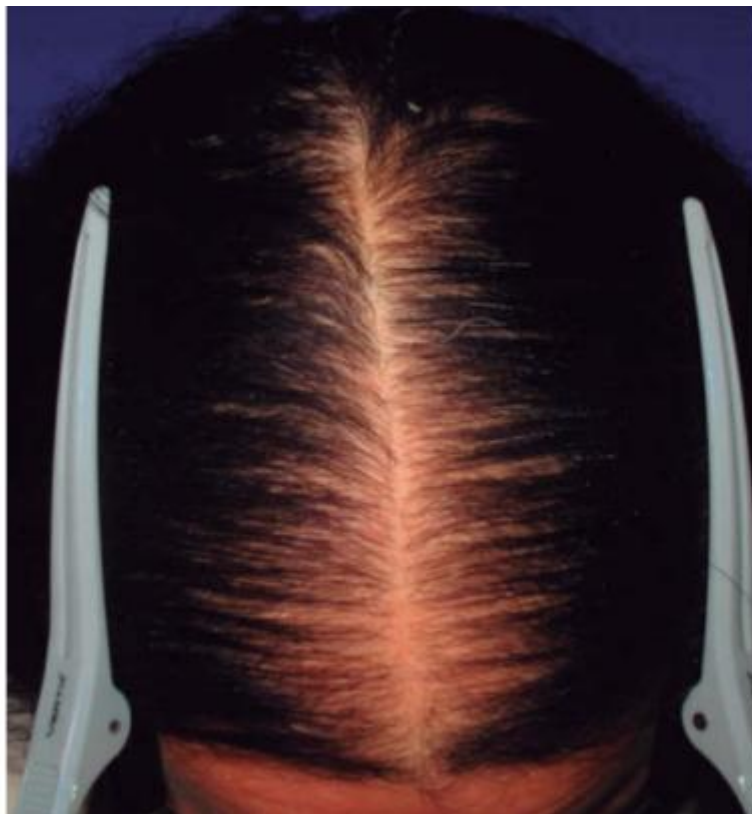


Fonte: adaptado de Randall, 2008

Notas: No caso de alopecia androgenética, os andrógenos agem causando a transformação do pelo terminal (longo, pigmentado e espesso) em pelo do tipo velus (curto, fino e não-pigmentado). Esse processo é conhecido como miniaturização do folículo piloso.

Em mulheres, tal perda capilar (figura 10) inicia-se geralmente no vértice da cabeça, alastrando-se pela linha mediana, mas preserva-se os pelos da linha frontal (RANDALL, 2008).

Figura 10 - Alopecia androgenética feminina



Fonte: Rivitti, 2018

Notas: Fotografia de uma mulher com alopecia androgenética. Destaque para a rarefação e afinamento dos pelos pertencentes a região fronto-parietal do couro cabeludo.

Como citado anteriormente, ainda não há um modelo conciso para justificar a alopecia advinda do hiperandrogenismo. Contudo, acredita-se que os andrógenos estimulam o TGF- β (fator de crescimento transformante), o qual pode inibir os queratinócitos e a foliculogênese (RANDALL, 2008).

Ainda, há evidências de que a cascata de sinalização WnT da papila dérmica esteja intimamente relacionada com o processo de foliculogênese (RANDALL, 2008). Isso pois, a sinalização WnT tem duas vias: *on* (ativado) e *off* (inativado), cujo equilíbrio ajuda a manter a homeostase orgânica, principalmente no quesito capilar (PREMANAND, RAJKUMARI, 2018).

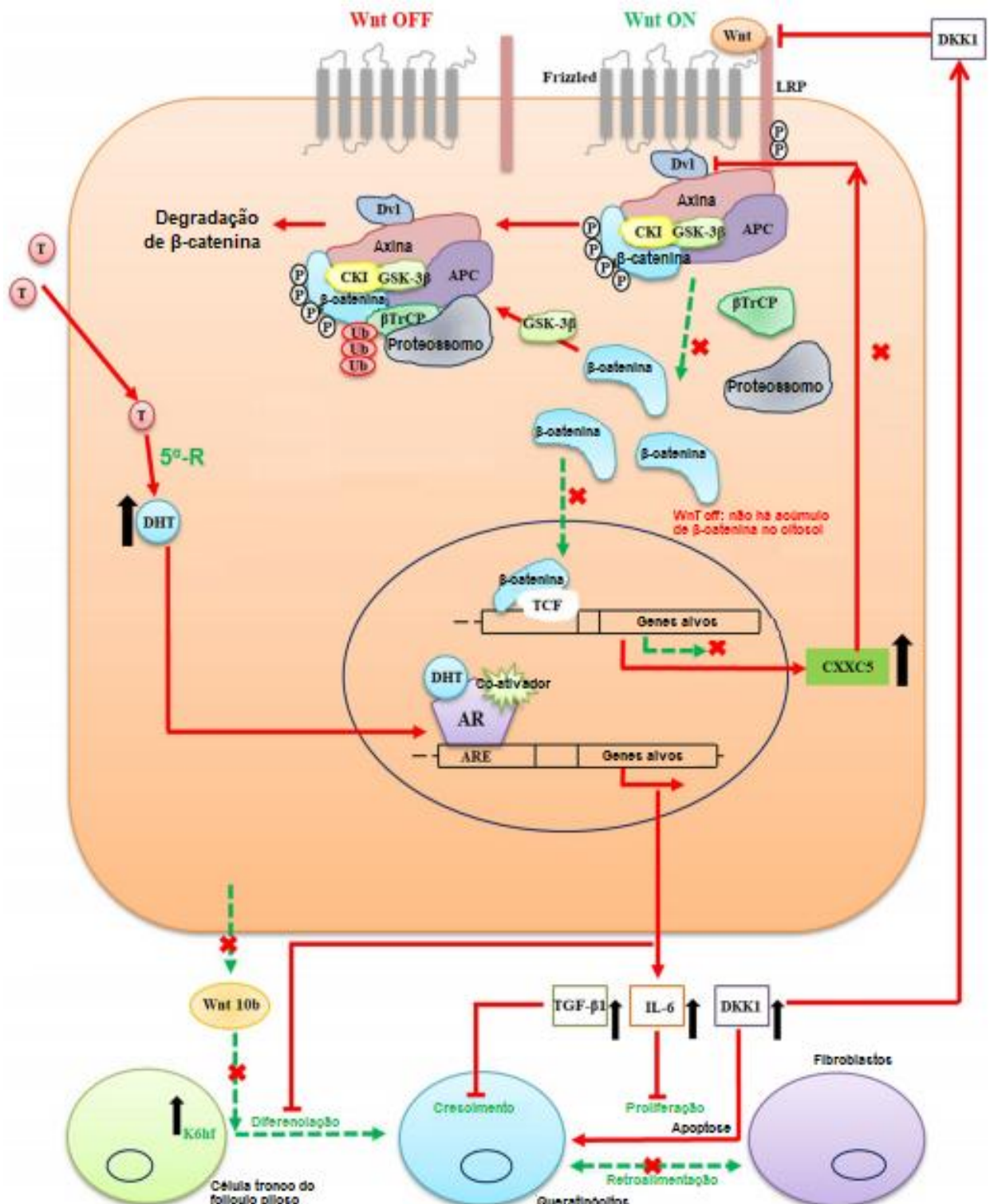
Para compreender a sinalização WnT, deve-se ter em mente que no citoplasma existe algumas proteínas, como: Dvl (dishevelled), axina, GSK-3 β (glicogênio sintase cinase 3 beta - 3 β), CK1 (Caseína cinase), APC (*Adenomatosis polyposis coli*), PP2A (proteína fosfatase 2A) e β -TrCP (E3-ubiquitina ligase). Essas proteínas se juntam em um complexo. No citosol também há uma proteína chamada β -catenina. Quando WnT está desativada, CK-1 e GSK reconhece o sítio de β -catenina e a fosforila, tornando-a ubiquitinada (ou seja, marcada para destruição) para, posteriormente, ser degradada pela via proteossoma. Assim, não há transcrição de genes responsável pela regeneração capilar e aumenta os fatores parácrinos de catágena (como TGF- β 1, interleucina - 6, IL-6 e a proteína relacionada a Dikkopf - DKK1). Esse processo é visto na figura 11, ao lado esquerdo (WnT *off*) (PREMANAND, RAJKUMARI, 2018).

Já quando a sinalização está ativada, WnT se liga ao receptor Frizzled, fato que associa a axina com LRP (proteína relacionada com o receptor de lipoproteína). Com isso, há destruição do complexo e não há ação sob β -catenina. Logo, ocorre acúmulo da última, a qual se dirige ao núcleo e alcança os genes alvos que controlam a renovação do folículo capilar. Esse processo é visto na figura 11, ao lado direito (WnT *on*) (PREMANAND, RAJKUMARI, 2018).

Os andrógenos (mais precisamente a testosterona), ao entrar na célula, são convertidos em DHT, o qual se liga ao receptor de andrógenos, fato que ativa GSK, e, resulta, posteriormente, em maior degradação de β -catenina. Portanto, o hiperandrogenismo leva a uma amplificação da via WnT *off* (PREMANAND, RAJKUMARI, 2018).

Interessantemente, quando β -catenina é expressa no núcleo, o receptor de andrógenos é localizado no citoplasma; já quando ela é expressa no citoplasma, o receptor de andrógenos encontra-se no núcleo. Isso é importante, pois durante as fases de catágena e telógena (em que há involução do pelo), apenas se observa o AR no núcleo, resultando nas ações expressas acima (NELSON, GARZA, 2015).

Figura 11- Vias de sinalização Wnt



Fonte: adaptado de Premanand, Rajkumari, 2018

Notas: Os andrógenos modulam a resposta Wnt nas papilas dérmicas. Com isso, quando há hiperandrogenismo, o equilíbrio entre Wnt on e Wnt off é prejudicado, podendo resultar em alopecia androgenética. As linhas verdes representam a ativação normal de Wnt, enquanto que as linhas vermelhas representam os acontecimentos da alopecia androgenética

Outros estudos indicam que os andrógenos reduzem a expressão de fatores estimulantes e aumentam citocinas pró-apoptóticas, levando a final prematuro da fase anagênica. Ao mesmo tempo, a fase telogênica torna-se maior. E, por fim, haveria, também, uma inibição da expressão gênica de nexina-1 (a qual é responsável por inibir proteases), levando a um aumento de proteases, fato que altera a atividade proteolítica, causando prejuízos ao crescimento celular e a diferenciação, podendo resultar em calvície (RANDALL, 2008).

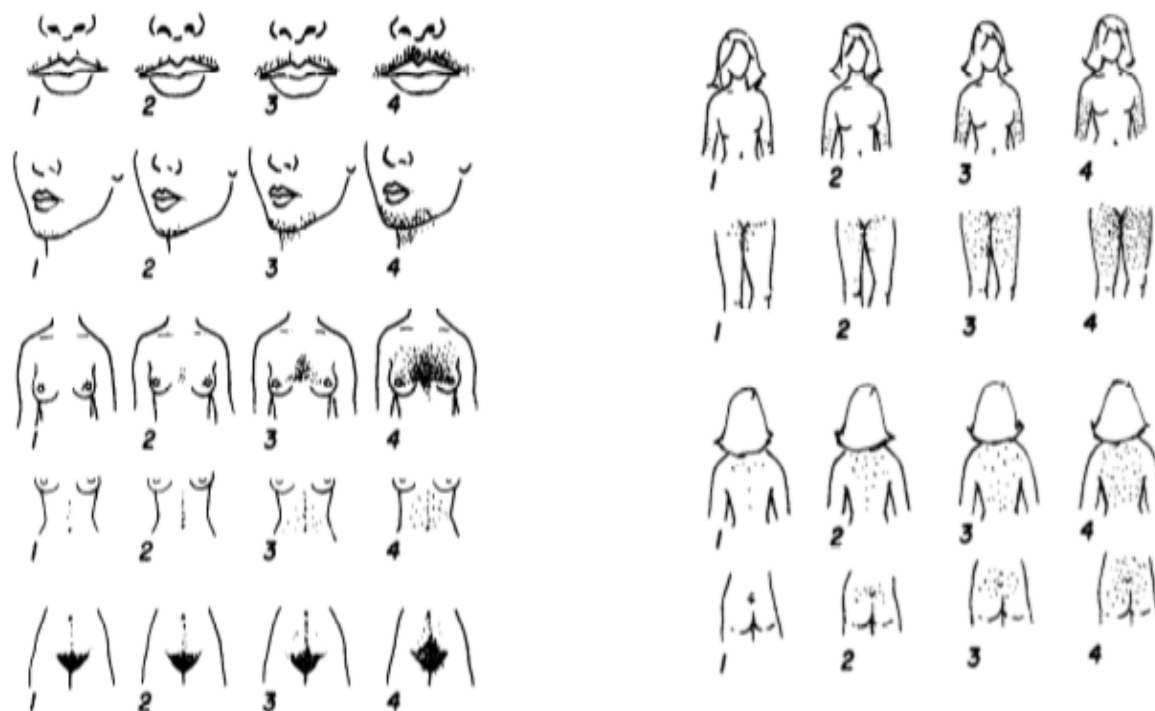
Já o mecanismo do hirsutismo difere-se ao da alopecia. A ação genômica dos andrógenos desencadeia um maior potencial mitogênico (via estimulação de IGF-1) das células da papila dérmica e dos queratinócitos, resultando em multiplicação celular (SPRITZER, 2002). Tal fato, transforma o pelo do tipo velus em pelos terminais (RANDALL, 2008).

Também há indícios de que haja secreção de fator de célula-tronco (por estímulo do gene *scf*, responsável por codificar o fator de células tronco, da papila dérmica) (RANDALL, 2008) e de uma maior ativação da cascata *on* de WnT, fato que alargaria o bulbo capilar, a papila dérmica e maior proliferação de queratinócitos (AUGUSTIN, 2015).

Contudo, ainda há controversas a respeito desses mecanismos e mais estudos são necessários (RANDALL, 2008; AUGUSTIN, 2015).

Para o diagnóstico clínico do hirsutismo, utiliza-se a classificação semi-quantitativa conhecida como escala modificada de Ferriman-Gallwey, representado na figura 12. Embora ainda haja discussão a respeito, a maioria das literaturas indicam que a soma dos escores igual ou maior do que 8 equivale ao diagnóstico de hirsutismo (Hatch et al., 1981; SPRITZER, 2002).

Figura 12- Escala modificada de Ferriman-Gallwey



Fonte: Hatch et al., 1981

Notas: Na Escala Modificada de Ferriman- Gallwey, o corpo é dividido em nove zonas (região acima ao lábio superior, queixo, tórax, dorso superior, dorso inferior, braço, abdômen superior, abdômen inferior e coxas) e cada uma tem uma pontuação. Essas pontuações variam de 0 a 4, sendo 0 a ausência de pelos terminais, 1 a presença de mínimos pelos terminais, 2 ilustrando leve presença de pelos terminais, 3 demonstrando presença de pelos terminais com intermediário padrão masculinizado e 4 exemplificando o acometimento máximo.

Visando uma melhor compreensão da Escala modificada de Ferriman-Gallwey, que diagnostica o quadro de hirsutismo, Yildiz e colaboradores (2009) a adaptaram para uma escala fotográfica, conforme demonstrada na figura 13.

Figura 13- Escala modificada de Ferriman-Gallwey: representação fotográfica





Fonte: Yildiz et al., 2009

Notas: As imagens acima são de mulheres que não utilizaram nenhum método depilatório por, no mínimo, 5 dias. Por representar a Escala Modificada de Ferriman e Gallwey também subdividiu-se em 9 regiões, com escores variando de 1 a 4. Nesse caso, não houve representação do escore 0, pois ele sinalizada ausência de pelos terminais.

5.1.3 Virilização, disfunções menstruais e infertilidade

Além das manifestações estéticas, a HSRC pode levar a comprometimentos funcionais, como virilização feminina, disfunção menstrual e infertilidade (WITCHEL, 2017).

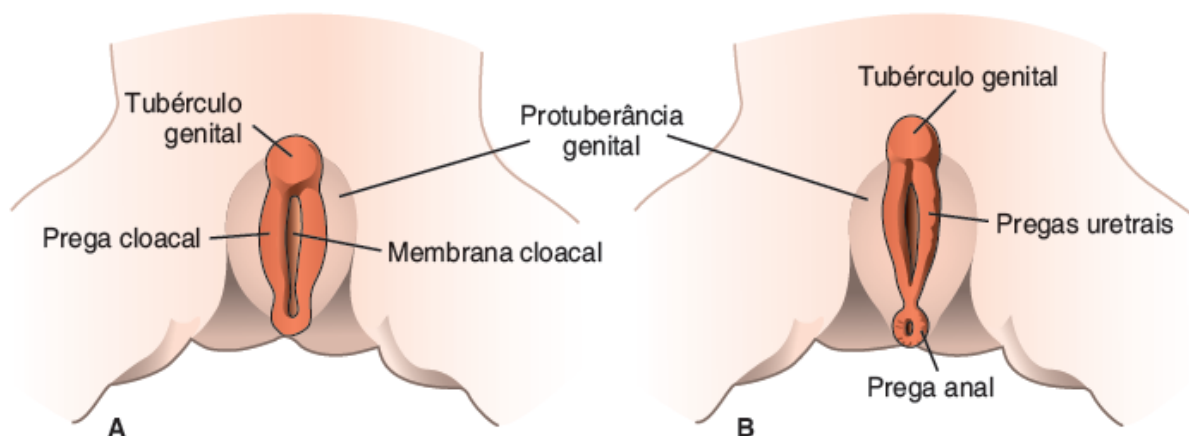
Nas mulheres, a HSRCFC pode desencadear em virilização já no período pré-natal. Diferentemente da forma não clássica, que ocorre no período pós-natal, principalmente, pós-puberdade, em que há aumento da taxa androgênica (dado maior estímulo ovariano) (SANE, PESCOVITZ, 1992; MIRANDA, 2003; GARCIA FERNANDES, 2012; SADLER, 2019).

Vale ressaltar que tanto a virilização pré, quanto a pós-natal acometem somente os órgãos sexuais externos. Isso porque os órgãos sexuais internos são determinados por genes específicos (que é o caso masculino, dependente do gene SRY - *região de determinação sexual do cromossomo Y* - presente no braço curto do cromossomo Y, na região 1, banda 1, sub-banda 3) ou de modo autônomo e passivo, independente de hormônios e de genes específicos (o que ocorre nas mulheres) (MIRANDA, 2003).

Assim, embora afetadas por HSRC com deficiência de 21-OH, a ausência do gene SRY leva a diferenciação dos ductos de Müller em trompas de Falopio, útero, cérvix e vagina superior e ovários (GARCIA, FERNANDES, 2012). Contudo, apesar da ausência dos órgãos sexuais internos, há excesso de testosterona (advindos da adrenal), fato que pode levar a estimulação de estruturas similares aos órgãos externos masculinos (processo conhecido como virilização) (MIRANDA, 2003).

É sabido que até a nona semana a genitália externa feminina e masculina não são distinguíveis, já que apenas há o tubérculo genital (o qual, posteriormente originará o clitóris ou o pênis) (SANE, PESCOVITZ, 1992; GARCIA, FERNANDES, 2012, IEZZI et. al, 2018). Ademais do tubérculo genital, o feto ainda apresenta as protuberâncias labioescrotais e pregas urogenitais, como demonstrado na figura 14 (GARCIA, FERNANDES, 2012).

Figura 14- Representação do desenvolvimento da vagina externa



Fonte: Sadler, 2019

Notas: Representação esquemática dos estágios indiferenciados da genitália externa. A figura A é de um feto de aproximadamente 4 semanas; já a figura B é de um feto de aproximadamente 6 semanas.

Fisiologicamente, no sexo feminino, não há estímulo do tubérculo genital, logo, esse originará o clitóris. Somado a isso, não há a fusão labioescrotal, fato que permite a formação dos grandes lábios e do orifício da vagina (MIRANDA, 2003; GARCIA FERNANDES, 2012; ALONSO; VALDÉS; TORRES, 2014; IEZZI et. al, 2018; SADLER, 2019).

Contudo, após a conclusão da formação da adrenal (que ocorre por volta da 11ª semana) e caso o feto seja acometido de HSRC (MIRANDA, 2003; GARCIA, FERNANDES, 2012), o excesso de testosterona faz com que uma maior concentração desse hormônio alcance as células do tubérculo genital. Nesse local, a testosterona, por meio da enzima 5 α -redutase, poderá ser convertido a DHT. A DHT acaba por estimular tal estrutura, aumentando-a e formando um análogo ao pênis masculino (SANE, PESCOVITZ, 1992; MIRANDA, 2003; GARCIA FERNANDES, 2012; SADLER, 2019).

Não obstante a esse evento, a DHT estimula a fusão da protuberância labioescrotal (que forma uma estrutura similar ao escroto) e das pregas uretrais (formando um análogo a uretra peniana), como demonstrado na figura 15. Dessa forma, ocorre uma desordem no desenvolvimento genital (SANE, PESCOVITZ, 1992; MIRANDA, 2003; GARCIA FERNANDES, 2012; SADLER, 2019).

Figura 15 - Virilização no sexo feminino

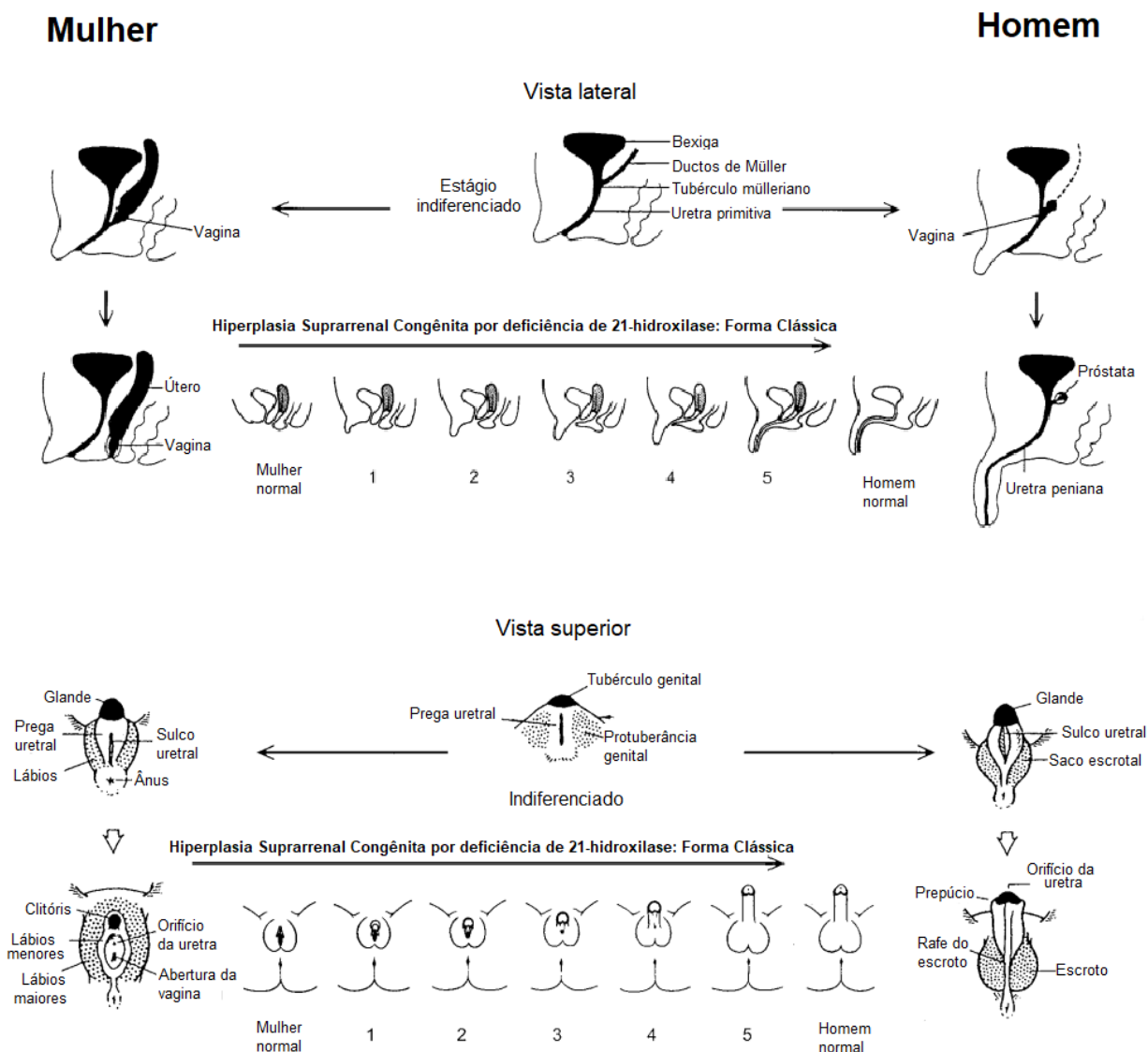


Fonte: adaptado de Alonso; Valdés; Torres, 2014

Notas: Pacientes femininas com Hiperplasia Suprarrenal Congênita. Em ambas as fotos, nota-se a ocorrência de hiperplasia de clitóris, com orifício uretral em sua base e fusão dos lábios maiores (em aspecto similar a um escroto).

Vale ressaltar que quanto mais precoce for a exposição ao hiperandrogenismo, maior será o grau de virilização, e, conseqüentemente, pode-se estimar a seriedade da doença (maior acometimento equivale a menor atividade enzimática). Assim, alguns critérios diagnósticos foram elaborados tendo esse conceito em mente. Um exemplo disso é a Escala de Prader (figura 16), criada em 1954, visando a identificação dos indivíduos acometidos por HSRC (DAMIANI, 2001).

Figura 16 - Representação adaptada da Escala de Prader



Fonte: adaptado de White; Speiser, 2000

Nota: A Escala de Prader identifica o grau de virilização do indivíduo com HSRC, relacionando anatomia com data do acontecimento. Assim, Prader I: refere-se a uma clitoromegalia sem fusão labioescrotal, assinalando baixo grau de virilização, provavelmente ocorrido após a 20ª semana uterina; Prader II: clitoromegalia com fusão labial posterior, assinalando um maior grau de virilização, correspondente a estímulo hormonal ocorrido na 19ª semana; Prader III: clitoromegalia com fusão lábio-escrotal quase completa. Ademais, há um introito único e profundo que liga a uretra a vagina. Esse grau de virilização intermediário é indicio de alto estímulo androgênico na 14 ou 15ª semana; Prader IV: clitóris fállico com abertura urogenital na base e fusão lábio-escrotal completa, indicativo de virilização entre a 12 ou 13ª semana; Prader V: fusão lábio-escrotal completa com uretra peniana. Logo, esse alto grau de virilização corresponde a estímulo logo após a conclusão da formação da adrenal, ou seja, por volta da 11ª semana da vida uterina.

Já o acometimento originado por conta HSRCFNC tende a ocorrer no período pós-natal, principalmente pós-puberdade (dado ao aumento da taxa androgênica proveniente do estímulo ovariano). Como nessa época já foram

formados os grandes lábios e a uretra feminina, o excesso de testosterona resulta apenas no quadro de clitoromegalia (também denominado de macroclitoris, que é um alargamento do clitoris), conforme ilustrado na figura 17. Esse quadro tende a ser isolado, considerando que os grandes lábios e o orifício da vagina já foram previamente formados (FERNANDEZ-ARISTI; TACO-MASIAS; MONTESINOS-BACA, 2018; IEZZI et. al, 2018).

Figura 17 - Clitoromegalia em uma mulher com HSRC



Fonte: Fernandez-Aristi; Taco-Masias; Montesinos-Baca, 2018

Notas: Mulher de 18 anos, com clitoromegalia. Apesar de estar em tratamento com dexametasona 0,5mg por dia, a dose foi infraterapêutica e resultou no clitóris aumentado, chegando a 3 centímetros de comprimento.

Em uma revisão de literatura conduzida por IEZZI e colaboradores (2018), estimou-se que o diagnóstico de clitoromegalia varia conforme a idade e a largura transversal da glândula do clitóris e do comprimento do prepúcio do clitóris. Tais dados foram sintetizados na tabela abaixo:

Tabela 1 - Diagnóstico de clitoromegalia

Idade	Largura transversal da glânde do clitóris	Comprimento do prepúcio do clitóris
0 - 3 anos	Superior a 5 milímetros	Superior a 1,26 centímetros
4 - 8 anos	Superior a 6 milímetros	superior a 1,88 centímetros
9 – 12 anos	Superior a 5 milímetros	Superior a 2,42 centímetros
13 – 16 anos	Superior a 8 milímetros	Superior a 2,74 centímetros

Fonte: lezzi et. al, 2018

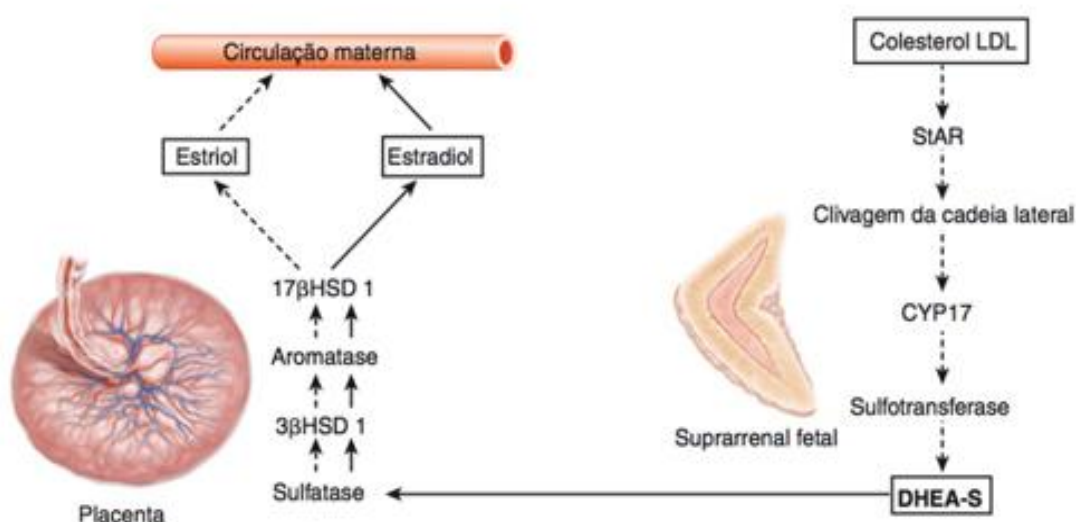
Apesar desses dados, o mais comum é a utilização do índice clitoriano. Este índice consiste no produto do comprimento (em milímetros) da glânde por sua largura (em milímetros). Para tanto é necessário a retração do prepúcio. Valores maiores do que 35mm^2 indicam clitoromegalia. Vale frisar ainda que o clitóris tem um moderado aumento após a entrada na puberdade, o que evidencia a ação dos andrógenos no alargamento deste (SANE; PESCOVITZ, 1992).

É importante mencionar que o organismo tem barreiras que visam impedir as manifestações do hiperandrogenismo, principalmente no caso pré-natal. Uma destas é a placenta, a qual produz estrógenos (ou seja, estriol, estrona e estradiol) a partir de precursores intermediários adrenais com 19 carbonos (C_{19} , como é o caso da DHEA, DHEA-S, testosterona e androstenediona) (KRONE et al., 2001).

Os precursores devem possuir C_{19} , pois a placenta não expressa esteroide- 17α -hidroxilase/ $17,20$ -liase (advindos da CYP17) que convertem os produtos de 21-carbonos (como a cortisol, aldosterona e seus precursores, excetuando-se o

colesterol) em estruturas de C₁₉. Tendo isso em mente, a placenta utiliza-se de DHEA e seu sulfato (DHEA-S), para a formação de estrona e estradiol, como expresso na figura 18 (CUNNINGHAM et al., 2016):

Figura 18 - Esquema da biossíntese placentário dos estrogênios



Fonte: Cunningham et al., 2016

Notas: A adrenal fetal secreta alta concentração de DHEA-S. Esse hormônio, ao atingir a corrente sanguínea e chegar a placenta, pode ser transformado em DHEA (por intermédio da sulfatase). Posteriormente, a DHEA, via 3β-hidroxiesteroide desidrogenase, converte-se em androstenediona, a qual é transformada em estrona (dado a ação de aromatase). Por fim, a estrona, por intermédio da 17β-hidroxiesteroide desidrogenase, resulta em estradiol.

Ademais desse mecanismo, os esteroides de 19-carbonos ainda podem sofrer 16α-hidroxilação e transformar-se em 16α-hidroxidesidroepiandrosterona (16αOHDHEA), o qual, via aromatase, converte-se em estriol. Também é possível se utilizar de esteroides de 19-carbonos sulfatados, que, por meio da 16α-hidroxilação são transformados em sulfato de 16αOHDHEA (CUNNINGHAM et al., 2016).

Após isso, os estrogênios placentários produzidos cruzam a membrana placentária e conseguem alcançar a circulação materna (CUNNINGHAM et al., 2016).

É importante destacar que os hormônios advindos da adrenal fetal são quantitativamente mais importantes para a produção de estrogênios placentários do que aqueles originados da adrenal materna. Isso porque, 85% das adrenais

fetais são constituídas a partir da zona fetal e essa produz 10 vezes mais esteroides diárias do que as suprarrenais adultas (CUNNINGHAM et al., 2016).

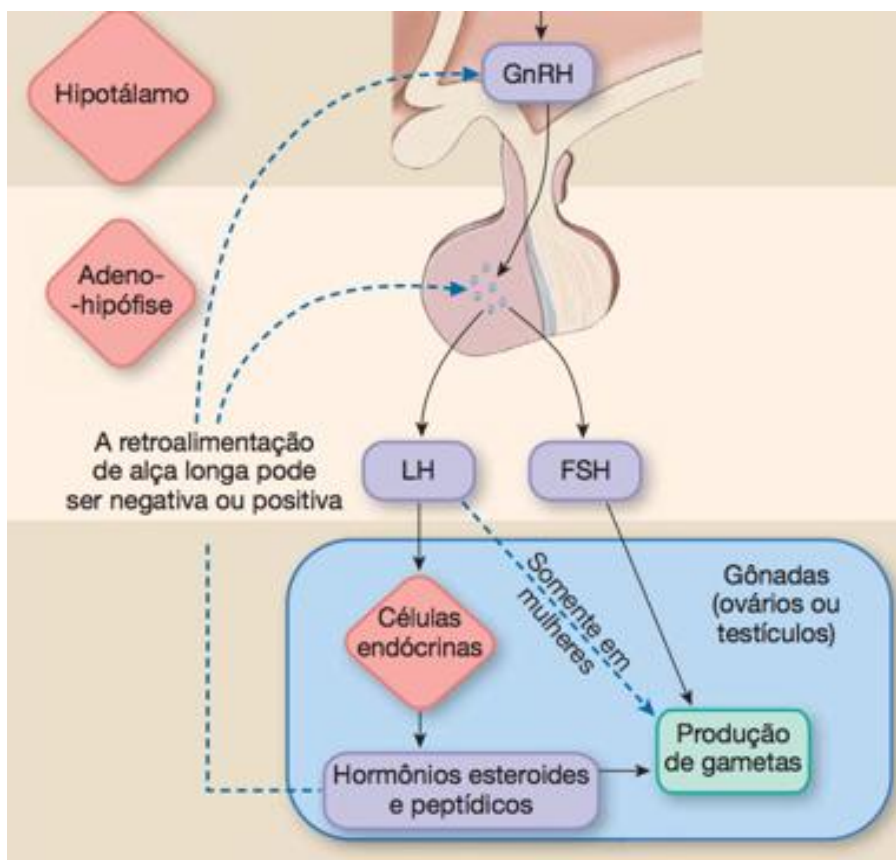
Apesar dessa produção exacerbada, a zona fetal tem uma concentração baixíssima de 3β -hidroxiesteroide-desidrogenase, Δ^{5-4} -isomerase (3β HSD), diminuindo a conversão de pregnenolona em progesterona e da DHEA em androstenediona. Contudo, possui uma maior atividade de sulfotransferase-de-esteroide, fato que resulta em maior secreção, por parte da adrenal fetal, de sulfato-de-pregnenolona e de DHEA-S. Vale ressaltar que a zona fetal desaparece no primeiro ano de vida (CUNNINGHAM et al., 2016).

Alguns pontos merecem destaque, tais quais: a capacidade de conversão da placenta é limitada, assim, quando ultrapassa esse ponto, os andrógenos podem atravessar a barreira placentária e ter resultados negativos, como virilização fetal, no caso de um hiperandrogenismo materno, e até mesmo virilização materna (embora a ocorrência seja raríssima), no caso de um hiperandrogenismo fetal (CUNNINGHAM et al., 2016).

Além do quadro de virilização, mulheres com hiperandrogenismo podem ter oligomenorreia, amenorreia, anovulação e até mesmo infertilidade. Isso porque o excesso de andrógenos perturba o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (figura 19), inibindo a foliculogênese (KRONE et al., 2001; SILVERTHORN, 2017).

O eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (figura 19) inicia-se com pulsos de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina), o qual, com base em uma amplitude e frequência específica, estimulam a hipófise a liberar FSH (hormônio folículo-estimulante) ou LH (hormônio luteinizante). Esses hormônios atuarão no ovário, mais precisamente nas células da granulosa dos folículos (no caso do FSH) ou nas células da teca dos folículos (por meio do LH) (SILVERTHORN, 2017).

Figura 19 - Eixo hipotálamo - hipófise - ovários



Fonte: adaptado de Silverthorn, 2017

Notas: O Hormônio Liberador de Gonadotrofina, liberado pelo hipotálamo, controla a secreção de dois hormônios hipotalâmicos: o hormônio foliculo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). O FSH é essencial para a produção de gametas (no caso feminino, o óvulo), enquanto que o LH age em células endócrinas, regulando a produção hormonal. A concentração desses hormônios pode desencadear em retroalimentação negativa ou positiva.

A hiperandrogenemia, aumenta a frequência da pulsatilidade de GnRH, resultando em um pico de LH em sobreposição ao FSH. Com isso, o LH estimulará as células da teca a produzirem hormônios esteroidais (mais precisamente andrógenos) (LIMA-VERDE; ROSSETTO; FIGUEIREDO, 2011; HOFFMAN et al., 2014; SILVERTHORN, 2017).

Os andrógenos se difundem para as células da granulosa, onde, por meio da aromatase, se convertem em estrogênio (principalmente estradiol). O estrogênio é essencial para o amadurecimento do folículo. Contudo, a concentração de andrógenos pode superar o limite de conversão, levando a um acúmulo intrafolicular excessivo, fato que inibe o desenvolvimento folicular, resultando em atresia (degeneração) (LIMA-VERDE; ROSSETTO; FIGUEIREDO, 2011; HOFFMAN et al., 2014; SILVERTHORN, 2017).

Além disso, nas células granulosas, esses hormônios exercem uma ação genômica que resulta no aumento da expressão de receptores de FSH. Com isso há secreção prematuramente de estradiol. Isso pode levar a uma retroalimentação negativa, inibindo ainda mais FSH, cessando o desenvolvimento do folículo (LIMA-VERDE; ROSSETTO; FIGUEIREDO, 2011; DEWAILLY et al., 2016).

Apesar da inibição do desenvolvimento folicular, a HSRC leva a um aumento da progesterona (já que este é intermediário metabólico da biossíntese esteroidal). Entretanto, esse aumento é crônico (diferentemente do fisiológico, em que se espera seu aumento na fase lútea) (REICHMAN et al., 2014).

Fisiologicamente, a progesterona diminui os pulsos de GnRH. Entretanto, alguns estudos demonstram que o hiperandrogenismo crônico diminui a sensibilidade de GnRH a progesterona. Com isso, apesar de seu excesso, a concentração de LH continua persistente e maior do que a de FSH (MCCARTNEY; EAGLESON; MARSHALL, 2002).

Outra repercussão ocasionada pela alta concentração de progesterona é o prejuízo ao desenvolvimento endometrial (aumentando sua maturação, podendo até mesmo resultar em hiperplasia de endométrio) e o espessamento do muco cervical, impedindo a reprodução (REICHMAN et al., 2014).

Além de todas essas implicações, algumas literaturas indicam que o hiperandrogenismo (como ocorre na HSRC) pode afetar o hormônio anti-mülleriano (AMH), elevando-o. Sabe-se que o excesso de AMH, secretado pelas células da granulosa, pode inibir a sensibilidade dos folículos ao FSH (que, em comparação ao LH, já estaria baixo), fato que impediria o amadurecimento folicular, ocasionando em anovulação, amenorreia e infertilidade. Contudo, não se sabe a etiologia desse aumento hormonal. Algumas literaturas indicam que o aumento da expressão de AMH seria decorrente de uma correlação negativa com o FSH, ou seja, a diminuição deste levaria ao aumento de AMH. Outros pesquisadores indicam que os andrógenos são moduladores de AMH, todavia, a correlação entre estes também é controversa: há quem sugira ser positiva, outros sugerem ser negativa. Vale ressaltar ainda, que alguns estudos não indicam relação entre andrógenos e AMH (DEWAILLY et al., 2016).

Essa variabilidade de resultados encontrados poderia ser em decorrência da fase hormonal: sabe-se que tanto AMH quanto FSH e andrógenos variam conforme o período menstrual, logo suas ações também poderiam ser alteradas. Isso é exemplificado pelo caso do estrogênio, o qual durante a fase folicular inicial exerceria uma retroalimentação negativa no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, enquanto que na fase folicular tardia, ocasiona uma retroalimentação positiva, fato que possibilita o pico de LH e a ovulação (DEWAILLY et al., 2016; SILVERTHORN, 2017).

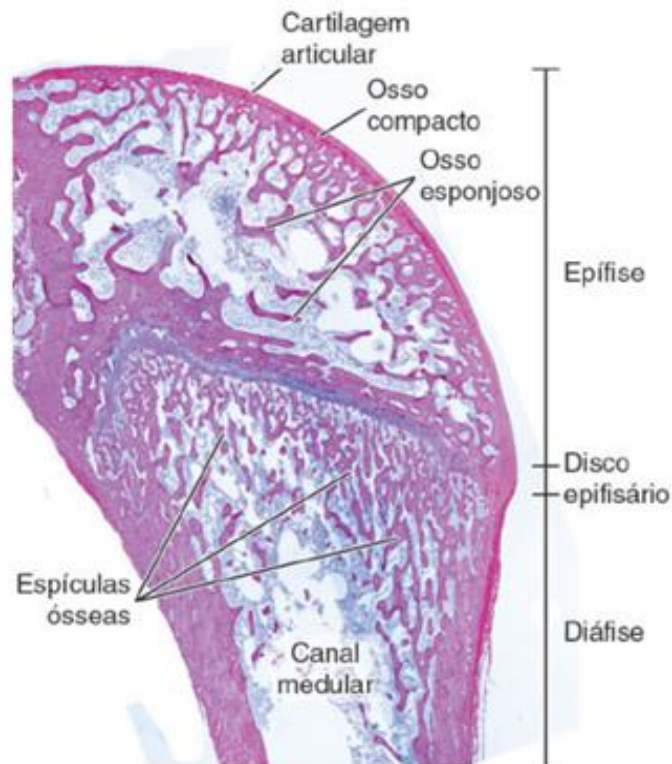
Essa possibilidade é validada observando a relação entre estradiol e AMH. Os estudos que avaliaram tal relação tendo base o fluído do folículo maduro obtiveram os mesmos resultados: correlação negativa entre estrogênio e AMH. Isso porque, a resposta de estrogênio varia conforme seu receptor: quando encontra o receptor de estrogênio α (ER α) tem uma resposta estimulatória; já quando encontra o receptor de estrogênio β (ER β), a resposta é inibitória. É importante salientar que ER α é predominante no corpo lúteo, enquanto ER β é predominante nas células granulosas dos folículos em desenvolvimento. Logo, nos folículos maduros haveria predomínio de ER β , levando a uma resposta inibitória do estrogênio, logo uma correlação negativa entre estrogênio e AMH (DEWAILLY et al., 2016).

5.1.4 Baixa estatura

Outra manifestação decorrente do hiperandrogenismo da HSRC é o fechamento prematuro das epífises.

Durante a fase de crescimento (período correspondente entre a infância e a puberdade), os ossos longos (como o úmero) têm, entre suas extremidades (epífise) e as porções longas (diáfise), uma região cartilaginosa responsável pelo crescimento em comprimento (a placa epifisária) (JUNQUEIRA, 2018b), como mostrado na figura 20.

Figura 20- Microscopia óptica de um osso longo



Fonte: Junqueira, 2018b

Notas: Entre a diáfise e a epífise óssea há uma delgada faixa de cartilagem hialina, a qual corresponde ao disco epifisário. É justamente tal disco que é responsável pelo crescimento longitudinal do indivíduo.

A placa epifisária é uma região de cartilagem hialina que se subdivide em cinco zonas (figura 21):

i) Zona de cartilagem em repouso, em que, apesar da presença de pequenos condrócitos, não há crescimento (JUNQUEIRA, 2018b);

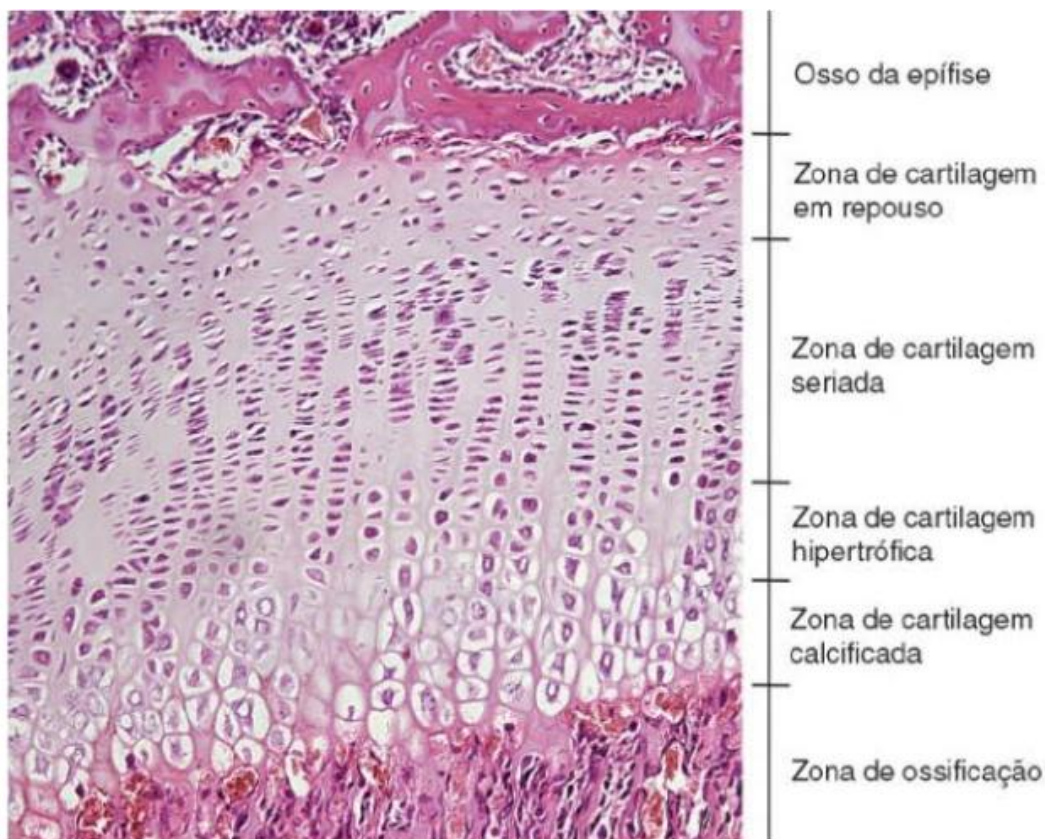
ii) Zona de cartilagem em proliferação, na qual há hipertrofia e hiperplasia dos condrócitos (JUNQUEIRA, 2018b);

iii) Zona de cartilagem hipertrófica, onde há o crescimento em comprimento (JUNQUEIRA, 2018b);

iv) Zona de cartilagem calcificada, originada da morte dos condrócitos, seguido pela mineralização da matriz (JUNQUEIRA, 2018b);

v) Zona de ossificação, em que há a calcificação, por intermédio dos osteoblastos, resultando no tecido ósseo propriamente dito (JUNQUEIRA, 2018b).

Figura 21 - Microscopia óptica com enfoque no disco epifisário



Fonte: Junqueira, 2018b

Notas: Microscopia óptica de um corte longitudinal de um osso longo. Nesta, é possível distinguir as cinco zonas do disco epifisário, bem como a epífise.

Aproximadamente aos 20 anos de idade, há calcificação de todas as zonas cartilaginosas, levando a parada do crescimento longitudinal. Contudo, tal idade pode variar por conta de desvios hormonais, principalmente dos hormônios sexuais. Assim, pode-se observar a importância desses hormônios no desenvolvimento ósseo e, pode-se inferir que o hiperandrogenismo leva a uma série de repercussões no sistema ósseo e cartilaginoso (JUNQUEIRA, 2018b).

Nos condrócitos da placa epifisária há receptores de andrógenos e receptores de estrogênio (tanto do tipo α quanto do tipo β). Dessa forma, uma parte dos andrógenos ao encontrar seu receptor, executa a função de estimular a proliferação, resultando em crescimento dos ossos longos. Enquanto que o restante, é aromatizado a estrógeno (CLARKE; KHOSLA, 2009; ROOT, 2015).

Posterior a isso, há ligação entre os estrógenos e seu receptor. Vale ressaltar que alguns estudos indicam que $ER\alpha$ e $ER\beta$ são antagonistas e que o

crescimento ósseo é estimulado, primeiramente pela ligação de andrógeno ao seu receptor, seguido pela ligação de estrógeno a ER α (que é o receptor de estrogênio em maior concentração nos ossos e cartilagens). Já o fechamento do disco epifisário é, primeiramente, estimulado pelo estrogênio, já que a maior concentração desse hormônio acaba por estimular o ER β (CLARKE; KHOSLA, 2009; ROOT, 2015; SHI et al., 2017).

Todavia, alguns pesquisadores refutam a ideia de que ER α atua estimulando o desenvolvimento longitudinal. Para eles, esse receptor desempenharia um papel crucial no fechamento das epífises, trabalhando conjuntamente (ou não) a ER β . Embora tal controversa, é unânime o conceito de que os estrógenos são essenciais para suspender o crescimento em comprimento (SHIM, 2015; IRAVANI et al., 2017)

Diante disso e considerando que a puberdade feminina é anterior a masculina e essas têm maior concentração de estrógeno, entende-se o motivo das mulheres cessarem seu crescimento longitudinal anterior aos homens (CLARKE; KHOSLA, 2009; ROOT, 2015).

Dessa forma, o hiperandrogenismo resulta em um surto precoce de crescimento (uma rápida fase de estirão), seguida pelo fechamento prematuro das epífises (por conta de uma maior aromatização). Logo, mulheres acometidas com HSRC tem baixa estatura (WHITE; SPEISER, 2000; CLARKE; KHOSLA, 2009).

5.1.5 Hiperpigmentação

Na HSRC, a redução na concentração de cortisol leva a inibição da retroalimentação negativa do eixo HHA. Com isso, há maior síntese de CRH. Esse hormônio, por sua vez, estimula a transcrição e a síntese de pró-opiomelanocortina (POMC). A POMC é precursora de uma série de hormônios e moléculas, haja vista que, após sua síntese, ela sofre processamento pós-traducional (responsável por sua clivagem) (DESSINIOTI; KATSAMBAS, 2009).

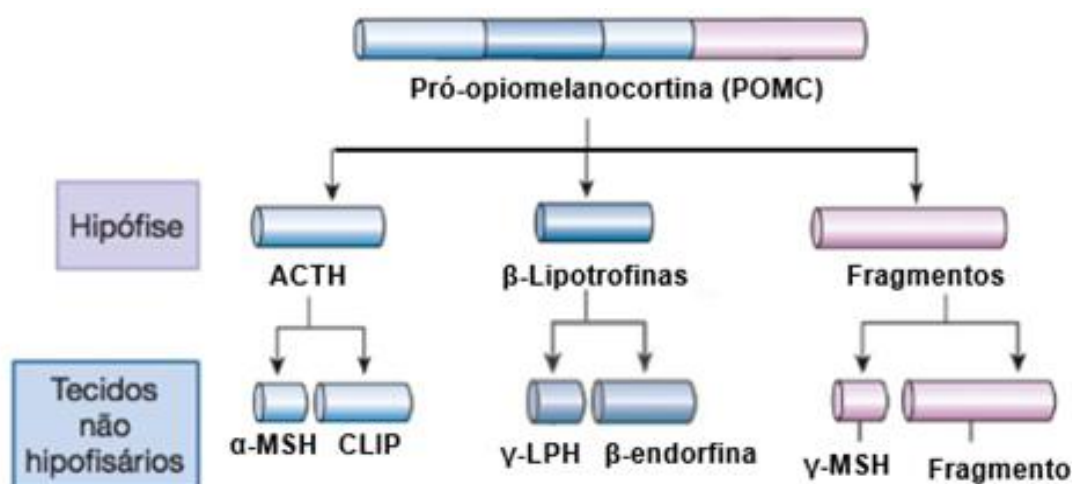
Quando tal processamento ocorre em tecidos hipofisários, mais precisamente na adeno-hipofise, a POMC gera β -Lipotrofinas (β -LPH), ACTH e um fragmento N-terminal (correspondente a um peptídeo de ligação). Alguns

estudos ressaltam que uma pequena concentração de ACTH pode ser processada (novamente) e gerar α -MSH (hormônio estimulador de melanócitos) e CLIP (peptídeo intermediário semelhante a corticotropina); já a β -LPH poderia ser processada novamente e gerar β -endorfina (JONES et al., 1995; VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013; SILVERTHORN, 2017).

Em tecidos extra-hipofisários, quase todo ACTH produzido é hidrolisado a α -MSH e CLIP; a β -LPH resulta em β -endorfina e γ -LPH; e, a porção aminoterminal da POMC é processada a γ -MSH (SILVERTHORN, 2017; NUNES, 2018)

Essa cascata de reação de POMC é apresentado na figura abaixo:

Figura 22 - Processamento pós-transcricional da POMC



Fonte: Silverthorn, 2017

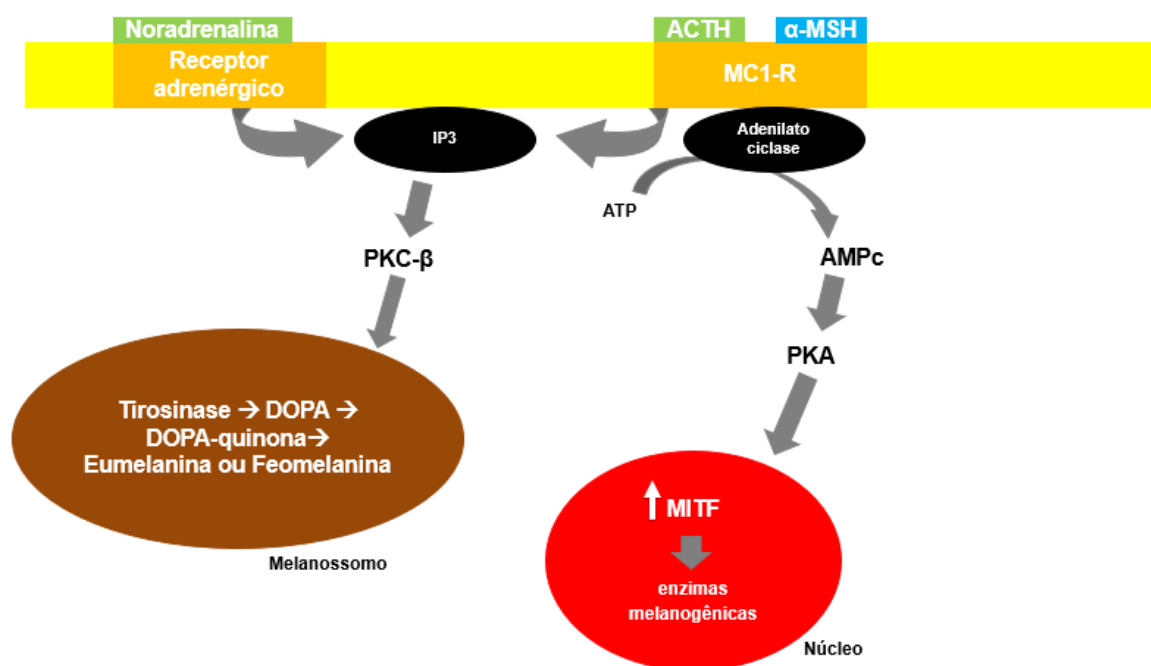
Notas: O processamento pós-transcricional da POMC origina uma variedade de peptídeos ativos. Esses variam conforme o sítio do processamento: tecidos hipofisários e tecidos extra-hipofisários. Nos tecidos hipofisários, tem-se, principalmente a formação de ACTH, enquanto que nos tecidos extra-hipofisários, obtém-se α -MSH e outros fragmentos.

Tanto a α -MSH quanto o ACTH (embora, esse tenha uma menor potência) podem se ligar ao receptor de melanocortina-1 (MC1-R) dos melanócitos. Essa ligação ativa a enzima adenilato ciclase, aumentando a concentração de AMPc (3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico). O aumento de AMPc acaba por ativar a proteína PKA (proteína cinase A), a qual, por sua vez, fosforila CREB (proteína de ligação responsiva ao AMPc), resultando na transcrição, principalmente, de MITF (fator de transcrição de microftalmia), que ativa a expressão de enzimas

melanogênicas (como a tirosinase) (JONES et al., 1995; VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013).

Além do mecanismo expresso anteriormente, alguns estudos indicam que tanto a noradrenalina quanto o ACTH podem ativar a via de IP₃/DAG (inositol-1,4,5-fosfato/ diacilglicerol), estimulando PKC β (proteína cinase C – β), a qual fosforila a tirosinase, presente no melanossomo (vesícula que armazena o pigmento de melanina). Essa enzima oxida a tirosina, transformando-a em dopa, que, por sua vez, é oxidada a dopa-quinona. A dopa-quinona pode seguir duas rotas de metabolização: a da feomelanina (responsável por pigmentação mais clara) ou, a da eumelanina (responsável pelo pigmento mais escuro), conforme apresentado na figura 23 (VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013; D’MELLO et al., 2016).

Figura 23- Esquema ilustrativo da rota de melanogênese



Fonte: D’Mello et al., 2016

Nota: A melanogênese é estimulada por uma série de vias. Nessa imagem, representa-se a estimulação por receptor de melanocortina-1 (MC1-R), após ligação com ACTH ou α -MSH, fato que resulta em aumento de MITF (fator de transcrição de microftalmia). Outra via representada é a estimulação de IP₃/DAG, por intermédio da ligação de MC1-R com ACTH ou noradrenalina com seu receptor adrenérgico, que ocasiona em oxidação da tirosinase e produção de melanina.

Como na HSRC há uma retroalimentação negativa que visa aumentar ACTH, por consequência amplia-se a concentração de α -MSH (dado a relação

entre tais hormônios). Tanto α -MSH quanto ACTH estimula MC1-R, o qual estimula a via de produção de eumelanina, em sobreposição a feomelanina. Após a síntese desse pigmento, os melanócitos transferem os melanossomos para os queratinócitos, via fagocitose (esse processo é facilitado pela associação entre eles, já que um melanócito é rodeado por, aproximadamente, 36 queratinócitos) (VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013; SAEED; BUTT; KHURSHID, 2018).

Com isso, aumenta-se a pigmentação principalmente nas áreas de articulações, cotovelos, joelhos e, em alguns casos, em mucosas (como apresentado na figura abaixo) e pelos terminais. Diante disso, uma das manifestações que pode acompanhar a HSRC é a hiperpigmentação da pele e dos pelos (VIDEIRA; MOURA; MAGINA, 2013; SAEED; BUTT; KHURSHID, 2018).

Figura 24 - Exemplo de hiperpigmentação de um paciente com HSRC



Fonte: Saeed; Butt; Khurshid, 2018

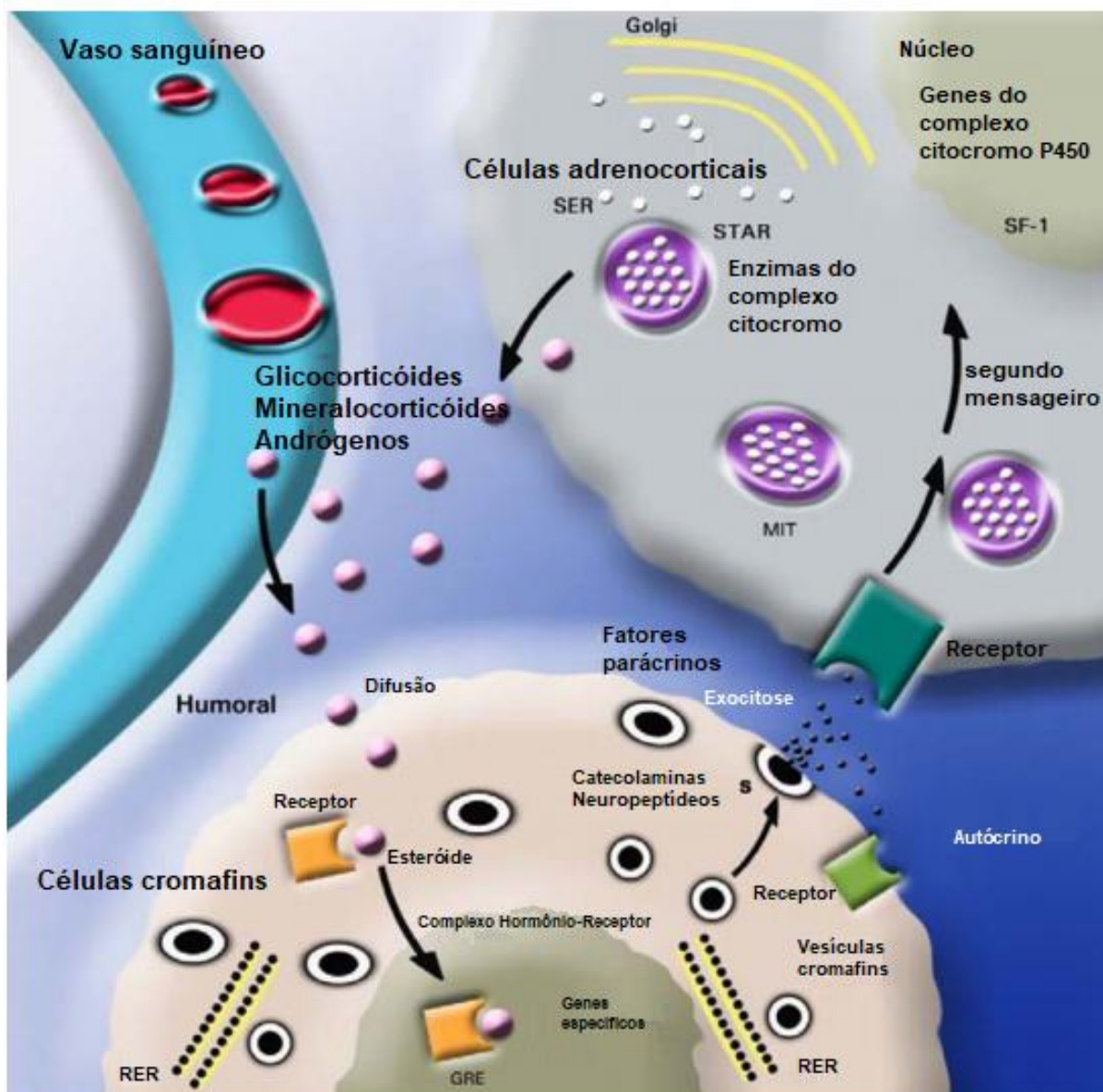
Notas: Fenotipicamente, o indivíduo da imagem pertence ao sexo masculino. Contudo, a análise citogenética indicou cromossomo sexual XX, ou seja, uma mulher. Além disso, os testes bioquímicos indicaram elevação de 17-OHP e testosterona, sinalizando um quadro de HSRC. Somado a essas repercussões, tem-se a hiperpigmentação de lábios, gengivas, mucosa bucal e língua.

5.1.6 Deficiência de adrenalina

A Hiperplasia Suprarrenal Congênita por deficiência de 21-hidroxilase leva a depleção de glicocorticoides (principalmente cortisol). Como esse hormônio tem efeito permissivo (ou seja, é necessário a presença de determinadas concentrações de cortisol para que outros hormônios exerçam seus efeitos sobre uma determinada célula-alvo), sua deficiência origina manifestações indiretas, como ocorre na medula da adrenal (WURTMAN; AXELROD, 1965; BORNSTEIN et al., 1994; MERKE et al., 2000; WEISE et al., 2004; VERMA et al., 2010; KIM et al., 2014).

Apesar da doença possuir sítio primário o córtex, o cortisol é de suma importância para a regulação hormonal da medula adrenal (como demonstrado na figura 25). Isso pois, altas concentrações de glicocorticoides intra-adrenais são necessárias para a indução PNMT (feniletanolamina N-metiltransferase). Essa enzima está presente nas células cromafins da medula adrenal, sendo responsável por converter a noradrenalina em adrenalina. É importante salientar que a adrenalina (sintetizada quase exclusivamente pela adrenal) constitui mais de 80% da secreção hormonal proveniente da medula da adrenal (WURTMAN; AXELROD, 1965; BORNSTEIN et al., 1994; MERKE et al., 2000; WEISE et al., 2004; VERMA et al., 2010; KIM et al., 2014).

Figura 25 - Regulação hormonal cortico-medular da adrenal



Fonte: adaptado de Schinner; Bornstein, 2005

Notas: As células do córtex da adrenal secretam hormônios esteroidais na corrente sanguínea. Quando esses hormônios alcançam as células cromafins (seja de modo humoral, seja de modo parácrino), eles se complexam a determinados receptores. O complexo hormônio-receptor é translocado para o núcleo, onde realiza uma ação genômica, estimulando a produção, principalmente da adrenalina (que faz parte do grupo de catecolaminas). Por sua vez, a adrenalina pode atuar nas células adrenocorticais, auxiliando na esteroidogênese.

Como os pacientes com HSRC tendem a possuir baixas concentrações de glicocorticóides, não há indução de PNMT, fato que leva a uma deficiência de adrenalina (BORNSTEIN et al., 1994; SCHINNER; BORNSTEIN, 2005). Naturalmente, quanto menor for a atividade da 21-hidroxilase, maior será essa repercussão (portanto, indivíduos com a forma perdedora de sal são os mais afetados) (MERKE et al., 2000).

Vale ressaltar que, apesar da depleção de adrenalina, os níveis de noradrenalina tendem a se manter. Isso ocorre, pois, a redução de PNMT afeta somente a adrenalina, enquanto que a noradrenalina é sintetizada principalmente nas fibras pós-ganglionares do sistema nervoso simpático (WEISE et al., 2004; GREEN-GOLAN et al., 2007; KIM et al., 2014).

Ao passo que há discussão a respeito dos motivos que não levam ao aumento da noradrenalina, as implicações por conta da deficiência de adrenalina são mais conceituadas (embora, os mecanismos que originam em tais repercussões ainda não são totalmente esclarecidos) (WEISE et al., 2004; GREEN-GOLAN et al., 2007; KIM et al., 2014).

A deficiência de adrenalina mantém os quadros hipoglicêmicos (definido como glicemia menor do que 60 mg/dL). Isso decorre do fato de que, em situações estressantes (como em exercícios físicos intensos ou doenças graves, geralmente acompanhada de febre e/ou desidratação), o organismo aumenta o consumo de glicose. Com isso, a adrenalina, que é um dos principais hormônios nessas situações, atua estimulando a gliconeogênese (produção de glicose a partir de compostos aglicanos) e a glicogenólise (produção de glicose a partir do glicogênio), bem como, aumenta a secreção de glucagon e inibe a secreção de insulina. Contudo, em pacientes com HSRC, a deficiência de adrenalina impede tal ocorrência (WEISE et al., 2004; GREEN-GOLAN et al., 2007; KEIL et al., 2010; VERMA et al., 2010; KIM et al., 2014).

Em adição a tal manifestação, a deficiência de adrenalina impede a ocorrência dos sintomas comuns à hipoglicemia (tremor, palpitação, sudorese e ansiedade), os quais têm origem adrenérgica. Assim, o quadro hipoglicêmico torna-se ainda mais alarmante pois tem sintomatologia discreta ou ausente (WEISE et al., 2004; KEIL et al., 2010).

Não obstante, estudos indicam a necessidade de glicocorticoides para a diferenciação simpatoadrenal (que permite surgir tecidos diferentes para medula e córtex da adrenal) dos precursores celulares durante a organogênese. Vale frisar que a diferenciação celular é dependente de uma série de fatores (e, portanto, nenhum desses podem estar ausente), como neuropeptídeos e fatores de crescimento. Diante disso, os indivíduos com HSRC podem sofrer de morfologia

adrenal medular alterada (com depleção de grânulos secretores de adrenalina e até mesmo resultar em células cromafins não-funcionais) e prejuízos indiretos a esteroidogênese (SCHINNER; BORNSTEIN, 2005; HAASE; WILLENBERG; BORNSTEIN, 2010).

Outro impacto indireto na esteroidogênese, decorre do fato das células cromafins originarem, por exemplo, neuropeptídeos, galanina e peptídeo intestinal vasoativo (VIP) que estimulam a secreção de esteroides corticais (HAASE; WILLENBERG; BORNSTEIN, 2010). Com isso, há um ciclo, em que a repercussão só tende a se agravar (BORNSTEIN et al., 1994).

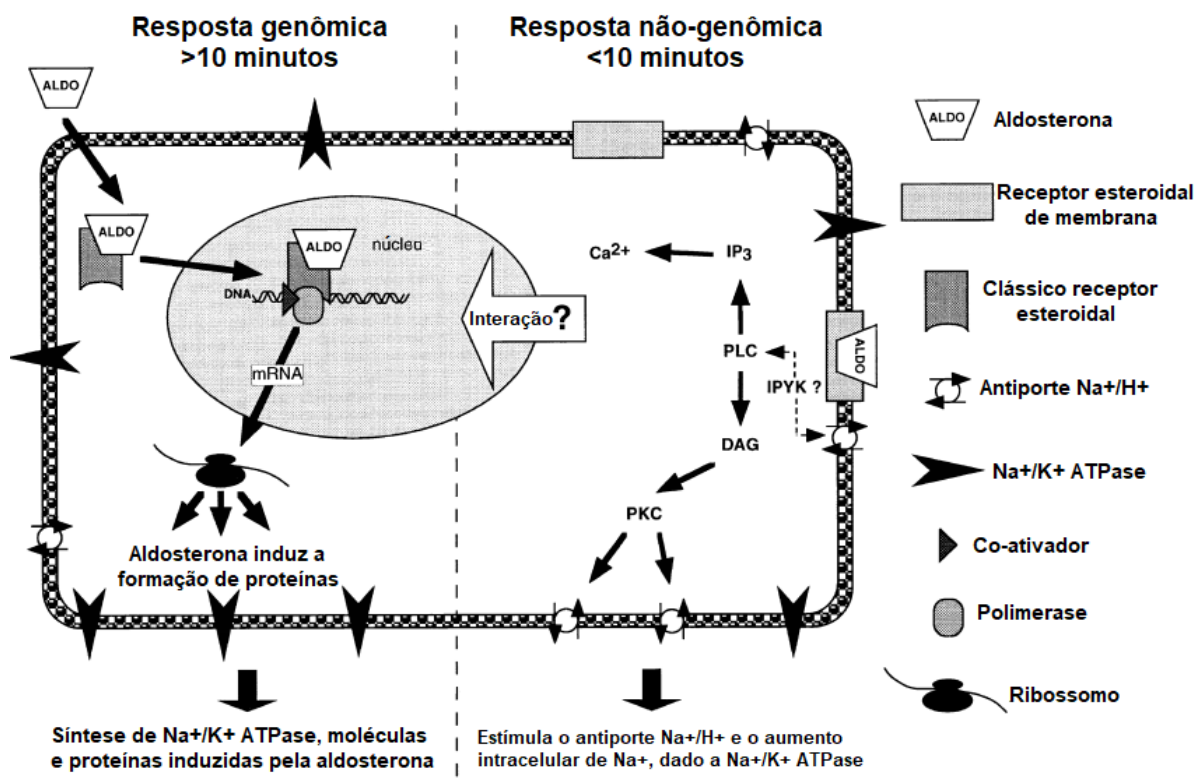
5.1.7 Distúrbios eletrolíticos e repercussões cardíacas

Além de regular a síntese de adrenalina, os glicocorticoides também estão envolvidos com o balanço hídrico corporal. Contudo, nesse quesito, sua ação é secundária, sendo que o principal hormônio responsável por esse feito é a aldosterona (SILVERTHORN, 2017; ELIAS et al., 2018)

Como visto anteriormente, a deficiência de 21-hidroxilase também inibe a síntese de aldosterona, prejudicando o balanço hídrico corporal, a pressão arterial e o débito cardíaco (BRASIL, 2005; ELIAS et al., 2018; MANZOOR; MINHAJ; AKMAL, 2019).

A etiologia de tais manifestações é decorrente do impedimento da ação genômica (em que há translocação nuclear e síntese proteica) e não-genômica (mediada por segundos mensageiros, como na via IP_3/DAG) da aldosterona. Com isso, diminui-se a transcrição e a atividade de canais de sódio sensível a amilorida (ENaC), da bomba sódio potássio (Na^+/K^+ -ATPase), SGK1 (proteinoquinase induzida pelos glicocorticoides) e do trocador sódio-íon hidrogênio (Na^+/H^+) (como apresentado na figura 26) (FALKENSTEIN et al., 2000; ELIAS et al., 2018).

Figura 26 - Ações genômicas e não genômicas da aldosterona



Fonte: Falkenstein et al., 2000

Notas: No efeito não-genômico, a aldosterona encontra um receptor de membrana. A ligação entre eles permite a ativação da enzima fosfolipase C, a qual hidrolisa o PIP₂, que está disponível no citoplasma. Com isso, forma-se IP₃ e DAG. O IP₃ estimula a entrada de cálcio na célula, o qual, juntamente a calmodulina modula a atividade do trocador Na⁺/H⁺. Já o DAG ativa PKC. Essa, por sua vez, é translocada do citosol para a membrana plasmática, onde fosforila MR, fato que amplifica a ação genômica. Já no efeito genômico, a aldosterona se liga ao receptor de mineralocorticoide, fato que permite sua translocação nuclear. No núcleo, atua de modo genômico, modulando a expressão de ENaC, Na⁺/K⁺-ATPase, SGK1, entre outros.

Com a depleção desses transportadores, a reabsorção de sódio para a corrente sanguínea estará comprometida. Como o sódio leva a uma absorção osmótica de água, sua diminuição ocasiona em hipovolemia, o qual origina hipotensão (BOLDYREFF; WEHLING, 2003) Vale ressaltar que o quadro de hipovolemia é extremamente alarmante, pois pode levar a uma desidratação, e, posteriormente, resultar em choque circulatório (e hipóxia celular) (ANTUNES-RODRIGUES et al., 2018).

Concomitantemente a hipovolemia, o prejuízo aos transportadores leva a uma maior retenção de íon hidrogênio no meio extracelular. Isso pois, a absorção de sódio (pelo trocador Na⁺/H⁺) leva a um antiporte de próton para o lúmen tubular. No lúmen, o H⁺ (íon hidrogênio) combina-se com o ânion bicarbonato

(HCO_3^-), formando o ácido carbônico (H_2CO_3), o qual, por intermédio da anidrase carbônica transforma-se em CO_2 (dióxido de carbono) e H_2O (água). O CO_2 difunde-se para o citoplasma celular e associa-se com a água. Neste local, a enzima anidrase forma o ácido carbônico, o qual, é dissociado em H^+ (que reinicia o ciclo) e em HCO_3^- (que pode alcançar a corrente sanguínea, atuando no tamponamento sanguíneo) (SAM; PEARCE; IVES, 2017).

Não obstante, a maior retenção de íon hidrogênio no meio extracelular pode levar a um caso de acidose metabólica. A fisiopatologia desse contexto deve-se ao fato de que a excreção de prótons realizar um simporte com NH_3 (amônio), e esse é fundamental para a formação do tampão amônia (NH_4^+). Com isso, ocorre uma acidose tubular renal de tipo 4 (SAM; PEARCE; IVES, 2017; MENEGUSSI et al., 2018).

Além desse quadro, pode haver uma acidificação celular decorrente da hipercalemia. A razão disso é o prejuízo ao antiporte de potássio e do íon hidrogênio, em que o primeiro passaria para o meio extracelular e o segundo para o intracelular. Como a maior concentração de potássio tende a aumentar a concentração de H^+ na célula, fato que inibe a atividade das enzimas responsáveis por aminogênese, aumentando ainda mais a acidose (MENEGUSSI et al., 2018).

Outras adversidades do excesso de potássio é a hiperpolarização de células cardíacas. Com isso, pode-se diminuir o potencial de ação, causando lentidão na condução dos impulsos, diminuindo a força de contração, resultando desde arritmias até insuficiência cardíaca. Vale ressaltar que a frequência cardíaca não é exclusivamente controlada pela concentração de potássio, ela também é modulada pelo sistema adrenérgico (que estimula o tônus muscular cardíaco). Com isso, a hiperpolarização não afeta totalmente e exclusivamente o papel cardíaco (FALHAMMAR, 2011; AIRES, 2018).

Considerando o quadro de hipovolemia e de menor força de contração cardíaca, pode-se estipular que o débito cardíaco (produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico) também será alterado. Esse quadro é manifestado por diversas literaturas que indicam que indivíduos com HSRC tem maior predisposição a alterações no eletrocardiograma (sendo as mais comuns as arritmias) (ELIAS et al., 2018; MANZOOR; MINHAJ; AKMAL, 2019).

Todas essas manifestações são prejudiciais ao organismo, principalmente no caso de recém-nascidos, os quais, inclusive, tendem a ir a óbito quando não tratados rapidamente (BRASIL, 2005; MANZOOR; MINHAJ; AKMAL, 2019).

5.1.8 Outras manifestações

Além da sintomatologia proveniente da HSRC, outras manifestações podem advir de comorbidades associadas. É o caso da SED tipo III, cuja manifestação mais comum é a hiper mobilidade dado a deficiência de tenascina-X (MORISSETTE et al., 2015).

A TNX é uma glicoproteína de matriz extracelular, a qual pode associar-se com integrinas, fibronectinas, colágeno e proteoglicanos. Ela é expressa principalmente em músculos esqueléticos e no tecido cardíaco (MORISSETTE et al., 2015).

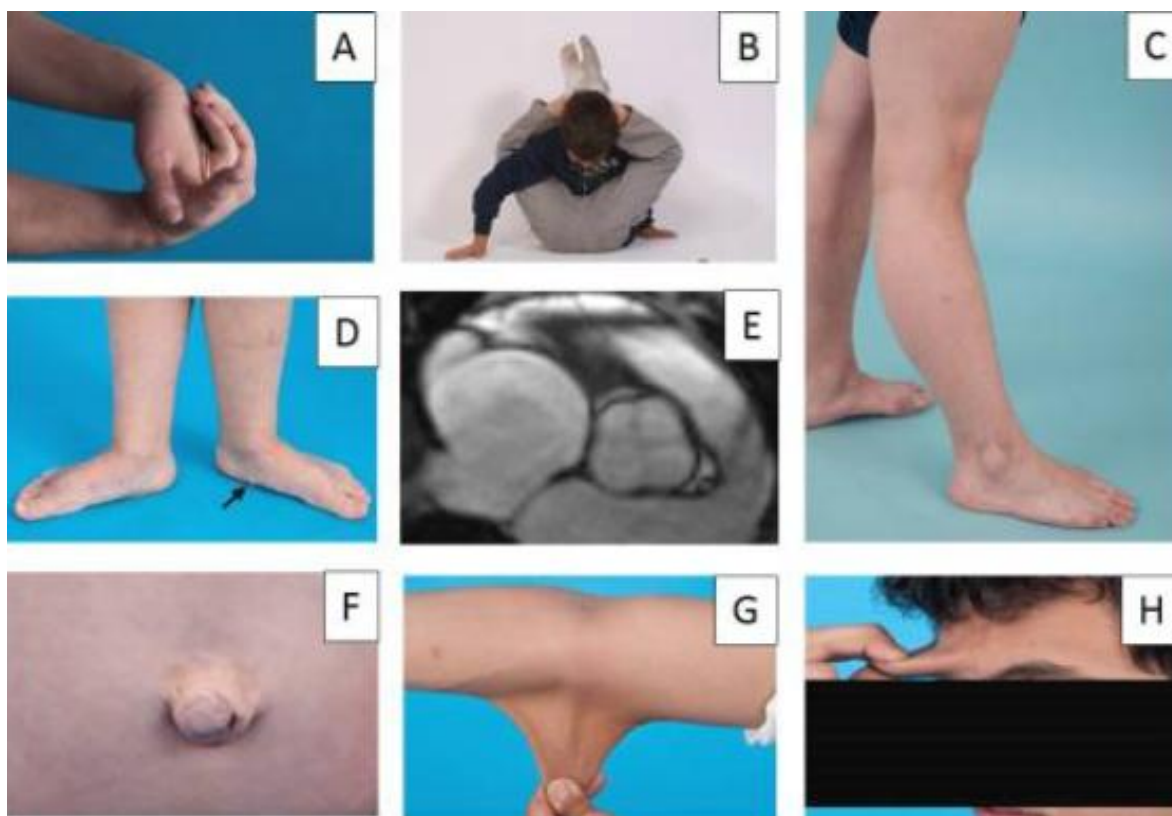
O gene responsável por sua síntese, TNXB, está no lado oposto do DNA do gene de CYP21A2 (apesar disso, pode-se dizer que ele está flanqueando o CYP21A2 já que se sobrepõe a região 3'). Como visto anteriormente, tanto CYP21A2 quanto TNXB possuem pseudogenes não funcionais (respectivamente CYP21A1P e TNXA) que, dado a alta homologia, favorece recombinação gênica, podendo resultar em mutações que comprometem sua funcionalidade (MORISSETTE et al., 2015; MILLER; MERKE, 2018).

A aproximação de TNXB e CYP21A2 é tanta que o primeiro relato de deficiência de tenascina-X foi justamente em um paciente portador de HSRC. Contudo, diferentemente do caráter autossômico recessivo da HSRC, sua manifestação pode advir de uma haploinsuficiência de TNXB (CHEN et al., 2009; MORISSETTE et al., 2015; MILLER; MERKE, 2018). A partir desse relato, outros estudos envolvendo a Síndrome de Ehlers Danlos do Tipo Hiper mobilidade e HSRC foram realizados, e estes indicaram que a primeira comorbidade apresentase em torno de 7 a 10% dos portadores de HSRC (MORISSETTE et al., 2015; MILLER; MERKE, 2018).

Além da hiper mobilidade, tanto a haploinsuficiência quanto a deficiência total de TNXB leva a artralguas, deslocação/luxação articular, hiperextensibilidade

da pele, hérnias, pés planos e anormalidades cardíacas, conforme demonstrado na figura 27. Também pode ocorrer desordens gastrointestinais (como refluxo gastroesofágico) e prolapso retal (CHEN et al., 2009; MORISSETTE et al., 2015; MILLER; MERKE, 2018).

Figura 27 – Manifestações clínicas da SED tipo III em um paciente com HSRC



Fonte: Chen et al., 2009; Morissette et al., 2015; Miller; Merke, 2018

Notas: Entre as principais repercussões há hiper mobilidade de juntas (figura A, B e C), pés planos (figura D), anomalias cardíacas (como a valva aórtica quadricuspe representada em E), hérnias (figura F), hiperestensibilidade da pele (figuras G e H).

5.2 Diagnóstico

O conhecimento das manifestações clínicas (sinais e sintomas) da HSRC é de suma importância, pois auxilia no diagnóstico, guiando e/ou complementando os testes bioquímicos e genéticos (BRASIL, 2005).

As formas de diagnóstico variam conforme a faixa etária do paciente. Em termos gerais, pode-se dividir em três momentos distintos: pré-natal, neonatal e pós-infância (BRASIL, 2005; WITCHEL, 2017).

O diagnóstico pré-natal pode ser realizado a partir da determinação da 17OH-progesterona ou da tipagem genética proveniente uma amostra de biópsia de vilosidade coriônica (realizada entre 9^a e a 11^a semana) ou amniocentese (colhida entre a 15^a e a 20^a semana). Contudo, esses procedimentos são arriscados (com probabilidade de hemangioma, infecção, perda de líquido amniótico e até mesmo aborto) e somente devem ser realizados em caso de suspeita da forma clássica de HSRC (a fim de evitar-se a virilização em casos de fetos femininos) (PODGÓRSKI et al., 2018).

Já no período neonatal, a Triagem Neonatal, como o próprio nome revela, tria os indivíduos com maior probabilidade de ser acometido pela doença. Desde 15 de janeiro de 2010, o Brasil conta com a Portaria SAS/MS nº 16 que tornou obrigatória a inclusão da análise de 17-OHP na Triagem Neonatal. Com isso, todos os neonatos (independentemente de apresentarem ou não crise perdedora de sal e/ou e sintomas condizentes com o fenótipo da forma clássica da doença) passariam a ser triados para HSRC (BRASIL, 2005).

Essa triagem consiste na coleta, em papel-filtro, de sangue proveniente dos capilares do calcanhar do neonato (por conta disso, essa técnica ficou popularmente conhecida como teste do pezinho). Vale ressaltar que é importante realizá-la entre o 3^o e 5^o dia de vida (BRASIL, 2005).

A Triagem Neonatal busca identificar uma série de doenças que têm graves repercussões na qualidade de vida. Assim, no caso da HSRC, posteriormente a coleta, realiza-se uma das seguintes técnicas: Ensaio Imunofluorimétrico de Tempo Resolvido (sendo esse o mais utilizado), ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática) ou um radioimunoensaio. Ambas as metodologias visam quantificar 17-OHP. Como, no Brasil, o ponto de corte de 17-OHP equivalente a valores menores ou iguais ao 99^o percentil encontrados na população de neonatos, os valores de referência variam entre 16 a 40ng/mL (BRASIL, 2005; SILVEIRA et al., 2008; BRASIL, 2010; HAYASHI et al., 2017). Isso é verificado no estudo de Silveira e colaboradores (2008), cujo valor encontrado era de 30ng/mL e de Hayashi e colaboradores (2017) que era de 20ng/mL. Além do fator percentil, outra interferência que modula tais valores é a técnica utilizada. Não obstante a esse quadro, pesquisas recentes indicam que o ponto de corte deveria ser

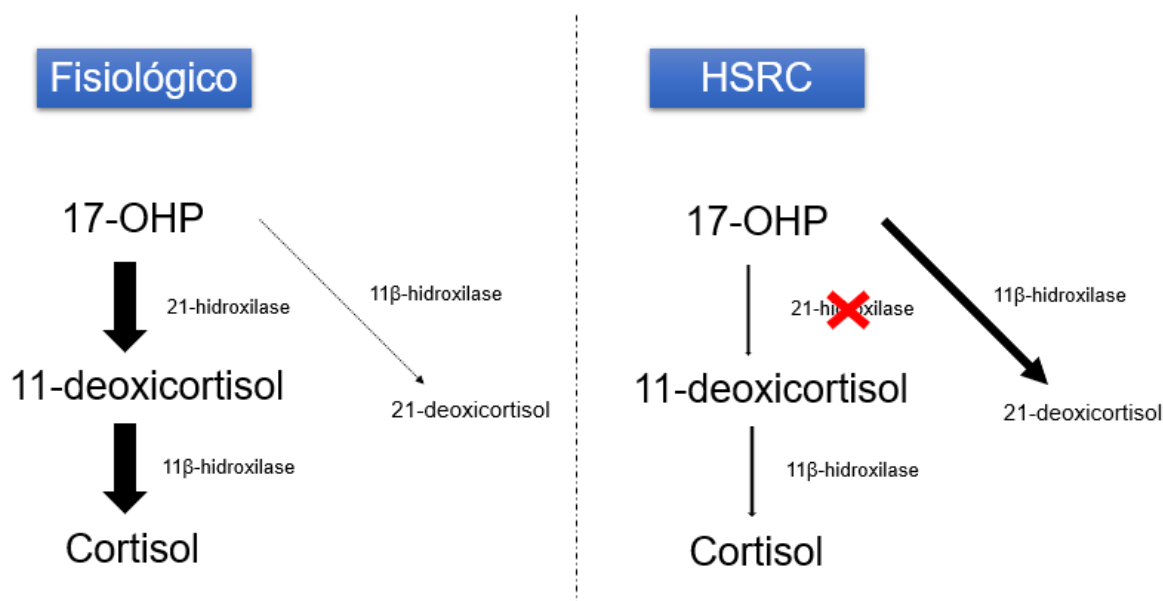
reduzido para uma faixa entre 10 a 15ng/mL, a fim de se alcançar uma melhor sensibilidade (ou seja, com uma alta capacidade de indicar os indivíduos doentes) (GÜRAN et al., 2019).

Em caso de amostras suspeitas e que não pode ser confirmada ou excluída a hipótese de HSRC, solicita-se uma nova coleta, seguindo o mesmo procedimento da primeira. Se houver impossibilidade de confirmação ou de exclusão da doença, encaminha-se o neonato para um serviço de atenção especial, onde haverá um acompanhamento clínico até concluir-se o diagnóstico (BRASIL, 2005).

Já quando os níveis de 17-OHP estiverem elevados a ponto de indicar HSRC, solicita-se, o mais breve possível, testes complementares. Esses são realizados via coleta de sangue venoso, e visa mensurar cortisol, androstenediona, sulfato de deidroepiandrosterona, deidroepiandrosterona, testosterona, sódio, potássio e renina, além de repetir o exame da 17-OHP (sendo esse por radioimunoensaio ou espectrometria de massa). Ainda, é importante mencionar que a forma não clássica da doença tem uma elevação de 17-OHP mais discreta do que a forma clássica, tendo, portanto, valores de corte mais baixo (BRASIL, 2005; PODGÓRSKI et al., 2018).

Vale ressaltar ainda que, atualmente, estuda-se a possibilidade de diagnóstico via dosagem de 21-deoxicortisol (metabólito derivado da 11 β -hidroxilação da 17-OHP, cuja via de síntese está praticamente inativa em condições fisiológicas, conforme mostrado da figura 28). Esse metabólito seria importante, pois, diferentemente da 17-OHP, não tem produção gonadal, tendo interpretação mais fidedigna (inclusive no período pubertário). Diante desse contexto, sua realização não se restringiria apenas ao período neonatal, mas também (e inclusive) ao pós-infância (TONETTO-FERNANDES et al., 2003; KAMRATH et al., 2014).

Figura 28 - Via da 21-deoxicortisol e seu acometimento na HSRC



Fonte: adaptado de Kamrath et al., 2014

Notas: Quando não há comprometimento enzimático, a via de 21-deoxicortisol está praticamente inativa, logo esse metabólito tem concentração baixíssima. Contudo, na deficiência de 21-hidroxilase, há acúmulo de 17-hidroxiprogesterona, levando ao desvio de rota para 21-deoxicortisol. Apesar de não estar na rotina diagnóstica, já se observou que a interpretação de 21-deoxicortisol é mais sensível do que a de 17-OHP, dado que o primeiro não sofre interferência da produção gonadal.

Apesar disso, a técnica para mensurar 21-deoxicortisol tem um elevado custo, fato que inviabiliza (por hora) sua aplicação. Dessa forma, ainda mantém-se, na rotina, o diagnóstico via 17-OHP (TONETTO-FERNANDES et al., 2003).

Contudo, é importante salientar que os valores de 17-OHP encontrados podem sofrer interferências. Primeiramente, o uso de terapia materna com glicocorticoides (geralmente nos 15 dias anteriores ao parto) podendo resultar em falsos-negativos (nesse caso, quando sabe-se de tal prática materna, repete-se a coleta do neonato depois de 14 dias da primeira coleta) (BRASIL, 2005; PODGÓRSKI et al., 2018).

Outra interferência refere-se ao peso do neonato: aqueles com peso inferior a 2,5Kg, pode apresentar maiores concentrações de 17-OHP, apesar de não possuírem HSRC. Para tanto, cria-se valores de corte diferente, conforme o peso do recém-nascido (SILVEIRA et al., 2008; WITCHELL; AZZIL, 2010; HAYASHI et al., 2017; PODGÓRSKI et al., 2018). Isso é sintetizado na tabela 2, em que se apresenta os pontos de corte estabelecidos no estudo brasileiro de Hayashi e colaboradores (2017):

Tabela 2 - Pontos de corte de 17-OHP conforme peso do neonato

Peso ao nascer	Ponto de corte de 17-OHP (nmol/l)
≤1,500Kg	441
1,501 – 2,000Kg	207
2,001 – 2,500Kg	144
>2,500Kg	60

Fonte: adaptado de Hayashi et al., 2017

Notas: Visando maior sensibilidade, os valores considerados foram os da 99,5^o percentil da amostra de estudo. Ademais, como, geralmente, os valores são apresentados em ng/mL, as concentrações representadas na tabela poderão ser convertidas, utilizando-se, para tanto, a seguinte relação: 1nmol/L= 0,33ng/mL.

Além disso, prematuridade/idade gestacional de nascimento, sexo, e acometimento por doenças e/ou fatores estressantes também pode ser outros interferentes (SILVEIRA et al., 2008; WITCHELL; AZZIL, 2010; PODGÓRSKI et al., 2018). Dessa forma, a coleta, bem como a interpretação dos resultados obtidos pela Triagem Neonatal são de grande importância. Afinal, é com essas informações que se inicia o processo de diagnóstico precoce a fim de se obter uma intervenção (se necessária) o mais rápido possível, aumentando a expectativa de vida (principalmente dos acometidos pela forma clássica da doença) e, reduzindo as manifestações negativas da doença (seja a âmbito físico, emocional ou psicológico) (BRASIL, 2005).

Apesar da Triagem Neonatal trazer muitos benefícios, ela não possui uma precisão de 100%. Como conta com técnicas extremamente sensíveis, há possibilidade de falsos-positivos, resultado de reações-cruzadas com outros esteroides (PODGÓRSKI et al., 2018).

Adicionando-se a esse quadro, tem-se o fato de nem todos os países contarem com a Triagem Neonatal e, mesmo aqueles que possuem essa metodologia, pode haver intercorrências que impeçam a utilização por toda a sua população. Haja vista o quadro brasileiro, em que a grande extensão territorial somado a falta de informação e as crenças populares resultam em dificuldades de atenção plena à saúde de todos os seus cidadãos (HAYASHI et al., 2017).

Ainda, tem-se que a obrigatoriedade desse diagnóstico é recente, resultando em muitos indivíduos portadores de tal comorbidade, mas sem o devido conhecimento, dado a ausência de exames e a dificuldade em acesso à saúde (HAYASHI et al., 2017).

Com isso, alguns casos de HSRC somente são diagnosticadas na infância ou em épocas posteriores, em que as manifestações (seja da forma clássica quanto da forma não clássica), levam a busca por orientação médica (HAYASHI et al., 2017).

Nesses casos, geralmente os sinais e sintomas são advindos do hiperandrogenismo, sendo que os testes laboratoriais (como testosterona, androstenediona, sulfato de deidroepiandrosterona e dehidroepiandrosterona) apontam para uma suspeita de acometimento de adrenal. Sua confirmação somente advém da análise bioquímica dos intermediários da adrenal (como é o caso da 17-OHP) (HAYASHI et al., 2017).

É importante salientar que, como no caso do neonato, algumas situações podem interferir no resultado da 17-OHP. Uma delas é o fato de o cortisol ser estimulado pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e, por consequência, regular a produção de 17-OHP adrenal. Assim, a 17-OHP deve ser mensurada por volta das oito horas da manhã (dado o ciclo circadiano, que eleva seus valores justamente nesse período) (AZEVEDO et al., 2014; AYALON-DANGUR et al., 2017).

Outro interferente equivale a fase do ciclo menstrual: sabe-se que o corpo lúteo produz 17-OHP, assim, caso seja mensurado nessa fase, aumenta-se a probabilidade de falso-positivo. Diante disso, a melhor época para se analisar tal variável é na fase folicular (período de menor síntese desse hormônio pelos ovários) (AYALON-DANGUR et al., 2017).

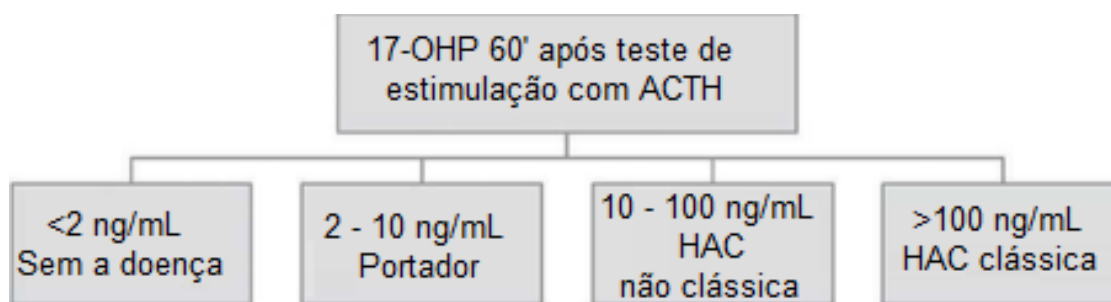
Logo, tomando-se todas as precauções ressaltadas, garante-se uma maior precisão na realização do exame. Ainda, é importante mencionar que grande parte da literatura estabelece o ponto de corte de 17-OHP basal em 2ng/mL, entretanto, esse valor também pode variar conforme a metodologia adotada por cada laboratório (WITCHEL, 2013; AYALON-DANGUR et al., 2017; CARMINA et al., 2017).

Curiosamente, aproximadamente 10% dos indivíduos acometidos com a forma não clássica da doença podem apresentar níveis normais de 17-OHP, impedindo o diagnóstico. Assim, somente inicia-se a investigação quando se apresentam os sinais e sintomas de hiperandrogenismo (como maturação óssea acelerada, pubarca precoce, acne, alopecia, hirsutismo, infertilidade, etc.), os quais surgem, geralmente, após a puberdade (WITCHEL, 2013; AYALON-DANGUR et al., 2017).

Nesses casos, pode haver uma confusão com o quadro de Síndrome de Ovário Policístico, dado que em ambos a concentração de testosterona, sulfato de deidroepiandrosterona, deidroepiandrosterona e androsterona estariam elevadas somado ao quadro de normalização dos valores de 17-OHP (que, apesar de não ser comum na HSRC, pode acontecer). Logo, há a necessidade de maiores análises (WITCHEL, 2013; AYALON-DANGUR et al., 2017).

Considerando toda essa similaridade entre as doenças, pode-se realizar o teste de estimulação com ACTH, o qual se apresentaria normal no caso de Síndrome do Ovário Policístico; já na HSRC, apresenta concentrações elevadas de 17-OHP (WITCHEL, 2013; AYALON-DANGUR et al., 2017).

O teste de estimulação com ACTH sintético (com cortrosina ou tetracosactídeo) é o padrão-ouro de diagnóstico de HSRC. Ele é realizado em jejum de oito horas e consiste em dois momentos de coletas de sangue periférico: o primeiro para mensurar as concentrações basais de 17-OHP; já o segundo momento é realizada 30 e/ou 60 minutos após a administração (por via intravenosa em bolus) de 0,25mg de cortrosina. Após a estimulação, valores superiores a 10ng/mL indicam acometimento por HSRC, conforme mostrado na figura 29 (WITCHEL; AZZIZ, 2010; WITCHEL, 2013; AYALON-DANGUR et al., 2017; CARMINA et al., 2017).

FIGURA 29 – Valores de referências após prova de estimulação com ACTH

Fonte: adaptado de Azevedo et al., 2014

Notas: A figura acima mostra os valores de referência para o teste de 17-OHP após estimulação com ACTH. Valores inferiores a 2ng/mL indicam indivíduos normais; já aqueles com 17-OHP entre 2 a 10ng/mL, embora não possuam HSRC, são portadores heterozigóticos do gene; valores maiores do que 10ng/mL sinalizam indivíduos acometidos por HSRC.

Novamente, esses valores podem variar conforme a metodologia utilizada por cada laboratório. Logo, deve sempre atentar-se aos valores de referência (CARMINA et al., 2017).

Somado a todo esse quadro, há a possibilidade de realizar técnicas moleculares (como o PCR-mutagênico, sequenciamento de DNA e Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação), todavia, essas não são ferramentas diagnósticas precisas, pois, como apontam a portabilidade de um alelo mutado, podem indicar indivíduos com a mutação de 21-OH, mas com função enzimática superior a 60%, não caracterizando acometimento da doença. Sua importância, portanto, consiste no aconselhamento genético, realizado, principalmente, por casais que desejam engravidar, mas possuem histórico de HSRC na família (WITCHEL; AZZIZ, 2010; AYALON-DANGUR et al., 2017; CARMINA et al., 2017).

5.3 INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

Como visto anteriormente, a HSRC leva a uma depleção hormonal de glicocorticoides e mineralocorticoides. Diante disso, é necessário a reposição desses hormônios. Também, pode-se aliar antagonistas de andrógenos para diminuir os sinais e sintomas de hiperandrogenismo. Vale ressaltar que tais fármacos são disponibilizados gratuitamente no Brasil, por meio do Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica do Sistema Único de Saúde. Não obstante, é

imprescindível que ocorra o monitoramento de sua administração (em Pontos de Atenção Especializada), dado que o esquema terapêutico precisa ser adequado conforme a idade, forma da doença (HSRCFC ou HSRCFNC) e grau de acometimento (BACHEGA et al., 2001; BRASIL, 2010).

Considerando-se o período pré-natal, quando há probabilidade de o feto ser acometido pela doença, utiliza-se um tratamento preventivo para evitar a virilização da genitália externa feminina. Para tanto é ideal que se inicie a terapia com dexametasona antes da 10^a semana de gestação. A escolha deste glicocorticoide sintético ao invés de outro, deve-se a sua baixa ligação a transcortina, meia-vida mais longa e o fato de ultrapassar a barreira placentária (BACHEGA et al., 2001).

A partir da 12^a semana de gestação é possível realizar teste genético atrelado a sexagem fetal (a partir de uma amostra de biópsia de vilosidade coriônica ou amniocentese), o qual observará se o feto pertence ao sexo feminino ou se apresenta mutação na CYP21A2. Caso seja pertencente ao sexo masculino ou não apresente mutações, suspende-se o tratamento, dado a impossibilidade de virilização pré-natal (BACHEGA et al., 2001; SCHIMMER; FUNDER, 2012).

É importante ter-se em mente que o tratamento com dexametasona pode levar a efeitos colaterais maternos, como ganho excessivo de peso, estrias violáceas e hipertensão arterial. Ainda, por conta desse glicocorticoide sintético, as mães podem apresentar labilidade emocional, sendo necessário acompanhamento psicológico (BACHEGA et al., 2001).

Já no período neonatal (que se inicia do nascimento até o 28^o dia de vida), preconiza-se, inicialmente apenas administrar glicocorticoides (a exemplo da hidrocortisona). Apesar disso, acompanha-se os eletrólitos e, em caso de distúrbios eletrolíticos, introduz-se a reposição de mineralocorticoides (como a fludrocortisona) que pode ser aliada a hidratação e reposição de sódio (BACHEGA et al., 2001).

No período pós-natal, os acometidos com a forma clássica precisam repor glicocorticoides e mineralocorticoides. Essa terapêutica visa inibir a virilização da genitália externa (que pode ocorrer, no período pós-natal, via aumento do clitóris)

e a desidratação por perda de sal, além de controlar o hiperandrogenismo e por conseguinte, preservar a velocidade de crescimento, estatura final, função gonadal e fertilidade (BACHEGA et al., 2001).

Nas crianças, a medicação de escolha é o acetato de hidrocortisona, já que possui 80% da biodisponibilidade da hidrocortisona e 70% de sua potência, diminuindo a probabilidade de supressão da estatura do indivíduo (como ocorre com a prednisona e a dexametasona). Isso deve-se ao fato de que glicocorticoides mais potentes têm maior probabilidade de suprimir a liberação do hormônio do crescimento, acarretando em baixa estatura (SCHIMMER; FUNDER, 2012).

Vale ressaltar que se administra doses ligeiramente supra-fisiológicas, com o intuito de suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, de modo a impedir a ocorrência de hiperandrogenismo (BACHEGA et al., 2001). Também pode-se usar a hidrocortisona dividida em 3 doses (BRASIL, 2005).

Além disso, continua-se a reposição de mineralocorticoides (por meio da fludrocortisona) aliada a dieta com cloreto de sódio. Recomenda-se 1 a 3g/dia diluídos em água ou leite (BACHEGA et al., 2001).

Caso a criança demonstre sinais de puberdade precoce, ou acentuada idade óssea, pode-se usar análogos de GnRH de liberação lenta (os quais, após um breve período de estimulação, dessensibiliza os receptores, inibindo a secreção de gonadotrofinas, como FSH e LH) ou acetato de ciproterona (que, dado sua ação antiandrogênica, impede a alteração na secreção de gonadotrofina) (LAHLOU et al., 2000; BACHEGA et al., 2001).

No período pós-puberal (a partir da adolescência), o tratamento preconizado para a forma clássica da doença consiste em baixas doses de prednisona ou dexametasona (BACHEGA et al., 2001). Também pode-se utilizar prednisolona e hidrocortisona. Já para tratar a deficiência de mineralocorticoide, utiliza-se a fludrocortisona (0,1mg/dia). Para otimizar os resultados, pode associar ao tratamento a testolactona (um inibidor da aromatase) (BACHEGA et al., 2001; BRASIL, 2005).

Independentemente da idade, em situações de febre, gastroenterite, desidrataação, infecções ou outras situações estressoras, deve-se reajustar a dose

dos glicocorticoides. Isso porque esses possuem efeito anti-inflamatório (BACHEGA et al., 2001). Assim, em casos emergenciais, administra-se uma maior dose, em via parenteral, a fim de obter-se uma ação mais rápida. Já no caso de crise de perda de sal, inclui-se ao esquema terapêutico, soro fisiológico, reposição de sódio, resina de troca iônica (substância sintética não absorvível que liberam um cátion de sua molécula, ao passo que captura outro cátion, como o potássio) ou glicose hipertônica (que estimula a liberação de insulina, a qual estimula a captação de potássio pelas células) (BRASIL, 2005).

Ainda, em caso de terapêutica ausente, inadequado ou resistente, pode-se ter como consequência uma virilização (pré ou pós-natal). Dessa forma, sugere a realização da genitoplastia feminilizante (correção cirúrgica da genitália externa). Nela, mantém-se o clitróris, ao passo que realize uma cliteroplastia, bem como abertura e ampliação do seio urogenital (BACHEGA et al., 2001). Contudo, caso isso venha a ocorrer e, posteriormente, a mulher engravide, recomenda-se o parto cesáreo, a fim de não haver intercorrências, dado a cirurgia prévia, bem como a desproporção céfalo-pélvica (bacia pélvica mais estreita) que grande parte das acometidas com a doença apresentam (BACHEGA et al., 2001).

No caso de gestantes acometidas com HSRC, e que apresentam o feto sem a doença, orienta-se a terapêutica com glicocorticoides metabolizáveis pela placenta (devido a presença de 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase), como é o caso da hidrocortisona, prednisona ou prednisolona (BRASIL, 2005).

É importante ressaltar que alguns pacientes apresentam difícil controle hormonal (apesar de seguirem corretamente a prescrição médica). Nesse caso, propõe-se a adrenalectomia bilateral. Essa técnica pode ser realizada por via aberta ou laparoscópica (sendo a última melhor recomendada, já que é um procedimento que se utiliza de pequenas incisões, geralmente no espaço retroperitoneal) ou medicamentosa (via o agente adrenocorticolítico mitotano). Posteriormente a isso, aplica-se a reposição hormonal de glicocorticoides e mineralocorticoides (BACHEGA et al., 2001).

Já no caso da forma não-clássica da doença, orienta-se a administração medicamentosa apenas nos casos sintomáticos. Assim, geralmente, o esquema

terapêutico consiste na reposição de baixas doses de glicocorticoides (BACHEGA et al., 2001).

Apesar da reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e com isso, inibir a síntese de andrógenos provenientes das adrenais (SCHIMMER; FUNDER, 2012), pode haver persistência das repercussões hiperandrogênicas. Assim, orienta-se a terapia com inibidores da ação de andrógenos (os quais são subdivididos em antagonistas do receptor de andrógeno e inibidores da 5 α -redutase). Na classe dos antagonistas do receptor de androgênio, tem-se a flutamida e o acetato de ciproterona (sendo essa, na verdade, uma progestina com ação antiandrogênica). Quanto aos inibidores de 5 α -redutase (que bloqueia a conversão da testosterona em diidrotestosterona- metabólito mais ativo), a finasterida é um exemplar da classe (SNYDER, 2012).

Além dos medicamentos, algumas técnicas podem auxiliar a conter o hirsutismo advindo do hiperandrogenismo, como é o caso da técnica de eletrólise (remoção de pelo por intermédio de corrente elétrica) e das depilações (seja pelas técnicas envolvendo cera, cremes ou à laser) (BACHEGA et al., 2001).

Apesar dos benefícios advindos com o uso dos glicocorticoides, deve-se ter extrema atenção quanto a sua dose. O hormônio sintético tem baixa afinidade com as proteínas, apresentando maior fração livre e, tendo, por consequência meia-vida mais longa quando comparado ao hormônio fisiológico. Além disso, apresenta uma elevada afinidade aos seus receptores (dados as mudanças estruturas). Com isso, pode-se surgir quadros de hipercortisolemia, como é o caso da Síndrome de Cushing iatrogênica (ou seja, induzida farmacologicamente) (ROMANHOLI, 2007).

Na Síndrome de Cushing há um hipercortisolismo, resultando em aumento de tecido adiposo na região dorsal do pescoço, na face (“face de lua cheia”) e na área supraclavicular. Outras repercussões que pode ocasionar são: a hipertensão resistente a restrição de sódio (dado o baixo efeito mineralocorticoide que o cortisol tem), policitemia (pois, o cortisol influencia na eritropoese), linfocitopenia, diminuição de monócitos e basófilos (por conta do efeito antiinflamatório do cortisol) (ROMANHOLI, 2007; SCHIMMER; FUNDER, 2012).

Os efeitos adversos também podem advir do uso incorreto. Um exemplo disso refere-se as doses suprafisiológicas de glicocorticoides, que leva a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando em anormalidades hidroeletrólíticas, hipertensão, hiperglicemia, aumento da susceptibilidade a infecções (dado a inibição da resposta inflamatória), osteoporose (já que os glicocorticoides diminuem a absorção de cálcio gastrointestinal, inibem a função osteoblástica e estimulam a ação dos osteoclastos), miopatias, transtornos do comportamento, cataratas, parada do crescimento, redistribuição da gordura corporal, estrias e equimoses (SCHIMMER; FUNDER, 2012).

Considerando que indivíduos acometidos por HSRC farão uso crônico de glicocorticoides, orienta-se que, juntamente a esses, faça uma reposição de cálcio e de vitamina D, prevenindo-se, portanto, a ocorrência de osteoporose (SCHIMMER; FUNDER, 2012; BRASIL, 2005).

Outra manifestação advinda do uso incorreto, refere-se a interrupção abrupta da terapia (sem haver redução gradual de dose). Isso pode levar a exacerbação da doença em tratamento, insuficiência adrenal aguda (por conta da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) e síndrome de abstinência (com quadros de febre, mialgia, artralgia e mal-estar) (SCHIMMER; FUNDER, 2012).

Diante de todo esse quadro, vê-se que é essencial o extremo cuidado ao realizar administração medicamentosa, o que exige um acompanhamento médico constante.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Hiperplasia Suprarrenal Congênita por deficiência de 21-hidroxilase é uma doença autossômica recessiva que interfere na esteroidogênese. Por conta de tal deficiência enzimática, há aumento de alguns precursores hormonais (como é o caso da 17-hidroxiprogesterona), depleção de cortisol e aldosterona e hiperandrogenismo.

O hiperandrogenismo faz com que essa doença seja prejudicial principalmente na vida da mulher. As manifestações sistêmicas mais visíveis (como a acne, alopecia, hirsutismo e baixa estatura) e a alteração do fenótipo feminino (dado a virilização), levando a identificação com o gênero masculino, acaba por implicar na qualidade de vida.

Não obstante, tais sinais e sintomas resultam em maior diagnóstico feminino, ao contrário do esperado: por tratar-se de uma doença autossômica recessiva, esperava que a proporção entre homem e mulher fosse igualitária.

Outro fato é que os sinais e sintomas guiam a busca por marcadores bioquímicos (principalmente a de 17-hidroxiprogesterona). Contudo, dado a tais implicações, a legislação decidiu por iniciar a busca precocemente, instituído a Triagem Neonatal.

A Triagem Neonatal visa a detecção precoce dos casos, mais precisamente no primeiro mês de vida. Ela é de suma importância, pois, dessa forma, inicia-se a terapêutica o quanto antes, bem como, se necessário, reversão do quadro de virilização.

Apesar desses benefícios, é de suma importância a maior difusão do programa, haja vista a extensão territorial do Brasil, a dificuldade de acesso em algumas áreas e a falta de conhecimento da população.

Além do desconhecimento populacional, infelizmente, muitos profissionais da saúde não possuem o devido conhecimento a respeito da Hiperplasia Suprarrenal Congênita. Esse fato, pode acarretar em prejuízos à vida daqueles acometidos que não passaram pela triagem e acarretar em ansiedade, devido a espera na conclusão de uma hipótese diagnóstica e o início de intervenções

terapêutica (como a reposição de glicocorticoides, mineralocorticoides e antagonistas do receptor de androgênio e/ou inibidores da 5 α -redutase).

Embora o conhecimento teórico seja de grande valia, faz-se necessário investimento em formas de diagnóstico complementar ou até mesmo mais sensíveis do que a 17-OHP. Isso pois, conforme discorrido ao decorrer desse trabalho, esse hormônio não é exclusivo da adrenal (podendo ser sintetizado pelos ovários), afetando seu resultado. Diante disso, a análise de 21-deoxicortisol é uma ferramenta útil para descartar tal viés, entretanto, para implementar tal técnica, são necessários mais estudos sobre o tema, o que amplia a capacitação profissional e resulta no barateamento da técnica.

Além desse teste bioquímico, podem ser utilizadas técnicas de Biologia Molecular. Apesar dessas somente indicarem a presença ou ausência da doença (não indicando o fenótipo, ou seja, se pertence a forma clássica ou não clássica), ela é de suma importância para detecção pré-natal. Justamente por esse fato, diz que ela carece de maior disponibilidade.

Tendo-se em consideração todos os aspectos de diagnóstico e terapêutica e devido ao fato de tratar-se de uma doença genética (ou seja, não apresenta cura), a esperança de solução recai sobre a Biologia Molecular e seus editores de DNA in vivo. Entretanto, apesar dos avanços na área, esse ainda é um futuro distante.

REFERÊNCIAS

- AIRES, Margarida de Mello. Controle Neuroendócrino do Balanço Hídrico. In: AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. Cap. 52. p. 779-796.
- ALONSO, María del Carmen Valdés; VALDÉS, José María Basain; TORRES, Yadenis Bioti. Hiperplasia adrenal congênita em forma clássica virilizante simple. **Rev Cubana Pediatr**, Ciudad de La Habana, v. 86, n. 3, p.381-389, jul. 2014.
- ANTUNES-RODRIGUES, José et al. Controle Neuroendócrino do Balanço Hídrico. In: AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. Cap. 75. p. 1243-1262.
- APOLLONI, Livia Brunetti et al. Papel dos andrógenos na foliculogênese em mamíferos. **Acta Scientiae Veterinariae**, Rio Grande do Sul, v. 44, n. 1369, p.1-15, 24 jun. 2016.
- AUGUSTIN, Iris. Wnt signaling in skin homeostasis and pathology. **J Dtsch Dermatol Ges.**, [s.l.], v. 13, n. 4, p.302-306, 25 mar. 2015.
- AYALON-DANGUR, Irit et al. The Many Faces of Non-Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. **Isr Med Assoc J.**, [s. l.], v. 19, n. 5, p.317-322, maio 2017.
- AZEVEDO, Teresa et al. Hiperplasia congênita da suprarrenal não clássica – aspetos relevantes para a prática clínica. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.59-64, jan. 2014.
- BACHEGA, Tânia A.S.S. et al. Tratamento da hiperplasia supra-renal congênita por deficiência da 21-hidroxilase. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 45, n. 1, p.64-72, fev. 2001.
- BAGNOLI, Vicente Renato et al. Tratamento hormonal da acne baseado em evidências. **Femina**, São Paulo, v. 38, n. 11, p.565-574, nov. 2010
- BOLDYREFF, B.; WEHLING, Martin. Non-genomic actions of aldosterone: mechanisms and consequences in kidney cells. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [s.l.], v. 18, n. 9, p.1693-1695, 1 set. 2003.
- BORNSTEIN, S R et al. Intimate contact of chromaffin and cortical cells within the human adrenal gland forms the cellular basis for important intraadrenal interactions. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 78, n. 1, p.225-232, jan. 1994.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática Triagem Neonatal. **Triagem neonatal: hiperplasia adrenal congênita**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 44 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 16, de 15 de janeiro de 2010. Diário oficial, Brasília, DF, Seção 1, São Paulo, p. 108-110, 18 jan. 2010. Legislação Federal e marginalia.

CARMINA, Enrico et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. **Human Reproduction Update**, [s.l.], v. 23, n. 5, p.580-599, 5 jun. 2017.

CHEN, Wenchieh; ZOUBOULIS, Christos C.. Acne and Androgens. In: ZOUBOULIS, Christos C.; KATSAMBAS, Andreas D.; KLIGMAN, Albert M. (Ed.). **Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea**. [s.i.]: Springer, 2014. p. 131-134.

CHEN, Wuyan et al. The phenotypic spectrum of contiguous deletion of CYP21A2 and tenascin XB: Quadricuspid aortic valve and other midline defects. **American Journal Of Medical Genetics Part A**, [s.l.], v. 149, n. 12, p.2803-2808, dez. 2009.

CLARKE, Bart L.; KHOSLA, Sundeep. Androgens and bone. **Steroids**, [s.l.], v. 74, n. 3, p.296-305, mar. 2009.

COSTA-BARBOSA, Flávia A.; TELLES-SILVEIRA, Mariana; KATER, Claudio E.. Hiperplasia adrenal congênita em mulheres adultas: manejo de antigos e novos desafios. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 58, n. 2, p.124-131, mar. 2014.

CUNNINGHAM, F. Gary et al (Org.). Nidação e Desenvolvimento Placentário. In: CUNNINGHAM, F. Gary et al. **Obstetrícia de Williams**. 24. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2014. p. 80-115.

D'MELLO, Stacey et al. Signaling Pathways in Melanogenesis. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 17, n. 7, p.E1144-E1162, 15 jul. 2016.

DAMIANI, Durval et al. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 45, n. 1, p.37-47, fev. 2001.

DESSINIOTI, Cleo; KATSAMBAS, Andreas. Congenital adrenal hyperplasia. **Dermato-endocrinology**, [s.l.], v. 1, n. 2, p.87-91, mar. 2009.

DEWAILLY, Didier et al. Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. **Human Reproduction Update**, [s.l.], v. 22, n. 6, p.709-724, 27 ago. 2016.

ELIAS, Lucila Leico Kagoharas et al. Glândula Suprarrenal. In: AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. Cap. 69. p. 1137-1156.

EL-MAOUCHE, Diala; ARLT, Wiebke; MERKE, Deborah P. Congenital adrenal hyperplasia. **The Lancet**, [s.l.], v. 390, n. 10108, p.2194-2210, nov. 2017.

FALHAMMAR, Henrik et al. Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **European Journal Of Endocrinology**, [s.l.], v. 164, n. 2, p.285-293, fev. 2011.

FALHAMMAR, Henrik et al. Increased Mortality in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 99, n. 12, p.E2715-E2721, dez. 2014.

FALKENSTEIN, Elisabeth et al. Specific nongenomic actions of aldosterone. **Kidney International**, [s.l.], v. 57, n. 4, p.1390-1394, abr. 2000.

FERNANDEZ-ARISTI, Augusto Rafael; TACO-MASIAS, Andre Alonso; MONTESINOS-BACA, Luis. Case report: Clitoromegaly as a consequence of Congenital Adrenal Hyperplasia. An accurate medical and surgical approach. **Urology Case Reports**, [s.l.], v. 18, p.57-59, maio 2018.

GALBRAITH, Sheila S. Acne. In: KLIEGMAN, Robert et al. **Nelson Tratado de Pediatria**. 20. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 669. p. 3228-3234. Volumes 1 e 2.

GARCIA, Sonia M. Lauer de; FERNÁNDEZ, Casimiro García. Sistema Urogenital. In: GARCIA, Sonia M. Lauer de (Org.). **Embriologia**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.p. 620-640.

GÜRAN, Tülay et al. Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Turkey: A Pilot Study with 38,935 Infants. **Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.13-23, 1 mar. 2019.

GREEN-GOLAN, Liza et al. Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Have Decreased Epinephrine Reserve and Defective Glycemic Control during Prolonged Moderate-Intensity Exercise. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 92, n. 8, p.3019-3024, ago. 2007.

HAASE, Matthias; WILLENBERG, Holger S.; BORNSTEIN, Stefan R. Update on the Corticomedullary Interaction in the Adrenal Gland. **Pediatric Adrenal Diseases**, [s.l.], p.28-37, 16 dez. 2010.

HANNAH-SHMOUNI, Fady; CHEN, Wuyan; MERKE, Deborah P. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, [s.l.], v. 46, n. 2, p.435-458, jun. 2017.

HATCH, Richard et al. Hirsutism: Implications, etiology, and management. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v. 140, n. 7, p.815-830, ago. 1981.

HAYASHI, Giselle Y. et al. Neonatal 17-hydroxyprogesterone levels adjusted according to age at sample collection and birthweight improve the efficacy of congenital adrenal hyperplasia newborn screening. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 86, n. 4, p.480-487, 23 jan. 2017.

HOFFMAN, Barbara L. et al. Síndrome do Ovário Policístico e Hiperandrogenismo. In: HOFFMAN, Barbara L. et al. **Ginecologia de Williams**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Cap. 17. p. 460-480.

IEZZI, Maria L. et al. Clitoromegaly in Childhood and Adolescence: Behind One Clinical Sign, a Clinical Sea. **Sexual Development**, [s.l.], v. 12, n. 4, p.163-174, 2018.

IRAVANI, Maryam et al. Regulation of bone growth via ligand-specific activation of estrogen receptor alpha. **Journal Of Endocrinology**, [s.l.], v. 232, n. 3, p.403-410, mar. 2017.

JONES, Derek et al. Coal-black hyperpigmentation at birth in a child with congenital adrenal hypoplasia. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [s.l.], v. 33, n. 2, p.323-326, ago. 1995.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. Pele e anexos. In: JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. **Histologia básica: texto e atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018a. p. 367-390.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. Tecido ósseo. In: JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. **Histologia básica: texto e atlas**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018b. p. 133-154.

KAMRATH, Clemens et al. Reduced Activity of 11 β -Hydroxylase Accounts for Elevated 17 α -Hydroxyprogesterone in Preterms. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 165, n. 2, p.280-284, ago. 2014.

KEIL, Margaret F. et al. Hypoglycemia During Acute Illness in Children With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia. **Journal Of Pediatric Nursing**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.18-24, fev. 2010.

KIM, Mimi S. et al. Decreased Adrenomedullary Function in Infants With Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 99, n. 8, p.E1597-E1601, 1 ago. 2014.

KRONE, Nils et al. Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. **Clinical Endocrinology**, [s.l.], v. 55, n. 4, p.523-529, out. 2001.

LAHLOU, N. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GnRH Agonists: Clinical Implications in Pediatrics. **Journal Of Pediatric Endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 13, Supplement, p.723-737, jan. 2000.

LEGRAIN, Sylvie et al. Dehydroepiandrosterone Replacement Administration: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies in Healthy Elderly Subjects*. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 85, n. 9, p.3208-3217, 1 set. 2000.

LIMA-VERDE, I.b.; ROSSETTO, R.; FIGUEIREDO, Jr. Influência dos hormônios esteroides na foliculogênese. **Rev. Bras. Reprod. Anim**, Belo Horizonte, v. 35, n. 4, p.472-482, out. 2011.

LYNN, Darren et al. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. **Adolescent Health, Medicine And Therapeutics**, [s.l.], p.13-25, jan. 2016.

MANZOOR, Nida; MINHAJ, Areeba; AKMAL, Manahil. Congenital Adrenal Hyperplasia Presenting as Pulseless Ventricular Tachycardia in a Neonate. **Cureus**, [s.l.], p.4749-4754, 24 maio 2019.

MCCARTNEY, Christopher R.; EAGLESON, Christine A.; MARSHALL, John C.. Regulation of Gonadotropin Secretion: Implications for Polycystic Ovary Syndrome. **Seminars In Reproductive Medicine**, [s.l.], v. 20, n. 4, p.317-326, 2002.

MELNIK, Bodo C. Acne and Genetics. In: ZOUBOULIS, Christos C.; KATSAMBAS, Andreas D.; KLIGMAN, Albert M. (Ed.). **Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea**. [s.l.]: Springer, 2014. p. 109-130.

MENEGUSSI, Juliana et al. A physiology-based approach to a patient with hyperkalemic renal tubular acidosis. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.410-417, dez. 2018.

MERKE, Deborah P. et al. Adrenomedullary Dysplasia and Hypofunction in Patients with Classic 21-Hydroxylase Deficiency. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 343, n. 19, p.1362-1368, 9 nov. 2000.

MILLER, Walter I.; MERKE, Deborah P. Tenascin-X, Congenital Adrenal Hyperplasia, and the CAH-X Syndrome. **Hormone Research In Paediatrics**, [s.l.], v. 89, n. 5, p.352-361, 2018.

MIRANDA, Márcio Lopes. **Genitoplastia Feminizante Em Meninas Portadoras De Hiperplasia Congênita Das Supra-Renais Aspectos Técnicos E Análise Dos Resultados Anatômicos**. 2003. 148 f. Tese (Doutorado) - Curso de Cirurgia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/309877/1/Miranda_MarcioLopes_D.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2019.

MORISSETTE, Rachel et al. Broadening the Spectrum of Ehlers Danlos Syndrome in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 100, n. 8, p.E1143-E1152, ago. 2015.

MULINARI-BRENNER, Fabiane; SEIDEL, Gabriela; HEPP, Themis. Entendendo a alopecia androgenética. **Surg Cosmet Dermatol**, Curitiba, v. 3, n. 4, p.329-337, nov. 2011.

NELSON, Amanda M.; GARZA, Luis A.. Bad Hair Day: Testosterone and Wnts. **Journal Of Investigative Dermatology**, [s.l.], v. 135, n. 11, p.2567-2569, nov. 2015.

NUNES, Maria Tereza. Glândula Hipófise. In: AIRES, Margarida de Mello. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. Cap. 66. p. 1075-1102.

PODGÓRSKI, Rafał et al. Congenital Adrenal Hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. **Acta Biochimica Polonica**, [s.l.], v. 65, n. 1, p.25-33, mai.2018.

PREMANAND, A.; RAJKUMARI, B. Reena. Androgen modulation of Wnt/ β -catenin signaling in androgenetic alopecia. **Archives Of Dermatological Research**, [s.l.], v. 310, n. 5, p.391-399, 16 mar. 2018.

RANDALL, Valerie A. The Endocrine Control of the Hair Follicle. In: BLUME-PEYTAVE, Ulrike et al (Ed.). **Hair Growth and Disorders**. Berlim: Springer, 2008. p. 23-39.

REICHMAN, David E. et al. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 101, n. 2, p.301-309, fev. 2014.

RIVITTI, Evandro A. AFECÇÕES DOS ANEXOS CUTÂNEOS: RICOSE. In: RIVITTI, Evandro A. **Dermatologia de Sampaio e Rivitti**. 4. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2018. p. 434-462

RIVITTI, Evandro A. Pelo normal: Anatomia e Fisiologia. In: RIVITTI, Evandro A.. **Dermatologia de Sampaio e Rivitti**. 4. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2018. p. 1-32.

ROMANHOLI, Daniella J.P.C.; SALGADO, Luiz Roberto. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticóides. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 51, n. 8, p.1280-1292, nov. 2007.

ROOT, Allen W. Transtorno da homeostase de cálcio e de fósforo em recém nascido e lactantes. In: SPERLING, Mark A. **Endocrinologia Pediátrica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 172-233.

SADLER, T. W. Sistema Urogenital. In: SADLER, T. W. **Langman embriologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. Cap. 16. p. 204-226.

SAEED, Wajieha; BUTT, Ghazala; KHURSHID, Khawar. Female pseudohermaphroditism: Congenital adrenal hyperplasia presenting with diffuse hyperpigmentation. **Journal Of Pakistan Association Of Dermatologists**, [s. l.], v. 28, n. 2, p.262-265, abr. 2018.

SAM, Ramin; PEARCE, David; IVES, Harlan E. Agentes diuréticos. In: KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. (Org.). **Farmacologia Básica E Clínica**.13. ed. Porto Alegre: Amgh, 2017. p. 249-270.

SANE, Kumud; PESCOVITZ, Ora Hirsch. The clitoral index: A determination of clitoral size in normal girls and in girls with abnormal sexual development. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 120, n. 2, p.264-266, fev. 1992.

SCHIMMER, Bernard P.; FUNDER, John W. ACTH, esteroides suprarrenais e farmacologia do córtex suprarrenal. In: BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 1209-1236.

SCHINNER, Sven; BORNSTEIN, Stefan R. Cortical–Chromaffin Cell Interactions in the Adrenal Gland. **Endocrine Pathology**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.091-098, 2005.

SHI, Sheng et al. The Effect of Estradiol on the Growth Plate Chondrocytes of Limb and Spine from Postnatal Mice in vitro: The Role of Estrogen-Receptor and Estradiol Concentration. **International Journal Of Biological Sciences**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.100-109, 2017

SHIM, Kye Shik. Pubertal growth and epiphyseal fusion. **Annals Of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.8-12, 2015.

SILVEIRA, e L. et al. The Actual Incidence of Congenital Adrenal Hyperplasia in Brazil May Not be as High as Inferred - An Estimate Based on a Public Neonatal Screening Program in the State of Goiás. **Journal Of Pediatric Endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 21, n. 5, p.455-460, jan. 2008.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. Porto Alegre: Artmed, 2017. 933 p

SNYDER, Peter J. Androgênio. In: BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Amgh, 2012. p. 1195-1207.

SPRITZER, Poli Mara. Diagnóstico etiológico do hirsutismo e implicações para o tratamento. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 31, n. 1, p.41-47, jan. 2009.

TONETTO-FERNANDES, Vânia et al. Desenvolvimento de um radioimunoensaio para 21-deoxicortisol sérico e sua potencial aplicação no diagnóstico da hiperplasia adrenal congênita. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 47, n. 2, p.171-176, abr. 2003.

VERMA, S. et al. Adrenomedullary Function in Patients with Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia. **Hormone And Metabolic Research**, [s.l.], v. 42, n. 08, p.607-612, 5 maio 2010.

VIDEIRA, Inês Ferreira dos Santos; MOURA, Daniel Filipe Lima; MAGINA, Sofia. Mechanisms regulating melanogenesis*. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 88, n. 1, p.76-83, fev. 2013.

WEISE, Martina et al. Patients with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Have Decreased Epinephrine Reserve and Defective Glucose Elevation in Response to High-Intensity Exercise. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 89, n. 2, p.591-597, fev. 2004.

WHITE, Perrin C.; SPEISER, Phyllis W. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. **Endocrine Reviews**, [s.l.], v. 21, n. 3, p.245-291, jun. 2000.

WITCHEL, Selma Feldman; AZZIZ, Ricardo. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia. **International Journal Of Pediatric Endocrinology**, [s.l.], v. 2010, p.1-11, 2010.

WITCHEL, Selma Feldman. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. **Steroids**, [s.l.], v. 78, n. 8, p.747-750, ago. 2013.

WITCHEL, Selma Feldman. Congenital Adrenal Hyperplasia. **Journal Of Pediatric And Adolescent Gynecology**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.520-534, out. 2017.

WURTMAN, R. J.; AXELROD, J. Adrenaline Synthesis: Control by the Pituitary Gland and Adrenal Glucocorticoids. **Science**, [s.l.], v. 150, n. 3702, p.1464-1465, 10 dez. 1965.

YILDIZ, Bulent O. et al. Visually scoring hirsutism. **Human Reproduction Update**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.51-64, 30 jun. 2009.