



## Hiperplasia Adrenal Congênita

Congenital Adrenal Hyperplasia

Hiperplasia Suprarrenal Congênita

Sérgio Tavares Nunes Neto<sup>1</sup>, Carlos Alberto Bhering<sup>1</sup>, Nardo da Silva Ouriques<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar as características da Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC). **Revisão bibliográfica:** A HAC compreende um grupo de doenças autossômicas recessivas causadas por mutações em um dos genes que codificam enzimas envolvidas na esteroidogênese adrenal. Pode resultar da falha de qualquer uma das enzimas envolvidas na cascata de síntese de hormônios esteróides e a forma mais comum é causada pela deficiência do esteroide 21-hidroxilase (21-OHD), afetando cerca de 1:15.000 nascidos vivos. A discriminação da HAC em formas Clássicas e Não Clássicas é baseada no grau de deficiência da 21-hidroxilase, sendo a HAC clássica subdividida em uma forma perdedora de sal e em uma forma virilizante. **Considerações finais:** A HAC é uma doença genética que possui duas formas principais de apresentação. A HAC clássica, mais grave e potencialmente fatal, pode ser diagnosticada através do teste do pezinho no Brasil, o que pode prevenir crises perdedoras de sal que representam o pior prognóstico da doença. A HAC não clássica é geralmente diagnosticada na puberdade ou adolescência. O manejo desta condição é feito através dos glicocorticóides, tendo em vista todas complicações da administração desse medicamento.

**Palavras-chave:** Hiperplasia adrenal congênita, Endocrinologia, Pediatria.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the characteristics of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH). **Bibliographic review:** CAH comprises a group of autosomal recessive diseases caused by mutations in one of the genes that encode enzymes involved in adrenal steroidogenesis. It can result from failure of any of the enzymes involved in the steroid hormone synthesis cascade and the most common form is caused by steroid 21-hydroxylase (21-OHD) deficiency, affecting around 1:15,000 live births. The discrimination of CAH into Classical and Non-Classical forms is based on the degree of 21-hydroxylase deficiency, with classic CAH being subdivided into a salt-wasting form and a virilizing form. **Final considerations:** CAH is a genetic disease that has two main forms of presentation. Classic CAH, which is more severe and potentially fatal, can be diagnosed using the heel prick test in Brazil, which can prevent salt-wasting crises that represent the worst prognosis for the disease. Non-classical CAH is usually diagnosed during puberty or adolescence. The management of this condition is done through glucocorticoids, in view of all the complications of administering this medication.

**Keywords:** Congenital adrenal hyperplasia, Endocrinology, Pediatrics.

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar las características de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HAC). **Revisión bibliográfica:** La CAH comprende un grupo de enfermedades autosómicas recesivas causadas por mutaciones en uno de los genes que codifican enzimas involucradas en la esteroidogénesis suprarrenal. Puede resultar de la falla de cualquiera de las enzimas involucradas en la cascada de síntesis de hormonas esteroides y la forma más común es causada por la deficiencia de esteroide 21-hidroxilasa (21-OHD), que afecta alrededor de 1:15,000 nacidos vivos. La discriminación de CAH en formas clásicas y no clásicas se basa en el grado de deficiencia de 21-hidroxilasa, y la CAH clásica se subdivide en una forma perdedora de sal y una forma virilizante. **Consideraciones finales:** La CAH es una enfermedad genética que tiene dos formas principales de presentación. La CAH clásica, que es más grave y potencialmente mortal, se puede diagnosticar mediante la prueba del pinchazo en el talón en Brasil, que puede prevenir las crisis de pérdida de sal que representan el peor pronóstico de la enfermedad. La CAH no clásica generalmente se diagnostica durante la pubertad o la adolescencia. El manejo de esta condición se hace a través de glucocorticoides, en vista de todas las complicaciones de la administración de este medicamento.

**Palabras clave:** Hiperplasia suprarrenal congénita, Endocrinología, Pediatría.

## INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um distúrbio raro que compreende um grupo de doenças autossômicas recessivas causadas por mutações em um dos genes que codificam enzimas envolvidas na esteroidogênese adrenal. Pode resultar da falha de qualquer uma das enzimas envolvidas na cascata de síntese de hormônios esteróides e a forma mais comum que compreende mais de 95% dos casos, é causada pela deficiência do esteroide 21-hidroxilase (21-OHD). Este representa um distúrbio autossômico recessivo da esteroidogênese adrenal que resulta de mutações no gene *CYP21A2* (SCHRODER MAM e CLAAHSEN-VAN DER HLG, 2022; MALLAPPA A e MERKE DP, 2022; DI COSOLA M, et al., 2022).

É um distúrbio genético da esteroidogênese que afeta aproximadamente 1:15.000 nascidos vivos. Existem duas formas de HAC 21-OHD: HAC clássica, que é grave, e HAC não clássica (NCCAH), que é leve. A HAC 21-OHD clássica é uma condição potencialmente fatal devido às deficiências de cortisol, aldosterona e adrenalina, que têm papéis essenciais em várias vias homeostáticas, enquanto mecanismos compensatórios resultam na superprodução de andrógenos adrenais (MALLAPPA A e MERKE DP, 2022; PRETE A, et al., 2021).

A discriminação da HAC em formas Clássicas e Não Clássicas é baseada no grau de deficiência da 21-hidroxilase. Ou seja, na HAC clássica, as mutações inativadoras do gene levam à perda de sal devido à ausência de produção de aldosterona e cortisol, enquanto o excesso de andrógenos adrenais causa sinais de virilização. Por outro lado, na HAC não clássica, a atividade enzimática parcial é suficiente para a secreção de cortisol e aldosterona, mas o aumento da produção de andrógenos está relacionado a fenótipos variáveis, que podem ocorrer na pré-puberdade, durante a adolescência ou posteriormente na idade adulta. No entanto, é melhor considerar a HAC como um continuum de doenças devido à variabilidade fenotípica ao longo do tempo (LIVADAS S, et al., 2020).

O HAC “clássico” também pode ser distinguido em duas formas, “perdedora de sal” e “virilizante simples”. Cerca de 65% dos casos de HAC “clássica” são representados pela forma “perdedora de sal” apresentando deficiência de cortisol e aldosterona. Esta representa a manifestação mais grave, na qual uma grande deficiência da atividade do 21-OH leva a uma produção inadequada de glicocorticóides e mineralocorticóides. Na HAC “perdedora de sal”, a atividade enzimática é completamente silenciada. A deficiência de aldosterona nestes pacientes leva à perda neonatal de sal que pode ser fatal se não for reconhecida e tratada. Na HAC “virilizante simples”, (25% de todas as formas clássicas) há 1 a 2% de atividade enzimática com concentrações normais de mineralocorticóides (CHATZIAGGELOU A, et al., 2019; ADRIAANSEN BPH, et al., 2022; DI COSOLA M, et al., 2022).

A falta de 21-hidroxilase causa deficiência de cortisol e um aumento contra-regulatório na secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da hipófise, que leva à superprodução de andrógenos adrenais e hiperplasia adrenal. Pacientes com HAC 21 OHD apresentam dois problemas principais: insuficiência adrenal e excesso de andrógenos. A insuficiência adrenal causa crises adrenais potencialmente fatais, enquanto o excesso de andrógenos causa genitália atípica em neonatos 46, XX, promove crescimento anormal, culmina em baixa estatura adulta, às vezes desencadeia puberdade precoce e, na idade adulta, virilização das mulheres e infertilidade em ambos os sexos (PRETE A, et al., 2021; MERKE DP, et al., 2021). Pacientes não diagnosticados de ambos os sexos com a forma de HAC com perda de sal, desenvolverão sintomas de déficit de crescimento nas primeiras 2 a 3 semanas após o nascimento. A deficiência de aldosterona causa hiponatremia, hipercalemia, acidose e o desenvolvimento de crise salina com colapso circulatório. A crise adrenal, se não tratada, é letal (NORDENSTROM A, et al., 2022).

Nesse contexto, apesar da raridade da HAC em função de possíveis quadros graves torna-se essencial o conhecimento acerca da doença, a fim de propiciar aconselhamento em relação aos testes de triagem neonatal, suspeição clínica e adequado diagnóstico, além de manejo eficaz a fim de prevenir possíveis sequelas. O objetivo do estudo foi fazer uma revisão sobre Hiperplasia Adrenal Congênita, descrevendo as principais características deste problema.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Definição, etiologia e epidemiologia

A hiperplasia adrenal congênita é uma doença autossômica recessiva, emergente de mutações de genes para enzimas, que levam às etapas bioquímicas de produção de glicocorticóides, mineralocorticóides ou esteróides sexuais, a partir do colesterol, pelas glândulas adrenais. A maioria dessas doenças envolve uma alteração na produção, excessiva ou deficiente, de esteróides sexuais, podendo levar a alterações das características sexuais primárias ou secundárias em alguns bebês, crianças ou adultos afetados (ADRIAANSEN BPH, et al., 2022; PODGÓRSKI R, et al., 2018).

A HAC é um grupo de sete doenças autossômicas recessivas. Os genes responsáveis pela hiperplasia adrenal congênita codificam enzimas envolvidas na biossíntese do cortisol. Essas enzimas são: 21-hidroxilase, 11 $\beta$ -hidroxilase (11 $\beta$ OH), 17 $\alpha$ -hidroxilase (17OH; também conhecida como 17, 20-liase), 3 $\beta$ hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (3 $\beta$ HSD2), proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR), Clivagem da cadeia lateral do colesterol P450 (P450scc) e P450 oxidorreductase (POR). Mais de 95% de todos os casos com 21OHD são devidos a 10 variantes patogênicas comuns no gene do citocromo P450, família 21, subfamília A, membro 2 (CYP21A2) que são devidos a eventos de recombinação intergênica com o pseudogene CYP21A1P. Na maioria dos grupos étnicos, a deficiência de 11 $\beta$ -hidroxilase corresponde a segunda causa mais comum (5% dos casos). Entretanto, no Brasil essa deficiência é muito rara, sendo a da de 17 $\alpha$ -hidroxilase a segunda causa mais comum de HAC (CLAAHSEN-VAN DER HLG, et al., 2022; NORDEBSTRÖM A, et al., 2022; CHATZIAGGÉLOU A, et al., 2019).

No Brasil, de acordo com estudos recentes a HAC varia de 1:10.000 a 1:18.000 nascidos. A incidência mundial da HAC clássica é de aproximadamente 1:14.000 a 1:18.000 nascimentos. Em contraste, a NCCAH é relativamente comum, com uma prevalência geral de 1:200 na população caucasiana dos EUA, e uma frequência maior entre judeus Ashkenazi, hispânicos, mediterrâneos, do Oriente Médio e esquimós. Entre as mulheres que apresentam sintomas de excesso de andrógenos, a prevalência geral de NCCAH é de aproximadamente 4% (JHA S e TURCU AF, 2021).

### HAC clássica e não clássica

A forma clássica, ocorrendo em 1 em 14.000 a 18.000 com base na triagem neonatal, é definida por atividade enzimática severamente reduzida ou ausente com produção prejudicada de cortisol, manifestando-se clinicamente no período neonatal. A triagem neonatal para 21OHD está hoje disponível em muitas partes do mundo e a maioria dos casos de HAC clássica são, portanto, detectados durante a

primeira semana de vida (CLAAHSEN-VAN DER HLG, et al., 2022; NORDENSTROM A, et al., 2022). Na forma mais grave, perdedora de sal (SW) da HAC clássica, há pouca ou nenhuma atividade enzimática residual, resultando em deficiência de cortisol e aldosterona. A falta de *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal leva ao excesso de produção de androgênio adrenal, pois os esteroides precursores elevados são desviados para as vias androgênicas não afetadas. Se não forem tratados prontamente, os bebês com essa forma de HAC rapidamente desenvolvem “crises de perda de sal” potencialmente fatais com hiponatremia, hipercalemia, acidose e choque (CLAAHSEN-VAN DER HLG, et al., 2022).

Os bebês que produzem um pouco mais de aldosterona têm menos probabilidade de sofrer crises agudas de SW, mas esses pacientes ainda apresentam deficiência grave de cortisol e produção acentuadamente elevada de androgênio adrenal. Se não forem tratados, meninas e meninos com SW HAC podem desenvolver crises neonatais de SW com risco de vida. Uma crise de perda de sal pode ser evidente nos primeiros 5 dias de vida e é caracterizada por hiponatremia progressiva, hipercalemia, desidratação, alcalose e déficit de crescimento, levando ao choque e, por fim, à morte, se não for tratada. O sexo masculino, se não submetido à triagem neonatal, é diagnosticado por crise de SW ou puberdade precoce (CLAAHSEN-VAN DER HLG, et al., 2022; NORDENSTROM A, et al., 2022; GOMES LG, et al., 2019; HELD PK, et al., 2020).

A HAC “virilizante simples” (SV) está associada a atividade enzimática residual de 1% a 5% do normal. Nesta forma, as meninas nascem com genitália externa virilizada; ambos os sexos exibem excesso de andrógenos e virilização pós-natal. Todos os lactentes afetados com HAC clássica se beneficiam do tratamento com glicocorticoide mais mineralocorticoide adjuvante pelo menos no primeiro ano de vida, quando há resistência tubular renal relativa aos efeitos de retenção de sal. Enquanto o desenvolvimento gonadal é normal, a produção de androgênio adrenal pré-natal gravemente aumentada leva à virilização da genitália externa feminina, incluindo graus variáveis de aumento do clitóris e fusão labial. A aparência genital de bebês 46, XX afetados é ocasionalmente indistinguível da dos órgãos genitais masculinos com pênis e escroto, mas sem gônadas. O desenvolvimento do ducto de Müller é normal, exceto pela formação de um seio urogenital com uretra e vagina unidas. Assim, o potencial reprodutivo existe nas mulheres, apesar da genitália externa atípica. Os machos têm genitália externa normal. O desenvolvimento do ducto de Wolff é normal nos machos, mas ausente nas fêmeas (CLAAHSEN-VAN DER HLG, et al., 2022).

As sequelas adversas em pacientes com HAC ocorrem como resultado do desequilíbrio do hormônio adrenal e da terapia crônica com glicocorticoides. O excesso de andrógenos pode causar crescimento somático inapropriadamente rápido, maturação esquelética acelerada e altura adulta reduzida. Uma revisão sistemática e meta-análise para mais de 1.000 pacientes com HAC clássica encontrou estatura menor do que a média para alturas medianas dos pais, cerca de 7 cm a menos, mas muitas dessas crianças foram diagnosticadas antes da implementação de triagem neonatal e não receberam o benefício do início precoce do tratamento (NORDENSTROM A, et al., 2022).

Níveis elevados de andrógenos adrenais afetam o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. A puberdade precoce central é um risco em pacientes com períodos prolongados de mau controle hormonal. Mulheres jovens com HAC bem controlada geralmente apresentam menarca normal, mas o controle deficiente está associado a acne, hirsutismo feminino, calvície de padrão masculino, hábito corporal alterado, menstruação irregular e fertilidade subnormal. Homens com baixo controle hormonal podem desenvolver testículos pequenos e tumores testiculares adrenais benignos (TARTs). A hipótese para TART é que existem células adrenais anormais que descem com os testículos durante a embriogênese. A TART é observada em 18% dos pacientes com HAC não diagnosticada e pode ser o primeiro sintoma disso. Os TARTs são mais comumente observados na adolescência e início da idade adulta porque níveis elevados de LH podem estimular o crescimento do tumor durante esses períodos (PASHA AA, et al., 2021).

Indivíduos afetados com variantes alélicas mais leves ou NCCAH tendem a procurar atendimento médico após a infância, daí o antigo termo HAC de “início tardio”. Os alelos associados codificam enzimas com atividade residual de 20% a 50%. Essa forma decorre de mutações com perda parcial de função, com

atividade enzimática reduzida, mas válida, e quadro clínico decorrente principalmente de hiperandrogenismo. De fato, esses pacientes não apresentam risco de crise adrenal se não estiverem em tratamento com glicocorticóides nem anormalidades genitais ao nascimento. Assim, esses indivíduos normalmente têm produção basal normal de cortisol e aldosterona, mas níveis levemente elevados de andrógenos adrenais; no entanto, níveis subótimos de cortisol após estimulação com hormônio adrenocorticotrófico são relatados em até 30% dos pacientes (CERA G, et al., 2022; CLAAHSEN-VAN DER HLG, et al., 2022).

As crianças podem apresentar sintomas devido a andrógenos adrenais elevados, como adrenarca prematura, acne e maturação esquelética acelerada, mas muitas, especialmente homens, são assintomáticas. Meninas adolescentes ou mulheres adultas podem apresentar hirsutismo, oligomenorreia, acne e fertilidade abaixo do normal. Como o NCCAH não é o alvo primário da triagem neonatal e raramente é detectado por essa estratégia, a verdadeira prevalência desse distúrbio mais leve não é clara. Tem uma prevalência de 1:300 a 1:27 em diferentes grupos étnicos, tornando potencialmente a 21-OHD uma das doenças autossômicas recessivas mais comuns em humanos (CHATZIAGGELOU A, et al., 2019; CLAAHSEN-VAN DER HLG, et al., 2022; CERA G, et al., 2022).

Pacientes com HAC clássica são tipicamente diagnosticados ao nascimento ou no início da vida, e sua transição de atendimento para a endocrinologia adulta ocorre com o diagnóstico previamente estabelecido. Por outro lado, os endocrinologistas adultos devem saber quando suspeitar de NCCAH, que tem uma prevalência consideravelmente maior (JHA S e TURCU AF, 2021).

#### **Quadro clínico e diagnóstico da HAC**

O hiperandrogenismo da 21-OHD clássica e não clássica pode resultar em manifestações cutâneas hiperandrogênicas, como acne e hirsutismo, alopecia frontal/temporal, hipoestaturalismo, menarca tardia e puberdade precoce central, e possivelmente um certo grau de masculinização do corpo e do sistema nervoso central. Ambos os sexos podem apresentar fertilidade prejudicada devido a irregularidades menstruais, síndrome dos ovários policísticos secundária, anovulação ou anormalidades genitais em mulheres e devido à contagem reduzida de espermatozoides, baixa testosterona (resultante de gonadotrofinas supressoras de androstenediona) e tumores testiculares adrenais em homens. As TARTs são lesões benignas, principalmente bilaterais, que surgem em 30-86% dos homens afetados pela HAC clássica, mas também foram descritas na HAC não clássica e em outras condições caracterizadas por excesso de ACTH, como doença de Addison, síndrome de Cushing dependente de ACTH, e síndrome de Nelson. Se não tratadas, as TARTs podem crescer e prejudicar a função testicular devido à supressão de gonadotrofinas e/ou obstrução dos túbulos seminíferos. A gravidade de todos esses sintomas depende da entidade das alterações endócrinas em cada paciente, podendo ser atenuadas ou ausentes quando o paciente é adequadamente tratado (CERA G, et al., 2022; MILLER WL, 2019).

O diagnóstico de 21-OHD clássico geralmente é obtido no nascimento com base em sinais e sintomas clínicos. O teste de confirmação é baseado na triagem neonatal dos níveis de 17-OH-P e, se necessário, um teste de estimulação com corticotropina. Cortisol e renina-angiotensina-aldosterona devem ser avaliados. Em lactentes com triagem neonatal positiva para hiperplasia adrenal congênita é recomendado o encaminhamento a endocrinologistas pediátricos (se disponível regionalmente) (CERA G, et al., 2022; SPEISER PW, et al., 2018).

Recém-nascidos com 21OHD grave não tratada, conhecida como CAH perdedora de sal (SW-CAH), desenvolvem crise progressiva de perda de sal durante as primeiras semanas de vida, resultando em morbidade e mortalidade significativas. A triagem neonatal para SW-HAC oferece a oportunidade de detecção e tratamento precoce e foi implementada nos Estados Unidos e em mais de 35 países (HELD PK, et al., 2020; MARINO R, et al., 2022).

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) consiste em uma estratégia preventiva de rastreamento de doenças de modo a identificá-las nos primeiros dias de vida do recém-nascido que não apresenta sintomas cujo propósito é promover além do diagnóstico precoce, o acompanhamento e

tratamento dos bebês com diagnóstico positivo no Sistema Único de Saúde (SUS). Dentre os exames realizados no PNTN, o do pezinho é considerado um dos mais importantes, por possibilitar a detecção precoce de seis doenças: hipotireoidismo congênito (HC), fenilcetonúria (PKU), fibrose cística (FC), hemoglobinopatias (Hb), deficiência da biotinidase (DB) e hiperplasia adrenal congênita. Estas doenças se não diagnosticadas precocemente acarretam prejuízos ao desenvolvimento da criança, podendo ocasionar até mesmo óbito (MORAES LR, et al., 2020; BAGGIO FL, et al., 2020).

No caso do teste do pezinho para a triagem da HCA o principal objetivo é identificar os bebês em risco de serem acometidos pelas duas formas clássicas. Incrementos na 17-OHP foram observados em recém-nascidos sem HAC (falso-positivos) em decorrência de situações estressantes e parto prematuro. Além disso, casos falsos negativos decorrem do uso materno de corticosteroides no final da gestação. A deficiência enzimática da HAC ocasiona o incremento da 17OH -progesterona (17OHP), que é alta nos pacientes sintomáticos com HAC clássica. O diagnóstico laboratorial é realizado através da dosagem de 17OH -progesterona com valores maiores que 50 ng/mL. Entretanto, em situações de uso materno de corticosteroide no trimestre final da gravidez os valores dessa enzima na triagem neonatal podem ser menores. A androstenediona e testosterona também se encontram elevados nesses pacientes (MORAES LR, et al., 2020; BAGGIO FL, et al., 2020; KOPACEK C, et al., 2019).

A triagem neonatal propicia o precoce diagnóstico da HAC, além de prevenir ou atenuar a gravidade da crise perdedora de sal e evitar complicações em longo prazo desta crise, tais quais retardo mental e/ou déficits cognitivos. Ademais, esta triagem possibilita o benefício do diagnóstico do recém-nascido que apresenta a forma clássica virilizante simples, o que possibilita a imediata correção de erros no registro de sexo social nas meninas com virilização genital e a instituição da terapia de reposição hormonal de modo a prevenir o desenvolvimento de pseudo-puberdade precoce e comprometimento da estatura final tanto em meninas quanto em meninos (WITCHEL SF, 2019). A 21-OHD não clássica pode ser diagnosticada em qualquer idade, mas mais frequentemente após a puberdade. O diagnóstico é baseado nos níveis basais e/ou estimulados de 17-OH-P e precisa ser medido no início da fase folicular (terceiro ao quinto dia) do ciclo ovariano se a paciente menstruar. Após o diagnóstico bioquímico, os pacientes podem ser submetidos a testes genéticos para *CYP21A*. Pacientes saudáveis portadores de mutações heterozigóticas podem não apresentar alterações hormonais e podem ser diagnosticados apenas por genotipagem (CERA G, et al., 2022; SPEISER PW, et al., 2018).

### **Tratamento**

A reposição de glicocorticoides (GC) é o principal tratamento para a deficiência de 21-OHD, a causa mais comum de hiperplasia adrenal congênita. O tratamento visa repor o cortisol e, quando necessário, a aldosterona. Doses suprafisiológicas de glicocorticóides são normalmente necessárias para suprimir o ACTH e os andrógenos adrenais. O manejo envolve equilibrar as doses de glicocorticóides para evitar, tanto a deficiência de glicocorticóides, com risco de crise adrenal, quanto o excesso iatrogênico de glicocorticóides, levando a baixa estatura, obesidade, hipertensão, osteoporose e um perfil metabólico adverso. Pacientes com HAC 21-OHD têm mortalidade aumentada e resultados de saúde ruins porque a terapia atual falha em controlar o excesso de androgênio adrenal, resultando em tratamento excessivo com glicocorticóides (MERKE DP, et al., 2021; BARRA CB, et al., 2022).

Nas formas clássicas, a hiperplasia adrenal congênita tem sido tradicionalmente tratada com doses orais diárias de glicocorticóides e suplementos de corticóides minerais. No entanto, a meia-vida curta da hidrocortisona minimiza a supressão do crescimento, juntamente com outros efeitos colaterais de glicocorticóides mais potentes e de ação mais longa, como prednisona e dexametasona. O acetato de abiraterona é um potente inibidor 17 $\alpha$ -OH-P oralmente ativo que normalizou a androstenediona sérica pré-dose em mulheres com HAC clássica mal controlada (PRASAD R e DESWAL S, 2022).

### **HAC e fatores de risco cardiovascular**

A obesidade é um importante fator de risco cardiovascular independente e é o componente mais frequente da síndrome metabólica em crianças e adultos com HAC. Vários estudos relataram uma alta

incidência de obesidade, variando entre 30 e 40%, em pacientes com HAC clássica e não clássica. As causas subjacentes incluem suscetibilidade intrínseca ao acúmulo de tecido adiposo, desequilíbrio de adipocinas e níveis elevados de leptina. É amplamente reconhecido que o excesso de glicocorticóides pode aumentar a pressão arterial através de diferentes mecanismos, incluindo alterações na resistência periférica e renovascular, redução do sistema de óxido nítrico e remodelamento vascular. Como consequência direta da terapia crônica com esteróides, a hipertensão é frequentemente observada na HAC, possivelmente relacionada a doses suprafisiológicas de glicocorticóides, embora nem todos os estudos sejam concordantes. Um estudo demonstrou incremento da pressão arterial ambulatorial de 24 horas em pacientes com HAC em comparação com um grupo controle pareado por idade, sexo e índice de massa corporal (BARBOT M, et al., 2022).

Em um estudo baseado em registro sueco, doenças cardiovasculares como hiperlipidemia, fibrilação atrial, tromboembolismo venoso, diabetes (principalmente tipo 2) e distúrbio obstrutivo do sono aumentaram em pacientes com HAC em comparação com controles. Mulheres e pacientes com o fenótipo não clássico tiveram um risco de morbidade geralmente maior. Em um estudo epidemiológico coreano, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, diabetes, hiperlipidemia e hipertensão foram mais prevalentes em pacientes com HAC em comparação com controles pareados (NORDENSTROM A, et al., 2022).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A HAC é uma doença genética que possui duas formas principais de apresentação. A HAC clássica, mais grave e potencialmente fatal, pode ser diagnosticada através do teste do pezinho no Brasil, o que pode prevenir crises perdedoras de sal que representam o pior prognóstico da doença. A HAC não clássica é geralmente diagnosticada na puberdade ou adolescência. O manejo desta condição é feito através dos glicocorticóides, tendo em vista todas as complicações da administração desse medicamento.

### REFERÊNCIAS

1. ADRIAANSEN BPH, et al. Challenges in treatment of patients with non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13: 1064024.
2. BAGGIO FL, et al. Produção de conhecimento sobre as doenças rastreadas pela triagem neonatal no Brasil de 2008 a 2018. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2020; 45: e2596.
3. BARRA CB, et al. Pharmacogenomic markers of glucocorticoid response in congenital adrenal hyperplasia. *PLoS One*, 2022; 17(12): e0279298.
4. BARBOT M, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular morbidity in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13: 934675.
5. CERA G, et al. Pregnancy and Prenatal Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Med*, 2022; 11(20): 6156.
6. CHATZIAGGELLOU A, et al. Assisted Reproduction in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019; 10: 723.
7. CLAAHSEN-VAN DER HLG, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia-Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev*, 2022; 43(1): 91-159.
8. DI COSOLA M, et al. Congenital adrenal hyperplasia. Role of dentist in early diagnosis. *Open Med (Wars)*, 2022; 17(1): 1699-1704.
9. GOMES LG, et al. Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. *FertilSteril*, 2019; 111(1): 7-12.
10. HELD PK, et al. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia: Review of Factors Affecting Screening Accuracy. *Int J Neonatal Screen*, 2020; 6(3): 67.
11. JHA S e TURCU AF. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021; 50(1): 151-165.
12. KOPACEK C, et al. Perfil clínico e molecular de recém-nascidos com suspeita ou confirmação de hiperplasia adrenal congênita após a implementação de um programa público de triagem neonatal. *J. Pediatr. (Rio J)*, 2019; 95(3): 282-290.

13. LIVADAS S, et al. Editorial: Congenital Adrenal Hyperplasia, Unresolved Issues and Implications on Clinical Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020; 11: 170.
14. MALLAPPA A e MERKE DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*, 2022; 18(6): 337-352.
15. MARINO R, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia and Ehlers-Danlos Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 13: 803226.
16. MERKE DP, et al. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021; 106(5): 2063-2077.
17. MILLER WL. Congenital Adrenal Hyperplasia: Time to Replace 17OHP with 21-Deoxycortisol. *Horm Res Paediatr*, 2019; 91(6): 416-420.
18. MORAES LR, et al. A importância da triagem neonatal como diagnóstico precoce da hiperplasia adrenal congênita. *Braz. J. Hea. Rev*, 2020; 3(4): 10814-10825.
19. NORDENSTROM A, et al. Long-Term Outcomes of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2022; 37(4): 587-598.
20. PASHA AA, et al. Congenital adrenal hyperplasia presented with bilateral testicular tumor: A case report. *Caspian J Intern Med*, 2021; 12(2): 431-434.
21. PODGÓRSKI R, et al. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. *Acta Biochim Pol*, 2018; 65(1): 25-33.
22. PRASAD R e DESWAL S. New Horizons: Molecular Basis and Novel Therapeutics in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Indian J Clin Biochem*, 2022; 37(1): 1-2.
23. PRETE A, et al. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*, 2021; 186(1): 1-14.
24. SCHRODER MAM e CLAAHSEN-VAN DER HLG. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022; 23(3): 631-645.
25. SPEISER PW, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018; 103(11): 4043-4088.
26. WITCHEL SF. Triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita: além das concentrações de 17-Hidroxiprogesterona. *J Pediatr*, 2019; 95(3): 257-259.