

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Hiperplasia adrenal congênita forma não clássica devido a deficiência de 21-hidroxilase em mulheres: diagnóstico e tratamento

Número 11 – 2024

A Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- A hiperplasia adrenal congênita forma não clássica (HAC-NC), ou HAC de manifestação tardia, é uma doença genética com manifestações tardias na mulher, habitualmente na infância tardia, adolescência ou início da vida adulta.
- É um importante diagnóstico diferencial da síndrome dos ovários policísticos.
- Mais de 90% das vezes se deve à deficiência da enzima 21-hidroxilase. Outras causas, menos frequentes, são mutações em genes afetando a enzima 11-beta-hidroxilase ou a 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase.
- O seu diagnóstico é particularmente importante em mulheres que desejam gestação.
- O tratamento entre mulheres com hiperandrogenismo sem desejo reprodutivo pode ser direcionado para o controle das manifestações clínicas.

Recomendações

- Recomendamos o rastreamento para HAC-NC devido a deficiência da 21-hidroxilase (*CYP21A2*) em adolescentes e mulheres adultas que apresentem sinais e sintomas de hiperandrogenismo. (Nível de Evidência A)
- O diagnóstico de HAC-NC é excluído pela medida da 17-OHP basal < 2 ng/mL (<200 ng/dL). Valores entre 2 e 10 ng/mL (200 ng/dL e 1.000 ng/dL) indicam a necessidade do teste de estímulo com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para confirmação diagnóstica. O teste, quando disponível, é realizado por meio da dosagem de 17-OHP basal e 60 minutos após a administração intravenosa ou intramuscular de 250 µg de ACTH sintético. Se a 17-OHP basal ou após estímulo for > 10 ng/mL (1.000 ng/dL) e, mais frequentemente, > 15 ng/mL (1.500 ng/dL), é estabelecido o diagnóstico de HAC-NC. (Nível de Evidência A)
- Recomendamos, quando possível, a genotipagem para *CYP21A2* em mulheres que apresentam valores de 17-OHP > 10 ng/mL (1.000 ng/dL), com o objetivo de confirmar o diagnóstico e para aconselhamento pré-concepcional. (Nível de Evidência B)
- Recomendamos o uso de anticoncepcional oral (ACO) associado ou não com antiandrogênicos como primeira opção para o tratamento das manifestações androgênicas e regularização dos ciclos menstruais, nas mulheres que não desejam gestar. (Nível de Evidência A)
- Recomendamos o uso de glicocorticoide nos casos em que o tratamento convencional para o hirsutismo for pouco efetivo ou mal tolerado ou quando a resposta do cortisol pós-estímulo com ACTH for menor que 18 mcg/dL. (Nível de Evidência C)
- Recomendamos o uso de glicocorticoides que não atravessem a barreira placentária, como a hidrocortisona, a prednisolona ou a prednisona, para pacientes que não conseguem engravidar espontaneamente ou apresentam disfunção ovulatória e que não tenham risco de fetos afetados. (Nível de Evidência B)
- Nessa situação, o tratamento com glicocorticoide deve ser mantido durante a gestação para evitar abortamentos. (Nível de Evidência C)
- Recomendamos associar os indutores de ovulação como o citrato de clomifeno, letrozol (*off-label*) ou gonadotrofinas se os glicocorticoides não forem suficientes para restaurar a ovulação. (Nível de Evidência B)
- Está indicado aconselhamento genético do casal para avaliar genotipagem do parceiro de mulheres com a forma não clássica, para detecção de mutação grave. (Nível de Evidência C)
- Recomendamos o encaminhamento de gestantes com risco de nascimento de fetos femininos com defeitos na genitália para centros de atenção terciários e quaternários especializados. (Nível de Evidência D)

Contexto clínico

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) compreende um grupo de distúrbios autossômicos recessivos associados à biossíntese deficiente dos esteroides adrenais, cuja expressão clínico-laboratorial depende da enzima envolvida, sendo as mais comuns a 21-hidroxilase (CYP21A2), a 11 β -hidroxilase (CYP11B1) e a 17 α -hidroxilase (CYP17A1).^(1,2) A primeira corresponde a mais de 90% dos casos, apresentando 20% a 50% de atividade enzimática residual na sua forma não clássica (HAC-NC).^(1,3) Este *Position Statement* abordará preferencialmente a HAC-NC decorrente da deficiência da 21-hidroxilase, a mais frequente e importante diagnóstico diferencial da síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Qual a prevalência da HAC-NC?

Na população geral, a prevalência da HAC-NC devido a deficiência da 21-hidroxilase é estimada em 1/1.000-2.000, em anglo-saxões, e 1/100, em judeus Ashkenazi e algumas populações do Oriente Médio e do subcontinente indiano. Nas mulheres com hiperandrogenismo, a prevalência gira entre 1% e 10%, dependendo da etnia da população estudada (Nível de Evidência C).⁽⁴⁾

Quais são as manifestações da HAC-NC?

As principais manifestações são pubarca prematura (60%-90%), acne (30%), hirsutismo (60%-80%), alopecia (2%-8%), clitoromegalia (6%-20%), irregularidade menstrual (56%), amenorreia primária (9%), anovulação crônica (30%-50%), infertilidade (10%-30%) e abortamento (25%).⁽⁴⁾

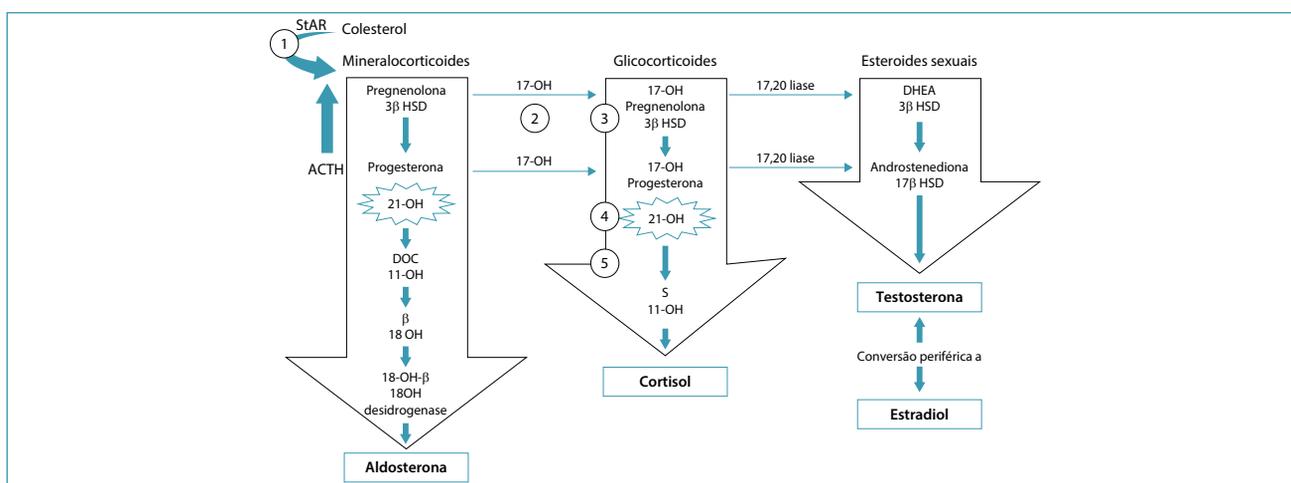
Qual é a deficiência na HAC-NC? Por que as manifestações clínicas são variáveis?

Os seres humanos apresentam dois genes CYP21A: um pseudogene não funcional (CYP21P ou CYP21A1) e um gene ativo (CYP21 ou CYP21A2), ambos localizados no

braço curto do cromossoma 6. A mutação desse gene é que vai condicionar a percentagem de atividade enzimática da 21-hidroxilase, que, por sua vez, determina a gravidade da doença. Nas formas não clássicas, a 21-hidroxilase apresenta cerca de 20% a 50% da sua atividade. Assim, o fenótipo é variável dependendo do grau de déficit enzimático, existindo boa correlação entre o genótipo e o fenótipo, documentada em cerca de 98% dos casos. Existem muitos polimorfismos no gene CYP21A2 com função enzimática normal. A maioria dos doentes são heterozigotos compostos, ou seja, apresentam mutações diferentes em cada um dos alelos, sendo a forma clínica determinada pelo alelo com maior atividade enzimática. Os portadores apresentam um alelo normal e um alelo mutado e não têm doença clínica, ainda que possam apresentar alterações bioquímicas discretas.⁽⁵⁾

Mutações específicas no gene CYP21A2 se expressam por deficiência de 21-hidroxilase e conversão defeituosa de 17 α -OH-progesterona (17-OHP) em 11-deoxicortisol, gerando redução da síntese do cortisol. O hipocortisolismo leva à elevação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), com conseqüente hiperplasia adrenal bilateral, acúmulo dos precursores do cortisol (progesterona e 17 α -OHP) e desvio para a via de produção dos androgênios (DHEA, androstenediona e testosterona).^(1,6,7)

Na deficiência da 11 β -hidroxilase, uma forma menos frequente de HAC, porém geralmente mais grave, também ocorre produção excessiva de androgênios, mas com aumento dos precursores imediatos da CYP11B1, o 11-deoxicortisol (composto "S") e o 11-desoxicorticosterona (DOC).^(8,9) Como a 17-OHP também pode estar elevada nesses casos, é importante confirmar o diagnóstico etiológico. A deficiência da 17 α -hidroxilase impossibilita a formação de glicocorticoides e de hormônios sexuais e promove o acúmulo de precursores mineralocorticoides (DOC) e corticosterona (Figura 1).^(10,11)



Fonte: Adaptada de Yau et al. (2022).⁽¹²⁾

Figura 1. Esteroidogênese adrenal: os 5 passos necessários para a produção de cortisol são mostrados em números. 1 = 20,22-desmolase; 2 = 17-hidroxilase (17-OH); 3 = 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (3 β HSD); 4 = 21-hidroxilase (21OHD); 5 = 11 β -hidroxilase (11-OH). No primeiro passo da esteroidogênese adrenal, o colesterol entra na mitocôndria via proteína carreadora dos hormônios esteroides (StAR). O ACTH estimula a clivagem do colesterol, passo limitante da taxa de esteroidogênese adrenal

Qual é a sua fisiopatologia?

Em contraste com a HAC clássica, a forma não clássica está associada com atividade parcial da enzima 21-hidroxiase: não há perda de sal, alterações anatômicas não são evidentes ao nascimento e alterações bioquímicas são menos pronunciadas. Em geral, o início das manifestações clínicas é peripuberal, com pubarca precoce, acne e aceleração da idade óssea. Em mulheres adolescentes e adultas, a presença de hirsutismo ocorre em torno de 60%, oligomenorreia, em 54% e acne, em 33%.^(3,4,13)

As deficiências enzimáticas da 11 β -hidroxilase e da 17 α -hidroxilase, raras na apresentação não clássica da HAC, podem ocorrer junto com hipertensão arterial, embora apenas a deficiência da 11 β -hidroxilase esteja associada com hiperandrogenismo, pseudopuberdade precoce e avanço da idade óssea. A deficiência da 17 α -hidroxilase se manifesta no período pós-puberal, com amenorreia primária, ausência de caracteres sexuais secundários e proporções eunucoides (hipogonadismo hipergonadotrófico).^(10,11)

A morfologia policística do ovário é um achado frequente em mulheres com HAC-NC, e a disfunção ovariana pode contribuir com o excesso de androgênios nessas mulheres, e a supressão dos ovários melhora o hiperandrogenismo clínico e laboratorial.⁽¹⁴⁾ (Nível de Evidência B) A secreção exagerada de progesterona e de androgênios poderia levar a uma disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano por meio do aumento da frequência de pulsos de GnRH com hipersecreção de LH, contribuindo para o excesso de androgênios ovarianos.⁽⁴⁾

Como fazer o diagnóstico da HAC-NC? Quem deve ser investigada?

A investigação da HAC-NC está indicada em crianças com pubarca prematura ou com aceleração da velocidade de crescimento e avanço da idade óssea e em mulheres com ciclos menstruais infrequentes associados a manifestações de hiperandrogenismo. Nessas situações está indicada a dosagem de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) pela manhã. O exame deve ser preferencialmente realizado na fase folicular do ciclo menstrual em mulheres que menstruam. O diagnóstico é excluído pela medida da 17-OHP basal < 2 ng/mL (<200 ng/dL). Valores entre 2 e 10 ng/mL (200 ng/dL e 1.000 ng/dL) indicam a necessidade do teste de estímulo com ACTH para confirmação diagnóstica. O teste é realizado por meio da dosagem de 17-OHP e cortisol basal e 60 minutos após a administração intravenosa ou intramuscular de 250 μ g de ACTH análogo sintético (cortrosina). Se a 17-OHP basal ou após estímulo for > 10 ng/mL (>1.000 ng/dL e, mais frequentemente > 15 ng/mL [>1.500 ng/dL]), é estabelecido o diagnóstico de HAC-NC.^(4,15) (Nível de Evidência A)

Diante das dificuldades de realização do teste da cortrosina e da baixa disponibilidade, recentemente foi proposto um novo valor de corte da 17-OHP para diferenciação entre SOP e HAC, de 5,4 ng/mL, abaixo do qual a HAC seria afastada.⁽¹⁶⁾

A genotipagem da CYP21A2 não é considerada necessária para diagnóstico de rotina, sendo recomendada para

pacientes com desejo reprodutivo e com concentrações circulantes da 17-OHP acima de 10 ng/mL (30 nmol/L) com o objetivo de confirmar o diagnóstico e identificar a presença de alelos severos da doença que poderia levar a um risco aumentado da forma clássica da doença na prole das pacientes com HAC-NC.⁽⁴⁾ (Nível de Evidência B)

O principal diagnóstico diferencial da HAC-NC por deficiência em 21-hidroxiase é com a SOP. A prevalência de HAC-NC entre mulheres com hiperandrogenismo é de 1%-10%, bem menor do que a prevalência de SOP, de 50%-80%.⁽¹⁷⁾

Como deve ser feito o tratamento?

O tratamento visa à regularização dos ciclos e à reversão das manifestações clínicas do hiperandrogenismo (acne, hirsutismo, alopecia) e/ou à restauração da fertilidade. O uso de anticoncepcional oral combinado (ACO) associado ou não aos antiandrogênicos é indicado para o tratamento das manifestações androgênicas e regularização dos ciclos menstruais. Os antiandrogênicos são recomendados apenas para pacientes que não tenham risco de gestação, com garantia de método contraceptivo eficaz naquelas com vida sexual ativa, pelo risco de inibição da diferenciação sexual de fetos masculinos. O acetato de ciproterona é uma boa opção no tratamento da HAC-NC por deficiência em 21-hidroxiase, utilizado na dose de 25-50 mg/dia nos primeiros 10 dias do ciclo ou da cartela do anticoncepcional.⁽¹⁸⁾ A espironolactona é outro antiandrogênico que pode ser utilizado na dosagem média de 100 mg ao dia; sua dose inicial deve ser de 25 mg, com aumento progressivo para minimizar seus efeitos colaterais, podendo chegar a 200 mg/dia. Embora haja um risco hipotético da perda de sal pelo efeito antimineralocorticoide da espironolactona em mulheres com HAC-NC, esse efeito adverso não tem sido descrito.^(4,19) Comparado com glicocorticoides, embora não seja tão efetivo em reduzir os níveis de androgênios, o acetato de ciproterona é mais eficaz no tratamento do hirsutismo, por sua ação periférica no bloqueio dos androgênios.⁽²⁰⁾ (Nível de Recomendação A)

Nos casos em que o tratamento convencional para o hirsutismo é pouco efetivo ou mal tolerado ou quando a resposta do cortisol pós-estímulo com ACTH é menor que 18 mcg/dL, o uso de glicocorticoide poder ser indicado.⁽¹⁹⁾ Em crianças com pubarca prematura, o tratamento geralmente é realizado utilizando hidrocortisona 10 a 15 mg/m², divididos em três doses diárias, podendo ser substituído pelo tratamento da mulher adulta algum tempo após a menarca.^(1,2) (Nível de Evidência B) Na mulher adulta, podem-se empregar hidrocortisona (15-25 mg/dia, divididos em 2-3 doses diárias), prednisolona (4-6 mg, divididos em 2 doses diárias), prednisona (5-7,5 mg/dia, divididos em 2 doses diárias) ou dexametasona (0,25-0,5 mg/dia 1 vez ao dia), com eficácia semelhante.^(1,3) (Nível de Evidência C)

O seguimento busca avaliar a melhora das manifestações androgênicas e a redução dos níveis séricos de androgênios com o tratamento. No entanto, os níveis circulantes de 17-OHP podem não se normalizar mesmo com doses adequadas

de glicocorticoides e não devem ser considerados como parâmetros de bom controle no seguimento do tratamento.⁽⁴⁾

Quais as repercussões da HAC-NC na fertilidade?

A HAC-NC pode se manifestar em mulheres a partir da puberdade por meio de sinais de hiperandrogenismo com ciclos regulares e ovulatórios ou ainda com ciclos infrequentes e infertilidade. As portadoras de HAC-NC também podem ser assintomáticas.⁽²¹⁾ Em 13% dos casos, a infertilidade é o sintoma que leva à investigação e ao diagnóstico.⁽²²⁾ Em oposição à forma clássica da doença, nessa forma mais leve, a taxa de fertilidade parece estar ligeiramente diminuída. Em estudo longitudinal com 95 mulheres com HAC-NC, 57,2% delas engravidaram sem nenhum tratamento hormonal específico.⁽²³⁾

O mecanismo pelo qual o aumento da produção de androgênios na HAC-NC interfere na ovulação ainda não está bem elucidado. Uma das teorias foca no efeito direto da hiperandrogenemia no gerador de pulsos do GnRH. O excesso de androgênios afeta a sensibilidade hipotalâmica à progesterona, resultando em aumento da frequência de pulsos do GnRH, a qual favorece a hipersecreção do LH. A hipersecreção de LH pode iniciar e manter um círculo vicioso no qual o LH estimula as células da teca ovariana, exacerbando ainda mais as consequências da secreção de androgênios de origem adrenal. A normalização dos níveis de LH e da sua resposta aos pulsos de GnRH com o tratamento com corticosteroides corrobora esse mecanismo.⁽²¹⁾ Além disso, estudos prévios demonstram que o risco de abortamento diminuiu em mais de 70% após o diagnóstico da doença e o início do tratamento com glicocorticoides, passando de 26% para 6%.^(23,24) (Nível de Evidência C)

Em mulheres com HAC-NC que não conseguem engravidar espontaneamente ou que apresentam disfunção ovulatória, recomenda-se o tratamento com glicocorticoides que não atravessem a barreira placentária, como a hidrocortisona, a prednisolona ou a prednisona.⁽¹⁾ (Nível de Evidência B) As doses recomendadas de hidrocortisona variam de 20-25 mg/dia e de 2,5-5 mg/dia de prednisona, embora não haja estudos prospectivos que tenham avaliado os benefícios em relação à diminuição de perda gestacional precoce, bem como à melhora de desfechos gestacionais.⁽⁴⁾ A dexametasona não deve ser utilizada para essas situações, pois ela atravessa a barreira fetoplacentária, podendo causar efeitos deletérios no desenvolvimento intelectual do feto a longo prazo.^(25,26) (Nível de Evidência D) O tratamento com glicocorticoide deve ser mantido durante a gestação para evitar abortamentos.^(1,4,23,27) (Nível de Evidência A) O critério clínico para avaliar a eficácia terapêutica antes da gestação é a regularização dos ciclos menstruais, enquanto os critérios biológicos são a normalização da testosterona e da androstenediona.⁽²⁸⁾

Se o tratamento com glicocorticoide não for suficiente para normalizar a função gonadotrófica, podem-se associar os indutores de ovulação como o citrato de clomifeno ou o letrozol.⁽²³⁾ Para os casos mais refratários, podem-se usar

gonadotrofinas injetáveis de forma cuidadosa para evitar uma resposta multifolicular e o risco de gestação gemelar.⁽²¹⁾ (Nível de Evidência B)

Como devem ser o diagnóstico e o tratamento pré-natal da deficiência da 21-hidroxilase?

Em mulheres diagnosticadas com HAC-NC, quase 70% são heterozigotas compostas, carregando um alelo que causa a forma não clássica e um para a forma clássica da doença. A mutação mais leve leva à manifestação da forma não clássica. Entretanto, a prole dessas pacientes tem 50% de chance de herdar o alelo que leva à forma clássica da doença. Teoricamente, sem a genotipagem, se um dos pais tiver HAC-NC, há um risco em torno de 1:250 de nascer uma criança com a forma clássica da doença.^(15,29) Estudos retrospectivos, no entanto, mostram prevalência em torno de 1,5% a 2,5%.^(23,24) Assim, está indicado aconselhamento genético do casal para avaliar a genotipagem do parceiro de mulheres com a forma não clássica para detecção de uma mutação grave.⁽²³⁾ (Nível de Evidência C) Devido ao fato de a formação da genitália ocorrer em torno nona da semana de gestação, a coleta do DNA fetal em amostra de sangue periférico materno pode ser realizada em torno da sexta semana de gestação para identificar a presença do cromossomo Y e excluir os fetos masculinos do tratamento pré-natal com dexametasona.⁽³⁰⁾

Em casos de risco de nascimento de fetos femininos com defeitos na genitália, o protocolo de tratamento pré-natal com glicocorticoide é considerado experimental e só é autorizado em centros de atenção terciários e quaternários que tenham protocolos definidos e aprovados por comitês de ética. O objetivo do tratamento pré-natal é a prevenção da virilização genital do feto. Nessa situação, alguns autores indicam o uso da dexametasona devido a sua capacidade de atravessar a placenta e porque ela não é desativada pela 11 β -OH esteroide desidrogenase placentária e se liga apenas minimamente à globulina de ligação ao cortisol do sangue da mãe. A dexametasona, ao suprimir a secreção fetal de ACTH, diminui a produção elevada de androgênio fetal. O tratamento pode ser interrompido caso o cariótipo revele um feto do sexo masculino ou a análise de DNA revele um feto do sexo feminino não afetado.⁽³¹⁾ Existem poucos estudos avaliando os desfechos a longo prazo do uso pré-natal da dexametasona para evitar a virilização de fetos do sexo feminino. Uma revisão sistemática e metanálise de 2020 incluiu 18 estudos de coorte avaliando o uso de dexametasona em gestações entre 6 e 10 semanas. A metanálise desses estudos mostrou redução da virilização dos fetos femininos tratados com dexametasona no início da gestação. Não houve diferença significativa em relação a desfechos físicos dos recém-nascidos, como peso e altura, bem como a funções cognitivas e alterações comportamentais ou de tempo. Porém, esses resultados devem ser avaliados com cautela devido à natureza observacional dos estudos, com amostras pequenas e qualidade moderada em mais 50% de

les.⁽³⁰⁾ Em relação à segurança materna, pode haver risco de aumento de peso, aparecimento de estrias, edema e distúrbios do sono e do humor. Por outro lado, não foi relatado aumento de risco de hipertensão, diabetes gestacional ou perda fetal.⁽³¹⁾ Vale lembrar que existem estudos relatando defeitos orofaciais em crianças expostas a glicocorticoides durante a gestação.^(32,33) O tratamento com dexametasona também tem sido sugerido nos casos de mulheres que já apresentaram uma criança afetada e estão grávidas do mesmo parceiro. Em centros de referência, a dexametasona seria iniciada para suprimir a produção fetal de androgênios antes do início da organogênese urogenital na nona semana de gestação.^(1,3,30) (Nível de Evidência D) Outra alternativa seria a realização de fertilização *in vitro* com teste genético pré-implantacional para doenças monogênicas e a transferência apenas de embriões não afetados pela doença.⁽³⁰⁾

Considerações finais

Este texto foi elaborado pela Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Febrasgo e visa atualizar e auxiliar ginecologistas, obstetras e médicos da atenção primária no diagnóstico e tratamento da HAC-NC em mulheres.

Referências

- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043-88. doi: 10.1210/jc.2018-01865
- Vilar L. *Endocrinologia clínica.* 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
- Witchel SF. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Steroids.* 2013;78(8):747-50. doi: 10.1016/j.steroids.2013.04.010
- Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update.* 2017;23(5):580-99. doi: 10.1093/humupd/dmx014
- New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4205-14. doi: 10.1210/jc.2006-1645
- Kopacek C, de Castro SM, Prado MJ, da Silva CM, Beltrão LA, Spritzer PM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):22. doi: 10.1186/s12887-016-0772-x
- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics.* 2006;118(2):e488-500. doi: 10.1542/peds.2006-0738
- Mello MP, Bachega TA, Costa-Santos M, Mermejo LM, Castro M. Bases moleculares da hiperplasia adrenal congênita. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(4):457-77. doi: 10.1590/S0004-27302002000400017
- Soardi FC, Penachioni JY, Justo GZ, Bachega TA, Inácio M, Mendonça BB, et al. Novel mutations in CYP11B1 gene leading to 11 beta-hydroxylase deficiency in Brazilian patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3481-5. doi: 10.1210/jc.2008-2521
- Fontenele R, Costa-Santos M, Kater CE. 17alpha-hydroxylase deficiency is an underdiagnosed disease: high frequency of misdiagnoses in a large cohort of Brazilian patients. *Endocr Pract.* 2018;24(2):170-8. doi: 10.4158/EP171987.0R
- Miller WL. Steroid 17alpha-hydroxylase deficiency--not rare everywhere. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):40-2.
- Yau M, Khattab A, Yuen T, New M. Congenital adrenal hyperplasia. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Copas E, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth: MDText.com; 2022 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278953/>
- Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Frizzetti F, Ibañez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(6):1468-74. doi: 10.1067/mob.2000.108020
- Carmina E, Lobo RA. Ovarian suppression reduces clinical and endocrine expression of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Fertil Steril.* 1994;62(4):738-43. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56998-2
- Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1570-8. doi: 10.1210/jc.2008-1582
- Maffazioli GD, Bachega TA, Hayashida SA, Gomes LG, Valassi HP, Marcondes JA, et al. Steroid screening tools differentiating nonclassical congenital adrenal hyperplasia and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):dgaa369. doi: 10.1210/clinem/dgaa369
- Papadakis G, Kandaraki EA, Tseniklidi E, Papalou O, Diamanti-Kandaraki E. Polycystic ovary syndrome and NC-CAH: distinct characteristics and common findings. A systematic review. *Front Endocrinol.* 2019;10:388. doi: 10.3389/fendo.2019.00388
- Sahin Y, Kelestimur F. Medical treatment regimens of hirsutism. *Reprod Biomed Online.* 2004;8(5):538-46. doi: 10.1016/s1472-6483(10)61100-5
- Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233-57. doi: 10.1210/jc.2018-00241
- Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70(3):642-6. doi: 10.1210/jcem-70-3-642
- New MI, Ghizzoni L, Meyer-Bahlburg H, Khattab A, Reichman D, Rosenwaks Z. Fertility in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2019;111(11):13-20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.023
- Trakakis E, Loghis C, Kassanos D. Congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. A genetic disorder of interest to obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(3):177-89. doi: 10.1097/OGX.0b013e318193301b
- Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1182-90. doi: 10.1210/jc.2009-1383
- Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohrer V, Dewailly D, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3451-6. doi: 10.1210/jc.2006-0062
- Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Dev.* 2011;20:96-105. doi: 10.1159/000321228
- Wallenstein L, Zimmermann M, Thomsen Sandberg M, Gezelius A, Nordenström A, Hirvikoski T, et al. Sex-dimorphic effects of prenatal treatment with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3838-46. doi: 10.1210/jc.2016-1543
- Guo X, Zhang Y, Yu Y, Zhang L, Ullah K, Ji M, et al. Getting pregnant with congenital adrenal hyperplasia: assisted reproduction and pregnancy complications. A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2022;13:982953. doi: 10.3389/fendo.2022.982953
- Feldman S, Billaud L, Thalabard JC, Raux-Demay MC, Mowszowicz I, Kuttann F, et al. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(3):635-9. doi: 10.1210/jcem.74.3.1310999
- Finkelstein GP, Chen W, Mehta SP, Fujimura FK, Hanna RM, Van Ryzin C, et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E161-72. doi: 10.1210/jc.2010-0319
- Simpson JL, Rechitsky S. Prenatal genetic testing and treatment for congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2019;111(1):21-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.041
- Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):354-9. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.885
- Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(6):585.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.046
- Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol.* 2004;151 Suppl 3:U49-62. doi: 10.1530/eje.0.151u049

Andrea Prestes Nácúl 

Hospital Fêmina, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil

Ana Carolina Japur Sá Rosa e Silva 

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Daniela Angerame Yela 

Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Sebastião Freitas de Medeiros 

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil

José Maria Soares Júnior 

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Gabriela Pravatta Rezende Antoniassi 

Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Lia Cruz da Costa Damásio 

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil

Técia Maria de Oliveira Maranhão 

Departamento de Tocoginecologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

Gustavo Arantes Rosa Maciel 

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Cristina Laguna Benetti-Pinto 

Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Conflitos de interesse: nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Endócrina da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FebRASGO)

Presidente:

Cristina Laguna Benetti Pinto

Vice-presidente:

Ana Carolina Japur de Sa Rosa e Silva

Secretário:

José Maria Soares Júnior

Membros:

Andrea Prestes Nácúl

Daniela Angerame Yela

Fernando Marcos dos Reis

Gabriela Pravatta Rezende

Gustavo Arantes Rosa Maciel

Gustavo Mafaldo Soares

Laura Olinda Rezende Bregjeiro Costa

Lia Cruz Vaz da Costa Damásio

Maria Candida Pinheiro Baracat Rezende

Sebastião Freitas de Medeiros

Tecia Maria de Oliveira Maranhão

Vinicius Medina Lopes