

## Hiperplasia adrenal congênita: avanços diagnósticos e terapêuticos

Ruane Clemente Costa d'Oliveira<sup>1</sup>, Marcos Vinícius Lima Galindo<sup>1</sup>, Wilson Moraes Amaral Júnior<sup>1</sup>, Hulfshoff Damasceno Gama<sup>1</sup>, Julyana Eulália Pereira Pessoa<sup>2</sup>, Monique Fany de Oliveira Rocha<sup>2</sup>, Anna Beatriz Ramalho Cavalcanti de Andrade<sup>2</sup>, Gabriela da Rocha Tenório Cavalcante<sup>2</sup>, Bruno Oliveira Góes<sup>2</sup>, Larissa Milena Nogarolli Badin<sup>3</sup>, Guilherme Alves Damasceno Texeira Gama<sup>4</sup>, Ana Paula Barbosa Casado<sup>5</sup>, Paulo Vytor Cardoso Nobre<sup>6</sup>.

### ARTIGO ORIGINAL

#### RESUMO

**Introdução:** A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um conjunto de patologia autossômicas recessivas, caracterizadas pelas produções de esteroides no córtex adrenal, frequentemente causada pela deficiência da enzima 21-hidroxilase. **Objetivo:** Avaliar as implicações diagnósticas e terapêuticas da hiperplasia adrenal. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram o diagnóstico e manejo da HAC, publicados entre 2011 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 25 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** A detecção de níveis elevados de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em amostras séricas aleatórias é fundamental no diagnóstico da HAC clássica, assim como o teste de estimulação com corticotrofina é o padrão-ouro para o diagnóstico hormonal, sendo crucial para a distinção da forma não clássica da HAC. O tratamento foca na reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides, com o objetivo de evitar crises adrenais e controlar a produção excessiva de andrógenos. **Considerações:** O diagnóstico precoce da HAC é essencial para o manejo adequado da condição. O tratamento da condição é individualizado, focando na manutenção de um crescimento e desenvolvimento normais, com monitoramento regular dos sinais clínicos e ajuste das doses, no intuito de evitar crises adrenais, bem como os efeitos farmacológicos colaterais.

**Palavras-chave:** hiperplasia adrenal congênita, diagnóstico, tratamento.

## Congenital adrenal hyperplasia: diagnostic and therapeutic advances

### ABSTRACT

**Introduction:** Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a set of autosomal recessive pathology, described by the production of steroids in the adrenal cortex, frequently caused by deficiency of the 21-hydroxylase enzyme. **Objective:** To evaluate the diagnostic and therapeutic implications of adrenal hyperplasia. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the diagnosis and management of CAH, published between 2011 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 25 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** The detection of high levels of 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) in serum samples studied is fundamental in the diagnosis of classic CAH, just as the corticotropin stimulation test is the gold standard for hormonal diagnosis, being crucial for the distinction from the non-classical form of CAH. Treatment focuses on replacing glucocorticoids and mineralocorticoids, with the aim of preventing adrenal crises and controlling excessive androgen production. **Considerations:** Early diagnosis of CAH is essential for adequate management of the condition. Treatment of the condition is individualized, focusing on maintaining normal growth and development, with regular monitoring of clinical signs and adjustment of doses, with no intention of avoiding adrenal crises, as well as pharmacological side effects.

**Keywords:** congenital adrenal hyperplasia, diagnosis, treatment.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. <sup>2</sup>Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda. <sup>3</sup>Graduada de Medicina pela Pontifícia Universidad Católica da Argentina. <sup>4</sup>Acadêmico de Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas Garanhuns. <sup>5</sup>Acadêmico de Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão. <sup>6</sup>Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 30 de Abril e publicado em 20 de Junho de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p1455-1468>

**Autor correspondente:** Ruane Clemente Costa d'Oliveira (clementeruane@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é um conjunto de patologia autossômicas recessivas, caracterizadas pelas produções de esteroides no córtex adrenal, frequentemente causada pela deficiência da enzima 21-hidroxilase, devido às mutações no gene CYP21A2. Adicionalmente, há outras causas de HAC, incluindo deficiências de: 11 $\beta$ -hidroxilase, 3 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase, 17 $\alpha$ -hidroxilase / 17–20 liase, proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR), entre outras alterações (Merke *et al.*, 2020). A deficiência de 21-hidroxilase promove diversas desregulações hormonais, incluindo diminuição das concentrações de cortisol e aldosterona e elevação de andrógenos. A forma clássica da HAC é parte dos programas de triagem neonatal, cerca de 75% dos indivíduos com essa forma clássica manifestam atividade enzimática da 21-hidroxilase gravemente reduzida ou ausente, tendo risco de uma crise adrenal grave com perda de sal em recém nascidos (RN) se não tratados rapidamente, sendo classificada como forma perdedora de sal. Os outros 25% dos pacientes clássicos possuem mutações no CYP21A2 que resultam em uma atividade residual de 21-hidroxilase de 1 a 5%, sintetizando pequenas concentrações de aldosterona, atenuando os riscos de uma crise de perda de sal no período neonatal, sendo classificados como subtipo clássico de virilização simples. Já a forma não clássica (leve) pode não apresentar manifestações clínicas. Embora tenham sido descritos historicamente genótipos e fenótipos clássicos e não clássicos, há um espectro de severidade do quadro e variações fenotípicas significativas. Comumente, mutações com menor atividade residual da 21-hidroxilase (<1%) apresentam boa correlação genótipo-fenótipo, enquanto genótipos intermediários e menos afetados demonstram maior variabilidade fenotípica (Claahsen-van *et al.*, 2022).

O córtex da glândula adrenal apresenta deficiência da enzima 21-hidroxilase leva à redução da síntese de cortisol e aldosterona. A diminuição da concentração de cortisol promove a diminuição do feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, promovendo uma hiperestimulação e uma elevação na liberação de corticotrofina. A presença elevada do composto, em conjunto com acúmulo de esteroides não processados antecessores ao bloqueio da enzima 21-hidroxilase, promove uma maior síntese androgênica pelas glândulas adrenais. Na forma clássica, a excessiva produção de andrógeno adrenal durante o período pré-natal causa virilização dos órgãos genitais externos em indivíduos 46, XX, e a deficiência de 21-hidroxilase é a principal causa de genitália ambígua em RN. A exposição aos

altos níveis do no primeiro trimestre resulta na fusão de diferentes graus dos lábios genitais e aumento do clítoris. Contudo, ressalta-se que útero, ovários e trompas de falópio permanecem sem alterações. A terapêutica para a HAC clássica consiste na administração de glicocorticoides ao longo da vida, e frequentemente suplementação de mineralocorticoides, enquanto o controle eficaz da produção de andrógenos adrenais frequentemente requer doses supra-fisiológicas de glicocorticoides, assim como lidar com os contextos psicossociais gerais, como o estigma relacionado virilização, infertilidade e outras comorbidades advindas da HAC (Speiser *et al.*, Lin-Su *et al.*, 2018; Melin *et al.*, Ng *et al.*, 2020).

## **METODOLOGIA**

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares, escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2011 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a abordagem o diagnóstico e tratamento. Os critérios de exclusão foram aplicados para excluir estudos divergentes aos objetivos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido.

A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “congenital adrenal hyperplasia”, “diagnosis” e “treatment”. Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND" para ampliar a sensibilidade da busca. A fase inicial de busca objetivou a identificação dos trabalhos, eliminando as duplicidades, com posterior análise minuciosa de títulos e resumos, a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Em última instância, a leitura completa dos artigos selecionados resultou na inclusão de 25 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

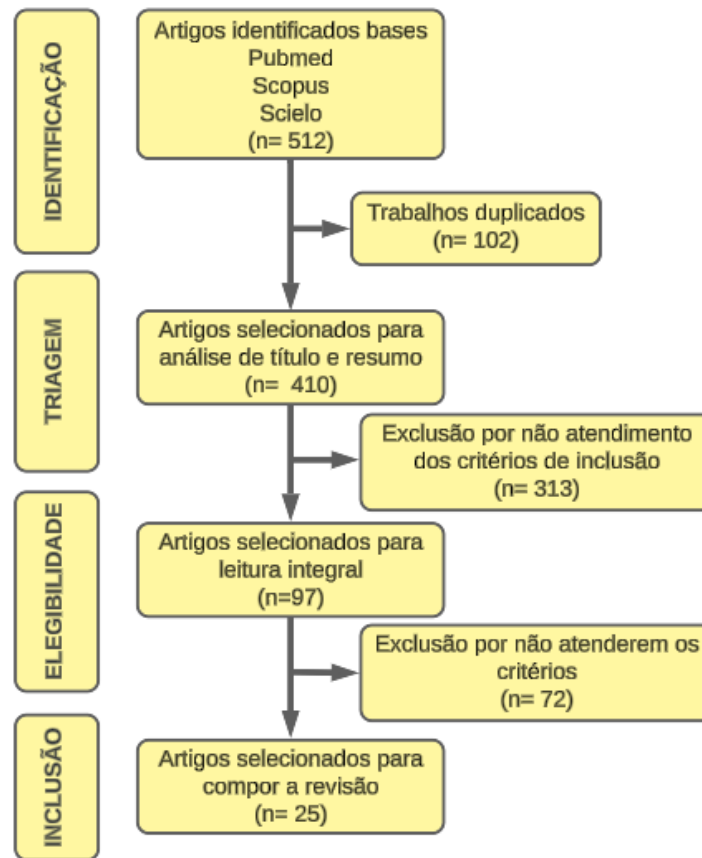


Figura 1: Fluxograma representando a metodologia científica utilizada (elaboração do autor)

## RESULTADOS

O possível diagnóstico de HAC deve ser considerado em recém-nascidos com características genitais atípicas. É crucial identificar a condição o mais precoce possível para iniciar o tratamento. Anteriormente, os exames laboratoriais avaliavam a quantidade de hormônios adrenais ou seus metabólitos na urina, como os 17-cetosteroides. Entretanto, coletar urina durante 24 horas é desafiador, especialmente em bebês. Por isso, atualmente são utilizados imunoenaios para verificar os níveis séricos de esteroides adrenais. Além disso, uma coleta urinária não invasiva nos primeiros dias de vida para avaliar os metabólitos e a concentração precursor/produto pode ser feita concomitantemente. A abordagem pode ser utilizada de maneira independente ou em combinação com exames de sangue para ampliar a precisão e confiança no diagnóstico, distinguindo diferentes formas enzimáticas da doença (Dondorp *et al.*, 2019; Kulle *et al.*, 2017; New *et al.*, 2014).

Adicionalmente, a avaliação diagnóstica também pode ser estimada por meio de uma análise hormonal. Em uma amostra sérica coletada aleatoriamente, a presença de uma alta

concentração de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), que é o precursor da enzima defeituosa, indica o diagnóstico de 21OHD clássica. Tais testes formam a estrutura do programa de triagem neonatal, responsável na identificação de pacientes com a forma clássica da doença que estão em risco de uma crise adrenal. A simplicidade do exame e a praticidade de envio das amostras em papel microfiltro ajudaram na implementação de programas de triagem neonatal para HAC em diversos países ao redor do mundo. No entanto, é comum a obtenção de resultados falsos positivos em recém nascidos prematuros. Por isso, muitos programas de triagem têm diretrizes apropriadas com base no peso e idade gestacional. A parcela majoritária dos programas de triagem utiliza apenas um exame inicial, sem fazer novos testes de concentração questionáveis de 17-OHP. No intuito de aumentar a eficiência, alguns programas realizam um segundo teste com a mesma amostra para reavaliar os casos duvidosos identificados no primeiro teste. Os métodos de imunoensaio atuais usados nos programas de triagem neonatal tendem a gerar múltiplos resultados falsos positivos. Para reduzir essa alta taxa de falsos positivos, a espectrometria de massa com cromatografia líquida foi sugerida como um segundo método de análise para casos positivos (Greco *et al.*, 2020; Pijnenburg-Kleizen *et al.*, 2016).

O método mais confiável para diagnóstico hormonal é o exame de estimulação com corticotrofina, que consiste na administração de 250 µg de cosintropina por via intravenosa, seguido da medição dos níveis de 17-OHP e  $\Delta$ 4-androstenediona no começo e após 60 minutos. É crucial ressaltar que esse teste não deve ser efetuado nas primeiras 24 horas de vida, visto que as amostras nesse período costumam apresentar valores elevados em todos os RN, podendo levar a resultados falsos positivos. O exame é geralmente efetuado entre 48 e 72 horas após o nascimento com suspeita de HAC clássica, e o manejo com glicocorticoides é iniciado enquanto se aguardam os resultados. Em bebês em estado hemodinâmico instável e suspeitos de crise adrenal, a realização dos testes de estimulação pode atrasar o tratamento urgente. O teste de estimulação com corticotrofina é fundamental para diagnosticar a forma não clássica da HAC, já que os níveis de 17-OHP pela manhã podem não ser suficientemente elevados para um diagnóstico com precisão (Falhammar *et al.*, 2015; Turcu *et al.*, 2020).

Os avanços na identificação do gene CYP21A2 fizeram com que o uso do DNA fetal para estudos genéticos de HAC 21OHD se tornasse o método diagnóstico fetal mais apropriado. Entre os métodos atuais para diagnosticar o HAC de forma pré-natal, a amostragem de

vilosidades coriônicas com genotipagem molecular se destaca em relação à amniocentese, já que o exame é efetuado entre a 9<sup>a</sup> e a 11<sup>a</sup> semana gestacional, enquanto a amniocentese ocorre comumente no segundo trimestre de gestação. O diagnóstico pré-natal é preponderante para decidir se o feto em risco de HAC deve receber tratamento com dexametasona durante a gestação, com o intuito de evitar a virilização dos genitais. Contudo, a amniocentese pode ser usada como alternativa confiável quando a amostragem de vilosidades coriônicas não estiver disponível. Nesse cenário, o líquido sobrenadante é utilizado para análise hormonal e as células são cultivadas para obter o genótipo por meio de análise de DNA. A análise hormonal do líquido sobrenadante consegue distinguir entre fetos afetados e não afetados apenas em casos de HAC na forma perdedora de sal. No entanto, há algumas armadilhas em uma porcentagem de indivíduos submetidos ao diagnóstico pré-natal por meio da análise genética, como mutações indetectadas, perdas de alelos ou contaminação do DNA materno. Os exames genéticos disponíveis, utilizando PCR para detecção de mutações recorrentes, possivelmente não identificam as mutações raras e, por isso, o teste de estimulação com ACTH é essencial para a avaliação do quadro. A utilização de marcadores de satélite possibilita a melhora da precisão analítica genética (Gaudi *et al.*, Nordenström *et al.*, 2019).

O tratamento padrão da HAC clássica busca repor os glicocorticóides e, em alguns casos, os mineralocorticóides para profilaxia de crises adrenais, além de atenuar o excesso de corticotropina, que atua na produção de andrógenos pelas glândulas adrenais. Os objetivos terapêuticos visam assegurar um desenvolvimento ideal, bem como a maturação sexual adequada até a adolescência, evitando virilização, crises adrenais e outras complicações comuns no quadro. Contudo, a reposição de glicocorticóides na patologia apresenta alguns desafios relevantes. Primeiramente, apesar da tentativa de regular cortisólica, as terapias atuais não apresentam capacidade integral de mimetizar o ritmo circadiano do composto e tampouco conseguem simular a resposta ao estresse. Nesse sentido, os aspectos característicos únicas da produção fisiológica de cortisol só poderiam ser replicadas de forma mais fidedigna por meio de uma bomba de infusão, mas esta opção não é prática, nem acessível, e, portanto, não é rotineiramente utilizada. Além disso, no intuito de restabelecer o feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise, controlando assim a produção excessiva de andrógenos adrenais. A regularização das concentrações de ACTH na HAC exige doses acima

do normal de glicocorticóides, em comparação com as doses de reposição utilizadas em outros quadros de insuficiência adrenal. Logo, o manejo da HAC clássica enfrenta o desafio constante de evitar a superdosagem, que pode levar a diversos efeitos prejudiciais ao crescimento, saúde metabólica, cardiovascular, óssea, bem como o subtratamento, que aumenta o risco de crises, virilização e, aceleração do amadurecimento esquelético na população pediátrica, resultando em uma estatura adulta reduzida. Além disso, salienta-se que a superdosagem quanto a subdosagem também impactam a função reprodutiva (Speiser *et al.*, Lin-Su *et al.*, 2018).

Na população pediátrica, visto as características de crescimento, o glicocorticoide mais indicado é o cortisol sintético, a hidrocortisona (HC), devido à sua menor meia-vida no organismo, o que reduz a ocorrência de efeitos colaterais comuns em glicocorticoides com maior potência e com ação prolongada, como a inibição do crescimento. A dosagem recomendada de HC deve ser dividida em 3 a 4 doses, sendo considerada uma dose acima do normal, mas que muitos pacientes respondem bem em relação à redução da produção de andrógenos pelas glândulas adrenais. Apesar que alguns dados sugeriram que 4 doses diárias sejam mais eficazes, pode não ser viável para todos os pacientes ou seus familiares. Ainda não há conclusões definitivas sobre a melhor forma de administrar a dose, se pela manhã ou à noite (Melin *et al.*, Ng *et al.*, 2020).

Durante o intervalo neonatal, alguns profissionais de saúde extrapolam a quantidade sugerida de glicocorticoides para diminuir rapidamente os altos níveis de andrógenos. Caso essa abordagem seja adotada, é crucial realizar um monitoramento com maior frequência para atenuar gradualmente a dose quando as concentrações ideais de esteroides forem atingidas, a fim de evitar efeitos colaterais decorrentes de altas doses de glicocorticoides. Os recém-nascidos apresentam baixa sensibilidade aos andrógenos e a total supressão dos andrógenos adrenais não deve ser o principal objetivo no primeiro ano (Pijnenburg-Kleizen *et al.*, 2019; Barillas *et al.*, 2018; Neumann *et al.*, 2017).

A reposição de mineralocorticóides é realizada com o medicamento fludrocortisona. A concentração deficitária de aldosterona, seja ela subclínica ou evidente, é comumente vista em todos os casos de HAC clássica. Por isso, a fludrocortisona é prescrita para todos os RN diagnosticados com HAC clássica nos testes de triagem neonatal, ainda que ainda não apresentem hiponatremia. O manejo requer acompanhamento constante dos níveis de



eletrólitos, da renina plasmática e da pressão arterial, além da redução gradual da dosagem de fludrocortisona para prevenção do surgimento de hipertensão causada pelo excesso de medicamento. Devido à baixa concentração de sódio no leite materno e fórmulas infantis, além das características fisiológicas dos recém-nascidos, como a menor taxa de filtração glomerular, a imaturidade dos túbulos renais, é comum a necessidade de suplementação de cloreto de sódio para manutenção do equilíbrio de eletrólitos. Contudo, em indivíduos que recebem doses elevadas de fludrocortisona, a adição de NaCl pode não ser essencial (Bonfig *et al.*, 2018).

Ademais, crianças menores de três anos devem ser acompanhadas em um intervalo de três meses, enquanto pacientes mais velhos devem ser acompanhados em um intervalo de cada 4 a 6 meses ou com maior frequência em caso de mudança na dose. Como crianças pré-púberes geralmente têm níveis baixos de esteroides sexuais circulantes, é essencial garantir a supressão androgênica ideal para alcançar um crescimento e puberdade normais. As necessidades de dosagem de HC podem apresentar variações, dependendo das diferenças absorptivas e de meia-vida do medicamento. O uso de glicocorticoides de ação prolongada deve ser evitado em crianças em fase de crescimento, exceto em breves períodos, quando necessário para restabelecimento do controle hormonal, ou se o HC não estiver disponível (Hindmarsh *et al.*, 2015).

A adolescência costuma estar ligada a uma regulação hormonal complicada, já que a metabolização do HC pode ser afetada pelo aumento da eliminação devido à redução da atividade da 11 $\beta$ -HSD1. Por isso, é preciso utilizar doses mais altas de glicocorticoides durante a adolescência. No entanto, a altura final de pacientes com HAC está relacionada de forma negativa com a quantidade de glicocorticoide aplicada no início da adolescência. Portanto, a terapia deve ser mantida com a menor dose possível para alcançar os objetivos terapêuticos, priorizando o ganho de altura em vez de níveis específicos de esteroides. A administração contínua de glicocorticoides e mineralocorticoides durante a transição da adolescência para a idade adulta é essencial para prevenção do aumento de complicações e mortes, especialmente por crises adrenais. No sexo feminino, a obesidade e o hiperandrogenismo comumente contribuem para irregularidades menstruais e hirsutismo. No sexo masculino é crucial a realização de uma ultrassonografia testicular (Bachelot *et al.*, 2018; Gleeson *et al.*, 2013).

A intervenção terapêutica na população adulta tem como objetivo a reposição do cortisol e da aldosterona deficitárias, além de aprimorar a alta concentração androgênica adrenal. A reposição hormonal ideal deveria possibilitar uma qualidade de vida normal e expectativa de vida. No entanto, nem sempre esse objetivo é atingido, e os adultos com a patologia clássica enfrentam diversas comorbidades ligadas ao quadro, além de terem uma significativa redução na qualidade de vida. Salienta-se que a escolha da preparação de glicocorticoides para o tratamento é feita com base na experiência de cada profissional e nas singularidades de cada paciente, sendo que as doses devem ser as menores possíveis para a prevenção de crises adrenais e regular os níveis androgênicos. Nesse contexto, a hidrocortisona está relacionada com resultados melhores na densidade mineral óssea e melhores resultados metabólicos e cardiovasculares do que a dexametasona em ambos os sexos; a prednisolona e a prednisona têm perfil de efeitos adversos medianos entre a hidrocortisona e a dexametasona (Reisch *et al.*, Whittle *et al.*, 2019; Paizoni *et al.*, 2020).

Na forma não clássica da HAC, a atividade residual das enzimas CYP21A2 é estimada entre 20% e 50%, resultando em um quadro clínico comumente mais brando, porém é evidenciado elevada variabilidade (Dörr *et al.*, 2020). As decisões referentes ao início do tratamento devem ser personalizadas, com monitoramento periódico, principalmente na população pediátrica, sendo acompanhadas de forma regular para verificar altura, peso, sinais de excesso de andrógenos, progresso da puberdade e idade óssea. Os principais objetivos terapêuticos em crianças incluem a manutenção de um crescimento normal e um desenvolvimento puberal adequado, além de reduzir os riscos colaterais associados à terapia; quando se faz necessário o tratamento com glicocorticoides, a hidrocortisona é a opção preferencial, sem a necessidade de suplementação com fludrocortisona como na HAC clássica (Pijnenburg-Kleizen *et al.*, 2012).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O diagnóstico precoce da hiperplasia adrenal congênita (HAC) em recém-nascidos com genitália atípica é essencial para o manejo adequado da condição. A detecção de níveis elevados de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em amostras séricas aleatórias é fundamental no diagnóstico da HAC clássica, formando a base dos programas de triagem neonatal que identificam recém-nascidos em risco de crises adrenais. O teste de estimulação com corticotrofina é o padrão-ouro para o diagnóstico hormonal, sendo crucial para a distinção da

forma não clássica da HAC. Este teste, realizado entre 48 e 72 horas após o nascimento, permite um diagnóstico preciso enquanto o tratamento com glicocorticoides é iniciado.

O tratamento da HAC clássica foca na reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides, com o objetivo de evitar crises adrenais e controlar a produção excessiva de andrógenos. A hidrocortisona é preferida na pediatria devido à sua meia-vida curta, reduzindo os efeitos colaterais. A fludrocortisona é necessária para todos os pacientes com deficiência de aldosterona, com monitoramento constante dos eletrólitos e da renina plasmática. Na forma não clássica da HAC, o tratamento é individualizado, focando na manutenção de um crescimento e desenvolvimento normais, com monitoramento regular dos sinais clínicos e ajuste das doses de hidrocortisona conforme necessário.

## REFERÊNCIAS

BACHELOT, A. **Transition of care from childhood to adulthood: congenital adrenal hyperplasia.** *Endocr Dev.*, v. 33, p. 17-33, 2018.

BARILLAS, J. E. et al. **Iatrogenic Cushing syndrome in a child with congenital adrenal hyperplasia: erroneous compounding of hydrocortisone.** *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 103, n. 1, p. 7-11, 2018.

BONFIG, W. et al. **Sodium chloride supplementation is not routinely performed in the majority of German and Austrian infants with classic salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and has no effect on linear growth and hydrocortisone or fludrocortisone dose.** *Horm Res Paediatr.*, v. 89, n. 1, p. 7-12, 2018.

DONDOURP, W.; DE WERT, G. **Refining the ethics of preimplantation genetic diagnosis: a plea for contextualized proportionality.** *Bioethics.*, v. 33, n. 2, p. 294-301, 2019.

DÖRR, H. G. et al. **Genotype-phenotype correlations in children and adolescents with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.** *Mol Cell Pediatr.*, v. 7, n. 1, p. 8, 2020.

FALHAMMAR, H.; WEDELL, A.; NORDENSTRÖM, A. **Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency.** *Endocrine.*, v. 50, n. 2, p. 306-314, 2015.



GAUDL, A.; KRATZSCH, J.; CEGLAREK, U. **Advancement in steroid hormone analysis by LC-MS/MS in clinical routine diagnostics - a three year recap from serum cortisol to dried blood 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone.** *J Steroid Biochem Mol Biol.*, v. 192, p. 105389, 2019.

GLEESON, H. et al. **The challenge of delivering endocrine care and successful transition to adult services in adolescents with congenital adrenal hyperplasia: experience in a single centre over 18 years.** *Clin Endocrinol (Oxf).*, v. 78, n. 1, p. 23-28, 2013.

GRECSÓ, N. et al. **Storage stability of five steroids and in dried blood spots for newborn screening and retrospective diagnosis of congenital adrenal hyperplasia.** *PLoS One.*, v. 15, n. 5, p. e0233724, 2020.

HINDMARSH, P. C.; CHARMANDARI, E. **Variation in absorption and half-life of hydrocortisone influence plasma cortisol concentrations.** *Clin Endocrinol (Oxf).*, v. 82, n. 4, p. 557-561, 2015.

KULLE, A. et al.; EU COST Action. **Steroid hormone analysis in diagnosis and treatment of DSD: position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'.** *Eur J Endocrinol.*, v. 176, n. 5, p. P1-P9, 2017.

LIN-SU, K. et al. **Final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia treated with growth hormone.** *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 96, n. 6, p. 1710-1717, 2011.

MELIN, J. et al. **Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of hydrocortisone therapy in pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia.** *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 105, n. 3, p. e1729-e1740, 2020.

NEUMANN, U. et al. **Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children.** *Eur J Endocrinol.*, v. 177, n. 2, p. 239-242, 2017.

NEW, M. I. et al. **Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma.** *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 99, n. 6, p. E1022-E1030, 2014.

NG, S. M.; STEPIEN, K. M.; KRISHAN, A. **Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia.** *Cochrane Database Syst Rev.*, v. 3, CD012517, 2020.



NORDENSTRÖM, A.; FALHAMMAR, H. **MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency.** *Eur J Endocrinol.*, v. 180, n. 3, p. R127-R145, 2019.

PAIZONI, L. et al. **Effect of androgen excess and glucocorticoid exposure on metabolic risk profiles in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.** *J Steroid Biochem Mol Biol.*, v. 197, n. 8, p. 105540, 2020.

PIJNENBURG-KLEIZEN, K. J. et al. **A delayed diagnosis of salt-wasting congenital adrenal hyperplasia.** *Clin Endocrinol (Oxf).*, v. 85, n. 3, p. 497-499, 2016.

PIJNENBURG-KLEIZEN, K. J. et al. **Absence of clinically relevant growth acceleration in untreated children with non-classical congenital adrenal hyperplasia.** *Horm Res Paediatr.*, v. 77, n. 3, p. 164-169, 2012.

PIJNENBURG-KLEIZEN, K. J. et al. **Long-term follow-up of children with classic congenital adrenal hyperplasia: suggestions for age dependent treatment in childhood and puberty.** *J Pediatr Endocrinol Metab.*, v. 32, n. 10, p. 1055-1063, 2019.

REISCH, N. **Review of health problems in adult patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.** *Exp Clin Endocrinol Diabetes.*, v. 127, n. 2-3, p. 171-177, 2019.

SPEISER, P. W. et al. **Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.** *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 103, n. 11, p. 4043-4088, 2018.

TURCU, A. F. et al. **Androgen excess and diagnostic steroid biomarkers for nonclassic 21-hydroxylase deficiency without cosyntropin stimulation.** *Eur J Endocrinol.*, v. 183, n. 1, p. 63-71, 2020.

WHITTLE, E.; FALHAMMAR, H. **Glucocorticoid regimens in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis.** *J Endocr Soc.*, v. 3, n. 6, p. 1227-1245, 2019.