

# HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA - FORMA CLÁSSICA NÃO PERDEDORA DE SAL (VIRILIZANTE SIMPLES)

---

**Lara Cardoso Costa**

**Lucas Gabriel Leonardi**

**Gabriel Marangoni Ribeiro Ferreira**

**Ivana Araújo**

## INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita é um déficit hereditário na síntese de cortisol, o que está relacionado, na maioria dos casos, a uma mutação no gene CYP21A2, responsável pela expressão da enzima 21-hidroxilase. Esse transtorno, que pode se manifestar clinicamente desde o período neonatal, pode ser classificado, com base na intensidade da diminuição da atividade enzimática, em forma clássica (na qual ela é ausente ou severamente reduzida) e forma não clássica (na qual ocorre uma redução menos intensa) (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

A forma clássica pode ser ainda subdividida em perdedora de sal (na qual a atividade enzimática é ausente ou insignificante, o que leva a um déficit

na síntese tanto de cortisol quanto de aldosterona, provocando um desequilíbrio hidroeletrólítico severo, que pode evoluir para hiponatremia, hipercalemia, acidose e choque) e não perdedora de sal, também denominada virilizante simples (na qual a atividade enzimática também é muito reduzida, mas sem alterações importantes na síntese de aldosterona, de modo que suas manifestações clínicas se concentram no déficit da síntese de cortisol e sua repercussão em outras cascatas bioquímicas) (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022). Este capítulo se destina à discussão sobre a forma virilizante simples.

O déficit na expressão de 21-hidroxilase perverte o mecanismo de feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a uma superprodução de substâncias precursoras do cortisol, metabolizadas então por vias alternativas que culminam na síntese excessiva de andrógenos adrenais e levam ao hiperandrogenismo. Esse quadro pode causar, em mulheres: baixa estatura, alopecia, hirsutismo, dismenorria,

anovulação, síndrome dos ovários policísticos (SOP) secundária, anormalidades genitais e masculinização social e psicossocial. Já em homens, pode causar: baixa estatura, alopecia, diminuição da testosterona (por feedback negativo das gonadotrofinas supressoras de androstenediona), produção reduzida de espermatozóides e tumor de restos adrenais testiculares (TART) (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2021).

O aparecimento de manifestações clínicas logo após o nascimento, sobretudo na hiperplasia adrenal congênita clássica, faz com que o diagnóstico seja realizado rapidamente na maior parte dos casos, a partir da triagem neonatal de 21-hidroxilase, sendo também indicada a avaliação dos níveis de cortisol e do eixo renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Após o diagnóstico bioquímico, podem ser realizados testes genéticos para avaliar a existência de mutações no gene CYP21A2 (CERA *et al.*, 2022).

O prognóstico da maioria dos pacientes é bom, desde que o tratamento seja iniciado prontamente, que consiste na reposição hormonal de cortisol com anti-inflamatórios glicocorticóides, como prednisona, prednisolona, metilprednisolona e hidrocortisona, sendo esta última associada a melhores resultados no longo prazo (WHITTLE; FALHAMMAR, 2019). Nas seções seguintes, cada um desses aspectos da doença será abordado mais profundamente.

## BASES GENÉTICAS

O gene CYP21A2 expressa a 21-hidroxilase, uma enzima do citocromo P450 de 495 aminoácidos. Mutações de CYP21A2 correspondem a mais de 90% dos casos de hiperplasia adrenal congênita. Ele está localizado no braço curto do cromossomo 6 (banda 6p21.3), na região do antígeno leucocitário humano (HLA) classe III, distando cerca de 30 kb do pseudogene CYP21A1, com o qual compartilha uma homologia de sequência de 98%, mas que é incapaz de expressar uma proteína funcional por conta de cerca de 10 mutações deletérias. Ambos os genes são organizados em tandem com os genes C4A e C4B, responsáveis pela expressão do fator C4 do sistema complemento, sendo essa unidade C4/CYP21 flanqueada pelos genes STK19 no lado telomérico e TNXB no lado centromérico, formando o chamado módulo RCCX (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017).

O alto grau de homologia entre CYP21A2 e CYP21A1 permite eventos de recombinação intergênica que resultam na transferência de sequências deletérias do pseudogene para o gene ativo, o que corresponde à aproximadamente 70% das mutações da 21-hidroxilase causadoras de doenças. Dentre as mutações conhecidas relacionadas à recombinação entre esses genes, as mais comuns são: p.P30L, IVS2-13A/C>G, deleção de 8bp, p.I172N, cluster de exon 6 (p.I236N, p.V237E e p.M239K), p.V281L, p.Leu307fs, p.Q318X, p.R356W e p.P453S. Cerca de 30% das demais doenças relacionadas a mutações de CYP21A2 são decorrentes de genes quiméricos CYP21A1/CYP21A2, geralmente originados por desalinhamentos durante a meiose. Há 9 variações quiméricas conhecidas do gene CYP21A1/CYP21A2, nomeadas como CH-1 a CH-9 (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017).

As diferentes mutações de CYP21A2 afetam a atividade da 21-hidroxilase em diferentes níveis de gravidade, de modo que é possível estabelecer certa correlação entre genótipo e fenótipo. Essas mutações podem ser classificadas em 4 grupos: 0 (no qual a atividade enzimática está totalmente abolida, característica da forma perdedora de sal, associado às mutações: deleção de 30 kb, deleção de 8 pb, cluster de exon 6, p.Q318X, p.R356W e p.Leu307fs), A (no qual a atividade enzimática é inferior a 1%, também característica da forma perdedora de sal, associado à mutação IVS2-13A/C>G), B (no qual a atividade enzimática é de 1 a 2%, característica da forma virilizante simples, associado às mutações: p.I172N e p.I77T) e C (no qual a atividade enzimática é de 20 a 60%, característica das formas não clássicas, associado às mutações: p.V281L, p.R339H, p.P453S e p.P30L) (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017).

No Brasil, as mutações mais frequentes são: p.V281L (26,6%) e IVS2-13A/C>G (21,1%). A mutação p.I172N, uma das associadas à forma virilizante simples, possui uma frequência de 7,5%. Mutações em outros genes também são capazes de provocar a hiperplasia adrenal congênita, embora com frequência reduzida. O gene CYP11B1 (responsável pela expressão de 11 $\beta$ -hidroxilase), localizado na banda 8q24.3, está associado de 5 a 8% dos casos da doença. O gene CYP17A1 (responsável pela expressão de 17 $\alpha$ -hidroxilase), localizado na banda 10q24.32, está associado de 1% dos casos da doença. Há ainda outras formas mais raras, com frequência desconhecida (HANNAH-SHMOUNI; CHEN; MERKE, 2017).

## FISIOPATOLOGIA

A hiperplasia adrenal congênita é uma patologia que apresenta um déficit hereditário na síntese do cortisol, normalmente sendo causada pela falta da enzima 21-hidroxilase devido à mutação no gene CYP21A2. Então, com a diminuição da síntese do cortisol haverá algumas complicações como a perda da inibição do feedback negativo do cortisol, aumento do hormônio liberador de corticotrofina hipotalâmico (CRH) e aumento da secreção do hormônio adrenocorticotrófico pituitário (ACTH). Além disso, a diminuição da atividade da enzima 21-hidroxilase irá aumentar as concentrações de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) e progesterona (WITCHEL, 2017).

Primeiramente, é necessário entender como é a síntese do colesterol sem nenhuma alteração, ela começa com a enzima CYP11A1 convertendo colesterol em pregnenolona com o auxílio da proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR) que atua no influxo de colesterol. Assim que o colesterol se torna pregnenolona, esta pode seguir dois caminhos, um que acontece na zona glomerulosa e outro na zona fasciculada. Na zona glomerulosa, a pregnenolona convertida em progesterona pela 3 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 codificada por HSD3B2, enquanto na zona fasciculada ela é convertida em 17-hidroxipregnenolona pela enzima 17 $\alpha$ -hidroxilase codificada pela CYP17A1 (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

Na zona glomerulosa, a progesterona é convertida em desoxicorticosterona pela 21-hidroxilase codificada pela CYP21A2, após isso a desoxicorticosterona se torna aldosterona pela ação da aldosterona sintase codificada pela CYP11B2. Na zona fasciculada, a 17-hidroxipregnenolona é convertida por duas enzimas que levam para vias diferentes, a  $3\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 que converte em 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) e a 17 $\alpha$ -hidroxilase em dehidroepiandrosterona (DHEA). Continuando a formação do cortisol, o 17-OHP é transformado em cortisol pela 11 $\beta$ -hidroxilase (WITCHEL, 2017).

Então, como já dito anteriormente, a pessoa com hiperplasia adrenal congênita apresentará uma mutação no gene CYP21A2 que codifica a enzima 21-hidroxilase, havendo uma diminuição da atividade dessa enzima. A forma virilizante ou clássica não perdedora de sal tem menor ação dessa enzima, mas tem quantidade suficiente para produzir aldosterona, que a forma clássica perdedora de sal ou não virilizante não tem, e continua sem produzir cortisol. Sendo assim, as principais manifestações clínicas estão relacionadas com as concentrações elevadas dos substratos próximos à enzima, progesterona e o 17-OHP, outro fator é o aumento do fluxo pela via alternativa ou backdoor que está relacionado com o excesso de andrógeno (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

Na via alternativa, a progesterona ou o 17-OHP são reduzidos para 5 $\alpha$ -hidroprogesterona e novamente é reduzido se tornando alopregnanolona, após se tornar alopregnanolona a CYP17A1 vai convertê-lo em hidroxi alopregnanolona e então em androsterona que é um metabólito inativo da androstenediona e da testosterona. Além disso, os andrógenos também são gerados pela via clássica por meio da conversação de 17-OHP em androstenediona (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

## SINTOMAS

A deficiência da enzima 21-hidroxilase interfere na síntese normal de glicocorticoides e mineralocorticoides, resultando no acúmulo de precursores hormonais que são desviados para a via dos andrógenos, causando manifestações clínicas distintas em meninos e meninas. Os sintomas podem variar em intensidade, dependendo do grau de deficiência enzimática e do nível de exposição aos andrógenos durante o desenvolvimento fetal (BARRA; SILVA, 2022).

Em recém-nascidos do sexo feminino, os sinais mais característicos da HAC clássica virilizante simples incluem a presença de genitália ambígua, frequentemente identificada no exame físico logo após o nascimento. A virilização varia em grau, indo desde clitoromegalia discreta até a fusão quase completa dos grandes lábios, resultando em um aspecto escrotal. O único orifício perineal, comum nesses casos, pode refletir a fusão entre a uretra e a vagina, formando um seio urogenital. Apesar dessas alterações externas, a genitália interna feminina, composta pelo útero, trompas de falópio e vagina superior, desenvolve-se normalmente, já que as estruturas de Müller não são impactadas pela produção excessiva de andrógenos. Em alguns casos, o diagnóstico de ambiguidade genital pode ser antecipado por achados suspeitos em ultrassonografias realizadas no período pré-natal (WITCHEL, 2017).

Em bebês do sexo masculino, a HAC clássica virilizante simples geralmente não apresenta alterações na genitália externa, o que dificulta a identificação precoce da condição. Esses recém-nascidos apresentam genitália externa normal, sem ambiguidade, e podem parecer saudáveis no período neonatal imediato. Contudo, sinais clínicos relacionados ao excesso de andrógenos podem surgir mais tarde, como o crescimento acelerado, aumento do tamanho do pênis e o desenvolvimento de características sexuais secundárias antes da idade adequada. Ainda que os testículos permaneçam de tamanho pré-púbere, o aumento do falo é um indicativo do desbalanço hormonal (WITCHEL, 2017).

Em ambos os sexos, o excesso de andrógenos no período pós-natal pode levar a características como pubarca prematura, que se manifesta com o surgimento precoce de pelos pubianos, axilares e odor apócrino. Outros sinais incluem aceleração do crescimento linear, maturação esquelética avançada e baixa estatura final na vida adulta, causada pela fusão precoce das epífises ósseas. Em meninas, a progressão da clitoromegalia pode ser observada, enquanto nos meninos o aumento fálico pode se tornar evidente, acompanhado por sinais adicionais de puberdade precoce (WITCHEL, 2017).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pré-natal é possível quando ambos os pais possuem mutações no gene CYP21A2, geralmente identificado após um filho com a condição (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022). Métodos invasivos, como análise de hormônios no líquido amniótico ou amostragem de vilosidades coriônicas, são utilizados, mas devem ser realizados apenas se os resultados influenciarem no manejo ou tratamento (SALOMON *et al.*, 2019). A amostragem de vilosidades coriônicas, disponível a partir da 10<sup>a</sup> semana gestacional, permite acesso mais precoce ao DNA fetal em comparação à amniocentese, realizada entre as semanas 12-14, ambos os procedimentos têm um pequeno risco de perda fetal (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

O DNA fetal livre pode ser isolado do plasma materno e desaparece após o parto, evitando interferências em gestações subsequentes, a tipagem sexual fetal por PCR pode ser realizada entre as semanas 6-9, auxiliando no uso direcionado de Dex para evitar tratar fetos masculinos desnecessariamente (DONDORP; DE WERT, 2019). Embora a identificação de mutações no gene CYP21A2 por sequenciamento de DNA livre seja desafiadora devido à presença de mutações no pseudogene CYP21A1P, o sequenciamento direcionado pode identificar SNPs flanqueando o CYP21A2 e determinar os alelos herdados pelo feto. Apesar de promissora, essa técnica é cara, requer recursos especializados (DONDORP; DE WERT, *et al.*, 2019).

O diagnóstico genético pré-implantação (PGD) é usado em famílias com risco de condições genéticas graves, permitindo a implantação de embriões sem o distúrbio, o procedimento exige fertilização in vitro e, preferencialmente, uma biópsia do trofotoderma

do blastocisto no 5º a 6º dia, sem comprometer a massa celular que formará o feto (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022). Quando o primeiro corpo polar do ócito é analisado, o diagnóstico ocorre antes da fertilização, mas limita a avaliação ao material genético materno, o procedimento não aumenta o risco de anomalias fetais, mas danos ao embrião durante o processo podem ser letais (MELIN *et al.*, 2020).

O diagnóstico da deficiência de 21-hidroxilase clássica é feito ao nascer, com sinais clínicos e confirmação por exames como 17-hidroxiprogesterona e, se necessário, teste com corticotropina, avaliam-se também os níveis de cortisol e RAA. Além disso, lactentes com triagem positiva devem ser encaminhados a um endocrinologista pediátrico, se disponível (NUNES NETO *et al.*, 2023).

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) identifica precocemente doenças em recém-nascidos assintomáticos para garantir diagnóstico, tratamento e acompanhamento pelo SUS. O teste do pezinho, principal exame do programa, detecta seis doenças, dentre elas a hiperplasia adrenal congênita, que podem causar danos graves ou até morte se não tratadas a tempo (NUNES NETO *et al.*, 2023). A triagem permite diagnosticar a forma clássica virilizante simples, corrigir o sexo social em meninas com virilização genital e iniciar reposição hormonal para prevenir pseudo-puberdade precoce e baixa estatura (WITCHEL *et al.*, 2019).

Na HAC clássica, a deficiência enzimática eleva a 17-hidroxiprogesterona, que ultrapassa 50 ng/mL nos pacientes sintomáticos, o diagnóstico é feito pela dosagem desta enzima, mas o uso de corticosteróides maternos no final da gestação pode reduzir seus níveis na triagem neonatal, a androstenediona e testosterona também estão aumentadas nestes casos (MORAIS *et al.*, 2020).

## TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento principal da deficiência de 21-hidroxilase é a reposição de glicocorticóides e, quando necessário, de aldosterona, doses suprafisiológicas são usadas para suprimir ACTH e andrógenos, mas é crucial equilibrar as doses para evitar crises renais por deficiência ou efeitos adversos, como baixa estatura e obesidade, por excesso (MERKE *et al.*, 2021). A terapia atual ainda apresenta limitações, levando a maior mortalidade e problemas de saúde devido ao controle inadequado do excesso de andrógenos (BARRA *et al.*, 2022).

A hiperplasia adrenal congênita clássica é tratada com hidrocorticóides orais e corticóides minerais, a hidrocortisona, por sua meia-vida curta, reduz os efeitos colaterais associados a hidrocorticóides mais potentes, como prednisona e dexametasona, já o acetato de abiraterona, um inibidor 450c17, mostrou eficácia em normalizar a androstenediona em mulheres com HAC clássica de difícil controle (NUNES NETO *et al.*, 2023).

A reposição de mineralocorticóides na HAC clássica é feita com fludrocortisona, administrada a todos os recém-nascidos diagnosticados, mesmo antes da hiponatremia, neonatos e crianças pequenas requerem doses maiores (100-200 µg/dia), devido à resistência relativa e aos efeitos da 17-hidroxiprogesterona elevada (BONFIG *et al.*, 2018). O tratamento inclui monitoramento frequente de eletrólitos, renina plasmática e PA, com ajuste gradual das doses para evitar hipertensão, bebês também necessitam de suplementação de NaCl (1-2 g/dia), salvo em casos de altas doses de fludrocortisona (0,1 mg equivale a 1 mg de hidrocortisona, permitindo ajuste da dose desta última em crianças pequenas) (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

Crianças devem ser monitoradas regularmente: a cada 3 meses até 18 meses e, depois, a cada 4 a 6 meses ou com maior frequência após ajustes na dosagem, glicocorticóides de ação prolongada devem ser evitados em crianças em crescimento, exceto em curtos períodos, e sua dose deve ser reduzida rapidamente após alcançar o controle hormonal (ENGBERG *et al.*, 2020).

A puberdade dificulta o controle hormonal, devido a alterações na farmacocinética, exigindo doses maiores de glicocorticóides, contudo, doses superiores a 17 mg/m<sup>2</sup>/dia devem ser usadas com cautela para evitar impacto negativo na altura final. O foco deve ser na menor dose eficaz, priorizando o crescimento em vez de níveis hormonais arbitrários (REISCH *et al.*, 2019).

A transição da adolescência para a assistência médica adulta é desafiadora e requer abordagem multidisciplinar para garantir adesão ao tratamento e evitar crises adrenais, o regime de tratamento deve ser ajustado às necessidades dos adultos, incluindo reavaliação da reposição de MC (ENGBERG *et al.*, 2020).

Cuidados específicos incluem acompanhamento ginecológico para mulheres com irregularidades menstruais, hirsutismo ou planos de gravidez, e exames regulares em homens para detectar TARTs, ademais, todos os pacientes devem ser orientados sobre riscos de fertilidade reduzida e receber aconselhamento psicossocial e genético (CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN *et al.*, 2022).

## REFERÊNCIAS

BARRA, C. B.; SILVA, I. N. Management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children and adolescents. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 32, p. e-32209, 2022.

BARRA, C. B. et al. Pharmacogenomic markers of glucocorticoid response in congenital adrenal hyperplasia. **PLoS One**, v. 17, n. 12, p. e0279298, 2022.

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. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 89, n. 1, p. 7-12, 2018.

- CERA, G. et al. Pregnancy and prenatal management of congenital adrenal hyperplasia. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 20, p. 6156, 2022.
- CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN, H. L. et al. Congenital adrenal hyperplasia—current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. **Endocrine Reviews**, v. 43, n. 1, p. 91-159, 2022.
- CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN, H. L. et al. Management of endocrine disease: gonadal dysfunction in congenital adrenal hyperplasia. **European Journal of Endocrinology**, v. 184, n. 3, p. R85-R97, 2021.
- DONDORP, 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.
- ENGBERG, H. et al. Identity, sexuality, and parenthood in women with congenital adrenal hyperplasia. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v. 33, n. 5, p. 470-476, 2020.
- HANNAH-SHMOUNI, F.; CHEN, W.; MERKE, D. P. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 46, n. 2, p. 435-458, 2017.
- MELIN, J. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of hydrocortisone therapy in pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 4, p. e1729-e1740, 2020.
- MERKE, D. P. et al. Modified-release hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 5, p. e2063-e2077, 2021.
- MORAIS, L. R. et al. A importância da triagem neonatal como diagnóstico precoce da hiperplasia adrenal congênita. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10814-10825, 2020.
- NUNES NETO, S. T.; BHERING, C. A.; OURIQUES, N. S. Hiperplasia Adrenal Congênita. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 4, p. e12771, 2023.
- REISCH, N. Revisão de problemas de saúde em pacientes adultos com hiperplasia adrenal congênita clássica devido à deficiência de 21-hidroxilase. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 127, n. 2-3, p. 171-177, 2019.
- SALOMON, L. J. et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 54, n. 4, p. 442-451, 2019.
- WITCHEL, S. F. Congenital adrenal hyperplasia. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v. 30, n. 5, p. 520-534, 2017.
- WITCHEL, S. F. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: beyond 17-hydroxyprogesterone concentrations. **Jornal de Pediatria**, v. 95, n. 3, p. 257-259, 2019.
- WHITTLE, E.; FALHAMMAR, H. Glucocorticoid regimens in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the Endocrine Society**, v. 3, n. 6, p. 1227-1245, 2019.



## PERGUNTAS

**1. Qual é a principal causa da hiperplasia adrenal congênita clássica não perdedora de sal?**

- a) Deficiência de 17-hidroxilase
- b) Mutação no gene CYP21A2, que codifica a enzima 21-hidroxilase
- c) Deficiência de aldosterona
- d) Superprodução de cortisol

**2. Qual é a principal manifestação clínica da hiperplasia adrenal congênita clássica virilizante simples em recém-nascidos do sexo feminino?**

- a) Pubarca precoce
- b) Aumento do tamanho do pênis
- c) Disfunção renal
- d) Genitália ambígua, com clitoromegalia e fusão dos grandes lábios

**3. Qual é o tratamento inicial recomendado para pacientes com hiperplasia adrenal congênita clássica não perdedora de sal?**

- a) Inibidores de 11 $\beta$ -hidroxilase
- b) Terapia com antibióticos
- c) Reposição hormonal com glicocorticóides e, se necessário, mineralocorticóides
- d) Cirurgia para correção da genitália ambígua

**4. Explique como a mutação no gene CYP21A2 leva ao desenvolvimento da hiperplasia adrenal congênita clássica não perdedora de sal e descreva suas principais consequências hormonais.**

**5. Quais são as principais diferenças entre a forma clássica perdedora de sal e a forma não perdedora de sal (virilizante simples) da hiperplasia adrenal congênita?**