

A Síndrome de Insensibilidade Androgênica: Revisão Integrativa dos Aspectos Genéticos, Moleculares, Clínicos e Psicossociais

Androgen Insensitivity Syndrome: An Integrative Review of Genetic, Molecular, Clinical, and Psychosocial Aspects

Sabrina Oliveira Studenik¹, Mariane Lemos Siqueira², Ana Clara Lopes Barros³, Ana Clara Santos Bringel⁴, Elyka Fernanda Pereira de Melo⁵

RESUMO

A Síndrome de Insensibilidade Androgênica (SIA) é um distúrbio do desenvolvimento sexual (DSD) raro, de herança ligada ao X, caracterizado por resistência parcial ou completa dos tecidos aos andrógenos em indivíduos 46, XY. Esta revisão integrativa sintetiza evidências clínicas e genético-moleculares, discutindo a estrutura do gene do receptor de andrógeno (AR), o espectro de mutações e a correlação genótipo-fenótipo, à luz de séries clínicas brasileiras e relatos internacionais [1-7]. A heterogeneidade molecular do AR (localização Xq11-12, oito éxons, 2.757 pb codificantes) explica a variabilidade fenotípica que vai de formas completas (SIAC) a leves (SIAL) [1,2]. O diagnóstico molecular, por técnicas como PCR-SSCP e sequenciamento, é decisivo para confirmar a etiologia, orientar o aconselhamento genético e apoiar decisões clínicas e psicossociais [2,4]. A abordagem multiprofissional e humanizada é indispensável para mitigar impactos psicossociais e favorecer a autonomia das pessoas com SIA [3,6].

Palavras-chave: síndrome de insensibilidade androgênica; receptor de andrógeno; gene AR; mutações; correlação genótipo-fenótipo.

ABSTRACT

Androgen Insensitivity Syndrome (AIS) is a rare X-linked disorder of sexual development (DSD) characterized by partial or complete resistance of 46, XY individuals to androgen action. This integrative review synthesizes clinical and molecular-genetic evidence, discussing the structure of the androgen receptor (AR) gene, the spectrum of pathogenic variants, and established genotype-phenotype correlations, drawing on Brazilian clinical series and international reports [1-7]. The molecular heterogeneity of AR (mapped to Xq11-12, comprising eight exons and a 2,757 bp coding sequence) underlies the wide phenotypic variability ranging from complete (CAIS) to mild (MAIS) forms [1,2]. Molecular diagnosis, using techniques such as PCR-SSCP and sequencing, is essential for etiological confirmation, genetic counseling, and clinical and psychosocial decision-making [2,4]. A multidisciplinary and humanized approach is crucial to mitigate psychosocial impacts and promote autonomy and wellbeing in individuals with AIS [3,6].

Keywords: androgen insensitivity syndrome; androgen receptor; AR gene; mutations; genotype-phenotype correlation.

1 Graduada em Medicina na Universidade de Gurupi (UNIRG).

Orcid: <https://orcid.org/0009-0004-8801-3419>

2 Graduada em Medicina na Universidade de Gurupi (UNIRG).

Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-0970-2330>

3 Graduada em Medicina na Universidade de Gurupi (UNIRG).

Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-7680-0725>

4 Graduada em Medicina na Universidade de Gurupi (UNIRG).

Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-2039-6713>

5 Bióloga, Mestra em Ensino de Biologia (UnB), Professora no Curso de Medicina Universidade de Gurupi (UNIRG).

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1743-0675>

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos (SIA) foi descrita classicamente em meados do século XX e, desde então, consolidou-se como um dos modelos mais relevantes para o estudo dos Distúrbios do Desenvolvimento Sexual (DSD). Esse protagonismo decorre do fato de que a SIA sintetiza, de maneira exemplar, a interface entre genética, endocrinologia e expressão fenotípica, permitindo compreender como alterações moleculares específicas podem repercutir profundamente na diferenciação sexual e no funcionamento gonadal.

Clinicamente, indivíduos 46, XY apresentam um espectro fenotípico bastante amplo, que varia de acordo com o grau de resistência aos andrógenos. Assim, pode-se observar desde o fenótipo feminino completo — característico da SIA Completa (SIAC) — passando por formas intermediárias com diferentes graus de ambiguidade genital — típicas da SIA Parcial (SIAP) — até quadros em que há masculinização incompleta, muitas vezes acompanhada de infertilidade, como ocorre na SIA Leve (SIAL) ^[1]. Essa heterogeneidade clínica ressalta a importância de uma abordagem diagnóstica minuciosa, que integre história clínica, avaliação hormonal e estudos moleculares.

Do ponto de vista genético e molecular, a SIA decorre de variantes patogênicas no gene **AR**, localizado no cromossomo X, cujo produto é o receptor de andrógenos — um receptor nuclear essencial para a ação hormonal. Esse receptor, ao se ligar à testosterona ou ao seu metabólito mais potente, a di-hidrotestosterona (DHT), atua como fator de transcrição capaz de modular a expressão de diversos genes envolvidos na diferenciação sexual masculina e no desenvolvimento puberal. Entretanto, quando há defeitos estruturais ou funcionais no receptor — sejam eles decorrentes de mutações que afetam o domínio de ligação ao ligante, o domínio de ligação ao DNA ou regiões regulatórias — ocorre falha na resposta celular aos andrógenos. O resultado clínico é um estado de resistência androgênica, mesmo na presença de níveis hormonais normais ou até elevados, como frequentemente se observa nos pacientes afetados ^[1,2].

As estimativas de incidência da SIA variam entre 1:20.000 e 1:64.000 nascimentos masculinos, indicando tratar-se de uma condição rara, cujos desafios diagnósticos são amplificados pela ampla variabilidade fenotípica e pela necessidade de testes moleculares específicos para confirmação etiológica ^[2]. Essa raridade, somada à complexidade

fisiopatológica, reforça a necessidade de equipes multidisciplinares experientes, capazes de integrar aspectos clínicos, psicológicos, genéticos e sociais no cuidado longitudinal dos indivíduos com SIA.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi conduzida como uma revisão integrativa da literatura, construída com o propósito de reunir, analisar criticamente e sintetizar evidências clínicas, genéticas e psicossociais referentes à Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos (SIA). O processo metodológico desenvolveu-se a partir da análise integral de onze documentos enviados previamente pelo autor, abrangendo uma série clínica nacional, uma tese de doutorado, uma revisão integrativa, uma dissertação, diversos relatos de caso e um estudo biopsicossocial, todos publicados entre os anos de 2005 e 2025. A escolha desse corpus, além de refletir a produção científica disponível no período, permitiu integrar perspectivas complementares sobre a SIA, contemplando desde investigações moleculares de alto rigor até descrições clínicas detalhadas, fundamentais para compreender a amplitude do espectro fenotípico associado ao distúrbio.

A população de interesse englobou indivíduos 46, XY diagnosticados com formas completas, parciais ou leves de SIA, conforme descrito nos estudos incluídos. A revisão foi realizada no Brasil, entre janeiro e novembro de 2025, utilizando exclusivamente materiais já publicados e acessíveis em literatura científica consolidada. As instituições envolvidas limitaram-se às organizações acadêmicas e centros clínicos responsáveis pelos estudos originais, uma vez que a presente pesquisa não envolveu coleta direta de dados primários, nem participação institucional na etapa analítica.

Os documentos utilizados foram obtidos exclusivamente a partir dos materiais fornecidos pelo autor, todos provenientes de meios formais de divulgação científica, como bases de dados digitais, bibliotecas eletrônicas, plataformas acadêmicas, periódicos indexados e repositórios institucionais. Dessa forma, não foram consideradas fontes informais, produções não revisadas ou registros sem validação científica. Para garantir a consistência metodológica, foram definidos critérios que orientaram a seleção do material analisado. Assim, foram incluídos os documentos publicados no intervalo de 2005 a 2025 que abordassem de modo direto e explícito temas relacionados à SIA, como a estrutura e função do gene *AR*, o espectro de mutações descritas, as correlações genótipo-fenótipo,

os métodos diagnósticos empregados e as repercussões clínicas e psicossociais associadas ao distúrbio.

Considerou-se elegível apenas o material que apresentava qualidade metodológica, relevância clínica e clareza na apresentação dos dados. Em contrapartida, foram excluídos documentos fora do recorte temporal, estudos sem relação direta com a SIA ou com o gene *AR*, produções sem rigor científico suficiente, textos incompletos ou materiais não publicados formalmente.

A amostra final, composta por onze documentos, foi definida de maneira intencional, considerando não apenas a disponibilidade dos materiais, mas principalmente a pertinência temática e a complementaridade entre eles. Sua utilização integral foi justificada pelo fato de cada documento contribuir de forma única para uma compreensão abrangente da SIA, seja por meio de estudos clínicos, reflexões teóricas, análises moleculares ou relatos de experiências psicossociais.

Os procedimentos metodológicos incluíram leitura exaustiva e análise sistemática de todo o material selecionado. Para cada documento, foram extraídas informações referentes às características estruturais e funcionais do gene *AR*, aos tipos de mutações identificadas (como variantes missense, nonsense e alterações em domínios funcionais), aos diferentes graus de resistência androgênica e respectivas manifestações clínicas, aos métodos diagnósticos utilizados em cada série ou relato, como PCR-SSCP, sequenciamento e análises hormonais, e às implicações terapêuticas, psicossociais e familiares discutidas pelos autores. Todas essas informações foram organizadas em matrizes analíticas, o que x' as diretrizes nacionais para estudos de natureza documental e revisão teórica.

3. RESULTADOS

Os resultados obtidos a partir da revisão integrativa dos onze documentos analisados permitiram delinear um panorama abrangente sobre as bases genéticas, moleculares, clínicas e psicossociais da Síndrome de Insensibilidade Androgênica (SIA). A análise revelou que o gene *AR*, localizado em Xq11–12 e composto por oito éxons, representa o núcleo central da fisiopatologia da SIA, uma vez que sua integridade estrutural e funcional é indispensável para a mediação dos efeitos da testosterona e da di-hidrotestosterona ao longo do desenvolvimento sexual masculino.

O receptor por ele codificado, constituído por um total de 919 aminoácidos, apresenta três domínios fundamentais, NTD, DBD e LBD, cuja harmonia funcional determina a eficácia da sinalização androgênica. Alterações em qualquer um desses domínios emergiram como causa direta dos diferentes graus de resistência androgênica, variando desde expressões leves até quadros completos de insensibilidade [2].

Os documentos revisados destacaram uma ampla diversidade mutacional, incluindo substituições missense, mutações nonsense, deleções, inserções e defeitos de splicing, cujos impactos variam de acordo com sua localização. Mutações no LBD, por exemplo, mostraram forte correlação com formas mais graves de SIA, por interferirem tanto na afinidade hormonal quanto na dimerização do receptor, enquanto alterações no DBD comprometem diretamente o reconhecimento dos elementos de resposta androgênica no DNA, resultando em disfunção transcricional marcada [2]. A literatura analisada também registrou a influência das repetições CAG e GGN no éxon 1, cujas expansões modulam a atividade transcricional do receptor, contribuindo para fenótipos mais leves, como a SIAL [2].

Além das características moleculares, os resultados clínicos descritos nos documentos evidenciaram uma variabilidade fenotípica significativa, com casos representando o espectro completo da SIA. Melo et al [1]. demonstraram, em série nacional com 33 pacientes, a presença simultânea de SIAC, SIAP e SIAL, inclusive entre membros de uma mesma família compartilhando a mesma mutação germinativa. Essa variabilidade intra-familiar reforça a participação de moduladores epigenéticos, ambientais e fisiológicos na expressão final do fenótipo [1].

No contexto diagnóstico, os estudos destacaram que indivíduos 46, XY com SIA apresentam, de modo consistente, testosterona, LH e FSH elevados ou em faixa alto-normal, refletindo resistência periférica à ação androgênica, apesar da produção testicular preservada [1,2]. O cariótipo 46,XY continua representando etapa fundamental do processo diagnóstico, complementado por métodos de análise molecular como PCR-SSCP e sequenciamento.

A expansão recente das plataformas diagnósticas no Brasil, conforme apontado por Ramos4, ampliou o acesso ao sequenciamento multigênico e aos algoritmos bioinformáticos, aumentando a sensibilidade e diminuindo o subdiagnóstico da SIA.

Outro resultado importante observado nos materiais revisados foi o destaque para a necessidade de diagnóstico diferencial, especialmente com deficiência de 5 α -redutase tipo 2, disgenesia gonadal e distúrbios da síntese de andrógenos, condições que podem mimetizar graus variados de virilização incompleta e, portanto, exigem investigação molecular precisa [7].

Os documentos revisados também apontaram que o manejo clínico da SIA deve ser individualizado, considerando o grau de resistência androgênica, o fenótipo, a idade ao diagnóstico e as demandas psicossociais da pessoa envolvida. [1,3,6] Em SIAC, a criação no gênero feminino costuma ser a conduta tradicional, enquanto SIAP e SIAL exigem decisões compartilhadas mais complexas, envolvendo questões de identidade, possíveis terapias hormonais e indicação de intervenções cirúrgicas, sempre respeitando autonomia e consentimento informado.

No âmbito psicossocial, os materiais analisados reforçam que o cuidado não se restringe à dimensão biomédica. O estudo brasileiro de abordagem biopsicossocial demonstrou que o suporte emocional, a escuta qualificada e o acompanhamento longitudinal são fundamentais para a adaptação e o bem-estar das pessoas com SIA, especialmente diante dos desafios relacionados à identidade de gênero, estigma social e impacto familiar [3].

Por fim, os resultados convergem para uma perspectiva de avanços futuros sustentados pela incorporação de tecnologias de sequenciamento de nova geração (NGS), expansão de painéis genéticos nacionais, caracterização funcional de variantes de significado incerto e criação de registros multicêntricos, medidas que têm potencial de aprimorar a correlação genótipo-fenótipo e apoiar intervenções clínicas mais precisas [1,2,4,7].

4. DISCUSSÃO

A interpretação dos resultados evidencia que a Síndrome de Insensibilidade Androgênica (SIA) é uma condição complexa, cuja compreensão exige a integração profunda entre genética molecular, endocrinologia, clínica médica e ciências sociais aplicadas à saúde. A heterogeneidade mutacional encontrada no gene *AR* demonstra que, embora a localização da variante seja um fator determinante no espectro fenotípico apresentado, ela não é suficiente, por si só, para definir a expressão clínica final da

síndrome. Esse fenômeno se alinha às observações de Melo et al.¹ e Vretos², que destacam a influência moduladora de fatores epigenéticos, ambientais, hormonais e até mesmo interacionais entre co-reguladores nucleares, todos compondo camadas adicionais de regulação que alteram a funcionalidade final do receptor de androgênio.

A variabilidade intra-familiar descrita em estudos brasileiros é particularmente elucidativa desse conceito, mostrando que indivíduos portadores da mesma mutação germinativa podem apresentar fenótipos radicalmente diferentes, de SIAC a SIAP ou SIAL, reforçando que a expressão androgênica é resultado da convergência de múltiplos fatores biológicos e psicossociais. Tal achado desafia visões reducionistas e evidencia que a sinalização androgênica depende não apenas da estrutura da proteína, mas também de variações na sensibilidade tecidual, qualidade da interação com co-fatores, arquitetura do DNA local e condições fisiológicas específicas.

Outro ponto central da discussão envolve o papel essencial do diagnóstico molecular. Embora o sequenciamento do gene *AR* seja reconhecido como o padrão-ouro para confirmação etiológica, sua efetividade clínica depende diretamente de sua articulação com uma avaliação multiprofissional abrangente. Isso ocorre porque, além de identificar a mutação, é necessário interpretar esse achado à luz de fatores identitários, trajetórias de vida, expectativas da pessoa e contexto cultural da família.

Ramos⁴ destaca que a expansão das plataformas diagnósticas no Brasil, especialmente com o avanço do sequenciamento de nova geração, tem sido decisiva para reduzir o subdiagnóstico, revelar variantes antes não detectáveis e proporcionar diagnósticos mais precoces e precisos, mudando de forma significativa o cenário da SIA no país.

Ao mesmo tempo, os achados revelam que o impacto da SIA ultrapassa a dimensão biomédica. Trata-se de uma condição que repercute no campo emocional, familiar, social e até jurídico, exigindo uma abordagem humanizada, sensível e orientada pelos princípios de autonomia, beneficência, não maleficência e justiça. Estudos brasileiros e internacionais ressaltam que a escuta qualificada, o acompanhamento psicológico contínuo e a construção de um ambiente de cuidado centrado na pessoa são elementos fundamentais para promover adaptação saudável e fortalecer a tomada de decisões compartilhadas.

A discussão, portanto, confirma que compreender a SIA exclusivamente sob a ótica molecular é insuficiente: a síndrome deve ser abordada como fenômeno biopsicossocial

complexo que integra identidade, corporeidade, sexualidade, ética e genética.

Além disso, a discussão aponta para a necessidade de maior integração entre avanços tecnológicos e prática clínica. Embora técnicas como NGS e painéis multigênicos tenham ampliado a capacidade diagnóstica, ainda existem desafios relacionados à interpretação de variantes de significado incerto (VUS), à ausência de registros nacionais robustos e à falta de padronização entre centros. Esses fatores reforçam a importância de políticas públicas que incentivem a pesquisa clínica, o compartilhamento de dados e o fortalecimento de laboratórios de referência, garantindo que os avanços científicos se traduzam em melhorias reais no cuidado às pessoas com SIA.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Insensibilidade Androgênica (SIA) constitui um exemplo paradigmático da intersecção entre genética molecular, endocrinologia e prática clínica, evidenciando como pequenas alterações estruturais no gene *AR* podem gerar um amplo espectro fenotípico, que varia desde a SIA completa (SIAC) até formas parciais e leves (SIAP/SIAL). Assim, a compreensão das variantes patogênicas e de sua localização nos diferentes domínios funcionais do receptor NTD, DBD e LBD, é fundamental para explicar a diversidade de apresentações clínicas e para entender a fisiopatologia subjacente, reforçando o papel central da genética na construção do diagnóstico etiológico [1-7].

Nesse sentido, o diagnóstico molecular consolida-se não apenas como ferramenta confirmatória, mas como um elemento estruturante do cuidado: ele direciona o aconselhamento genético, orienta decisões clínicas, reduz incertezas diagnósticas e permite uma abordagem mais precisa diante de quadros que muitas vezes são complexos e multidimensionais. A expansão tecnológica recente, incluindo a disseminação de plataformas de sequenciamento avançado, tem ampliado o acesso ao diagnóstico e aumentado sua acurácia, representando um avanço significativo para o contexto brasileiro [4].

Entretanto, apesar dos progressos científicos, a SIA é também uma condição que exige sensibilidade clínica. A prática assistencial não pode se limitar à dimensão biomédica: ela deve integrar ciência e humanidade, reconhecendo que cada indivíduo 46, XY com SIA enfrenta desafios singulares relacionados à identidade, ao desenvolvimento corporal, ao

contexto social e às escolhas pessoais. Assim, o cuidado de qualidade deve incorporar decisões terapêuticas compartilhadas, apoio psicossocial contínuo e profundo respeito à autonomia, garantindo que a pessoa seja protagonista do próprio processo de saúde. Tais princípios éticos, aliados ao rigor técnico-científico, constituem a base do acompanhamento moderno em distúrbios da diferenciação sexual.

Dessa forma, conclui-se que a SIA é uma condição que sintetiza de maneira exemplar a necessidade de integrar conhecimento molecular, avaliação clínica abrangente e cuidado humano centrado na pessoa. Esse alinhamento entre ciência, ética e empatia é indispensável para promover um manejo verdadeiramente integral e qualificado, alinhado às melhores práticas internacionais e sustentado pelas evidências disponíveis [1-7].

REFERÊNCIAS

1. **Melo KFS, Mendonça BB, Billerbeck AEC, Costa EMF, Latronico AC, Arnhold IJP.** Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos: análise clínica, hormonal e molecular de 33 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(1):87-97.
2. **Vretos C.** Estudo de mutações do gene receptor de andrógenos em pacientes com a síndrome de insensibilidade aos andrógenos [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo; 2005.
3. **Carvalho CS, Carvalho ELF, Ferreira LA, Lino ALP.** Análise biopsicossocial sobre a síndrome de insensibilidade androgênica: um estudo de caso. *Rev Bras Sexual Humana.* 2021;32(2).
4. **Ramos RM.** Expansão do diagnóstico molecular da Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos [Dissertação]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2024.
5. **Serrado MA, Castanha G.** Síndrome de insensibilidade aos androgénios completa: caso clínico e revisão bibliográfica. *Acta Radiol Port.* 2017;29(1):49-52.
6. **Kormann M, Rahman S, Gehlen M, Moritz M, Mamus L, Graça G.** Síndrome de insensibilidade completa ao andrógeno: relato de caso de um hospital pediátrico de Curitiba. *Rev Med UFPR.* 2016;3(1). doi:10.5380/rmu.v3i1.44935.
7. **Ribeiro JAS, Amaral JAO, Coelho C.** Síndrome da insensibilidade androgênica: uma revisão integrativa dos aspectos genéticos e moleculares. *Rev Atenas Higeia.* 2025;7(1).