

GIL, GUERRA JÚNIOR †

**ANÁLISE DA RESOLUÇÃO DE 163 CASOS DE
AMBIGÜIDADE GENITAL EM ATENDIMENTO
INTERDISCIPLINAR NO HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL
DE CAMPINAS DE 1989 A 1995**

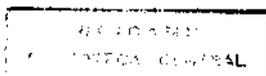
Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para a obtenção do título de doutor em Medicina, área de Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. ANDRÉ MORENO MORCILLO

Este exemplar corresponde a Versão Final da Tese de Doutorado, apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Medicina, área Pediatria do aluno Gil Guerra Júnior.

Campinas, 16 de maio de 1997.

Prof. Dr. André Moreno Morcillo †
Orientador



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
T/Unicamp	
Cy 937a	
Vd	Es
30 FF9	
28±197	
0	0
PREÇO R\$ 11,00	
DATA 14/06/97	
N.º CPD	

CM-00098340-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

Guerra Júnior, Gil

G937a Análise da resolução de 163 casos de ambigüidade genital em atendimento interdisciplinar no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas de 1989 a 1995 / Gil Guerra Júnior. Campinas, SP : [s.n.], 1997.

Orientador: André Moreno Morcillio

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Endocrinologia pediátrica. 2. Diferenciação dos sexos, anomalias sex.
3. Sexo - aspectos sociais. 4. Sexo - causa e determinação. I. André Moreno Morcillio. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. André Moreno Morcillo

Co-orientador:

Membros:

1. Prof. Dr. André Moreno Morcillo



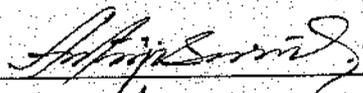
2. Prof. Dr. Joaquim M. Bustorf da Silva



3. Profa. Dra. Christine Hackel



4. Prof. Dr. Antonio C. Simões



5. Prof. Dr. Durval Damiani



Curso de pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 16/05/97

DEDICATÓRIA

Dos meus pais, Gil e Olga, recebi a vida e sua sustentação; com a minha esposa, Andréa, e nossos filhos, Alexandre e Helena, descobri o seu significado e a importância da continuidade.

A todos dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. ANDRÉ MORENO MORCILLO, mestre, amigo e orientador, cuja dedicação será sempre um exemplo para mim;

Ao Prof. Dr. EDGARD FERRO COLLARES, por ter compreendido e incentivado a realização deste trabalho;

Àqueles que direta ou indiretamente participam do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) do Hospital das Clínicas da UNICAMP, agradeço:

À Prof. Dra. ANDRÉA TREVAS MACIEL-GUERRA, amiga e esposa, pelos auxílios e incentivos constantes;

Às Dras. SOFIA HELENA VALENTE DE LEMOS MARINI e MARIA TEREZA MATIAS BAPTISTA por todos os ensinamentos médicos e éticos;

À Profa. Dra. ANTONIA PAULA MARQUES-DE-FARIA e ao psicólogo ROBERTO BENEDITO PAIVA E SILVA, por termos crescido em grupo;

Ao Prof. Dr. JOAQUIM M. BUSTORFF SILVA, responsável pelo desenvolvimento do grupo na área cirúrgica;

Às Profas. Dras. CHRISTINE HACKEL e MARICILDA PALANDI DE MELLO, pela incessante busca da precisão dos diagnósticos citogenéticos e moleculares;

À Dra. IZILDA CARDINALI, pelo entusiasmo e diagnósticos anatomopatológicos;

À Profa. Dra. IRENE K. BARCELLOS, pela disponibilidade na realização e discussão dos exames radiológicos;

Às assistentes sociais ZÉLIA ZILDA BITTENCOURT e MARIÂNGELA CESCHINI, pela dedicação e auxílio aos pacientes e suas famílias;

Ao secretário CARLOS ANDRÉ DE BIASI, pela sua dedicação na organização do arquivo e das reuniões do grupo;

Ao serviço de Citogenética do Departamento de Genética Médica da UNICAMP pela realização dos cariótipos;

Aos serviços de Fisiologia do Laboratório de Patologia Clínica e de Endocrinologia do HC-UNICAMP pela realização de todas as dosagens hormonais;

Aos pacientes, objeto e razão deste estudo;

A todos aqueles que ofereceram apoio a mim e ao GIEDDS, depositando confiança na realização deste trabalho;

E ao embriologista Dr. ALFRED JOST, o “pai” dos estudos em diferenciação sexual, no ano de comemoração do cinquentenário de seu trabalho pioneiro.

RESUMO.....	i
1. INTRODUÇÃO.....	1
JUSTIFICATIVA.....	2
- A integração das disciplinas.....	3
- O grupo interdisciplinar de estudos da determinação e diferenciação do sexo.....	5
OBJETIVOS.....	7
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
A DIFERENCIAÇÃO SEXUAL NORMAL.....	10
- O estado sexualmente neutro.....	10
- O estabelecimento do sexo genético (determinação sexual).....	15
- A diferenciação sexual masculina.....	18
- A diferenciação sexual feminina.....	20
CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO DO SEXO.....	22
- Ambigüidade genital: definição.....	23
- A classificação dos distúrbios da diferenciação sexual.....	25
ASPECTOS PSICOLÓGICOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL.....	45
A ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DOS DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL COM AMBIGÜIDADE GENITAL.....	47

A DEFINIÇÃO DO SEXO DE CRIAÇÃO.....	52
ROTEIROS DIAGNÓSTICO E DE DEFINIÇÃO DO SEXO DE CRIAÇÃO NOS DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL.....	53
3. CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	56
CASUÍSTICA.....	57
METODOLOGIA.....	57
- Coleta de dados dos prontuários médicos.....	57
- Centros de atendimento a pacientes com distúrbios da diferenciação sexual.....	66
- Análise estatística.....	66
4. RESULTADOS.....	67
CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	68
1. Identificação.....	68
2. Características sócio-econômicas.....	69
3. Antecedentes familiares.....	74
4. Exame físico.....	74
5. Cariótipo.....	79
6. Procedimentos cirúrgicos diagnósticos (biópsia gonadal).....	83
7. Diagnóstico sindrômico e etiológico.....	87
8. Definição do registro civil.....	91
9. Procedimentos cirúrgicos terapêuticos (gonadectomia e correção da genitália externa).....	94

10. Grupos de faixas etárias dos pacientes em determinadas situações.....	97
11. Tempo decorrido desde a 1ª consulta até a realização do procedimento..	98
CARACTERÍSTICAS DOS CENTROS UNIVERSITÁRIOS NACIONAIS DE ATENDIMENTO A PACIENTES COM DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL.....	99
5. DISCUSSÃO.....	101
6. CONCLUSÃO.....	116
7. SUMMARY.....	119
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	122
9. ANEXOS.....	139

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Desenhos esquemáticos mostrando a diferenciação da gônada do estágio indiferenciado para a gônada masculina ou testículo (à esquerda) e para a gônada feminina ou ovário (à direita) (adaptado de MOORE, 1978)..... 11
- Figura 2:** Desenhos esquemáticos mostrando a diferenciação dos primórdios dos condutos genitais internos, representados pelos dutos de Wolff e Müller, para a genitália interna masculina (à esquerda) e feminina (à direita) (adaptado de MOORE, 1978)..... 12
- Figura 3:** Desenhos esquemáticos mostrando a diferenciação dos rudimentos genitais externos para a genitália externa masculina (à esquerda) e feminina (à direita) (adaptado de MOORE, 1978)..... 13
- Figura 4:** Classificação dos graus de virilização da genitália externa feminina (PRADER, 1954)..... 49
- Figura 5:** Fluxograma de diagnóstico e roteiro de definição do sexo de criação nos distúrbios da diferenciação sexual com ambigüidade genital, nos casos sem definição do sexo psicológico e social..... 54
- Figura 6:** Fluxograma de diagnóstico e roteiro de definição do sexo de criação nos distúrbios da diferenciação sexual com ambigüidade genital, nos casos sem definição do sexo psicológico e social (continuação da figura 5)..... 55

LISTA DE TABELAS

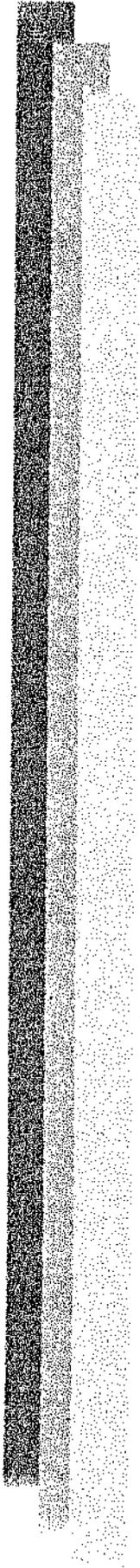
Tabela I: Distribuição em relação ao sexo inicial e à idade (em meses) de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995	68
Tabela II: Distribuição em relação aos grupos de renda <i>per capita</i> (em salários mínimos) e o sexo inicial de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.	70
Tabela III: Distribuição em relação aos grupos de renda <i>per capita</i> (em salários mínimos) e a idade (em meses) de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	70
Tabela IV: Distribuição em relação aos grupos de escolaridade materna (em anos) e a idade (em meses) de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	71
Tabela V: Distribuição em relação aos grupos de escolaridade materna (em anos) e o sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	72
Tabela VI: Distribuição em relação aos grupos de fração de classe social e a idade (em meses) de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	73
Tabela VII: Distribuição em relação aos grupos de fração de classe social e o sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	73

Tabela VIII: Distribuição em relação à apresentação do grau de ambigüidade da genitália externa, de acordo com os critérios de PRADER de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	75
Tabela IX: Distribuição em relação à palpação da gônada do lado direito e o sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	76
Tabela X: Distribuição em relação à palpação da gônada do lado esquerdo e o sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	76
Tabela XI: Distribuição em relação à palpação da gônada do lado direito com a do lado esquerdo de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	77
Tabela XII: Distribuição em relação à apresentação do grau de ambigüidade da genitália externa, de acordo com os critérios de PRADER, e a palpação da gônada do lado direito de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	78
Tabela XIII: Distribuição em relação à apresentação do grau de ambigüidade da genitália externa, de acordo com os critérios de PRADER, e a palpação da gônada do lado esquerdo de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	78
Tabela XIV: Distribuição em relação ao cariótipo e ao sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	80

Tabela XV: Distribuição em relação ao cariótipo e a avaliação da genitália externa, de acordo com a classificação de PRADER, de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	81
Tabela XVI: Distribuição em relação ao cariótipo e à palpação da gônada do lado direito de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	82
Tabela XVII: Distribuição em relação ao cariótipo e à palpação da gônada do lado esquerdo de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	82
Tabela XVIII: Distribuição em relação ao resultado de 96 biópsias gonadais e ao sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	84
Tabela XIX: Distribuição em relação ao resultado de 96 biópsias gonadais e à avaliação da genitália externa, de acordo com a classificação de PRADER, de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	84
Tabela XX: Distribuição em relação ao resultado de 48 biópsias da gônada do lado direito e à palpação da mesma gônada de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	85
Tabela XXI: Distribuição em relação ao resultado de 48 biópsias da gônada do lado esquerdo e à palpação da mesma gônada de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	86

Tabela XXII: Distribuição em relação ao resultado de 96 biópsia gonadais e ao cariótipo de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	87
Tabela XXIII: Distribuição em relação aos diagnósticos sindrômicos e ao sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	88
Tabela XXIV: Distribuição em relação aos diagnósticos sindrômicos e à avaliação da genitália externa, de acordo com a classificação de PRADER, de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	89
Tabela XXV: Distribuição em relação aos diagnósticos sindrômicos e a palpação das gônadas de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	90
Tabela XXVI: Distribuição em relação aos diagnósticos sindrômicos e ao cariótipo de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	91
Tabela XXVII: Distribuição em relação aos casos de registro civil definitivo e à avaliação da genitália externa, de acordo com a classificação de PRADER, de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	92
Tabela XXVIII: Distribuição em relação aos casos de registro civil definitivo e à palpação das gônadas de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	93

Tabela XXIX: Distribuição em relação aos casos de registro civil definitivo e aos diagnósticos sindrômicos de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	94
Tabela XXX: Distribuição em relação aos procedimentos cirúrgicos realizados e à avaliação da genitália externa, de acordo com a classificação de PRADER, de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	95
Tabela XXXI: Distribuição em relação aos procedimentos cirúrgicos realizados e ao cariótipo de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.....	96
Tabela XXXII: Distribuição das respostas dos questionários a respeito da existência de centros universitários nacionais de atendimento a portadores de ambigüidade genital de acordo com as regiões do Brasil.....	100



Resumo

Os portadores de distúrbios da diferenciação sexual podem ser detectados ao nascimento por apresentarem ambigüidade genital, ou na puberdade por hipogonadismo. Trata-se de questões médicas urgentes e complexas, necessitando o envolvimento de vários profissionais da área da saúde para agilização e precisão na conduta diagnóstica e terapêutica desses casos. O atendimento interdisciplinar surge como alternativa para a resolução desses distúrbios. É essa a proposta do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Os objetivos deste trabalho foram caracterizar a população portadora de ambigüidade genital atendida no GIEDDS; analisar a evolução e resolução dos casos; e identificar centros universitários nacionais que realizam essa avaliação.

Foram analisados retrospectivamente os prontuários de 163 pacientes com diagnóstico, de ambigüidade genital acompanhados no ambulatório do GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995. Realizou-se também uma pesquisa por meio de questionário padronizado enviado pelo correio a todas as faculdades de medicina do Brasil, para averiguar e caracterizar os centros nacionais universitários ligados ao atendimento de portadores de ambigüidade genital.

A maioria desses 163 pacientes apresentavam, à primeira consulta, sexo social previamente definido, predominantemente masculino; idade superior a 2 anos; baixo nível sócio-econômico, e pertenciam à região de Campinas (SP). Verificou-se associação entre a maior escolaridade materna e a procura pelo serviço médico em idades mais precoces e entre as classes sociais mais favorecidas e a definição prévia à primeira consulta do sexo social.

O achado de maior número de casos de sexo social masculino previamente definido relacionou-se à maior frequência de pacientes com genitália externa de aspecto mais virilizado e à presença de gônadas palpáveis.

Quanto aos diagnósticos sindrômicos, 40% dos pacientes apresentavam pseudo-hermafroditismos masculinos (PHM), e os outros 60% divididos, de modo

praticamente equitativo, entre pseudo-hermafroditismos femininos (PHF), distúrbios da diferenciação gonadal (DDG), e outras patologias não relacionadas a alterações cromossômicas, gonadais ou hormonais.

Entre os pacientes com genitália de aspecto feminino com gônada palpável houve um predomínio de casos de insensibilidade total aos andrógenos; naqueles com genitálias de aspecto grau 1 e 2 de PRADER, os casos de PHF; nos grau 3 não ocorreu predomínio de qualquer patologia; nos grau 4 e 5 com gônadas palpáveis, os PHM; e nestes sem gônadas palpáveis, os PHF.

Entre os PHM houve um predomínio dos casos idiopáticos, devido à falta de realização de exames de biologia molecular para diagnóstico principalmente de deficiência de 5- α -redutase 2 e insensibilidade parcial aos andrógenos.

A grande maioria dos pacientes passam a ter sexo de criação e diagnóstico etiológico definidos antes de 12 meses de acompanhamento no GIEDDS; e procedimento cirúrgico corretivo realizado antes de 24 meses, períodos considerados ideais se todos os pacientes fossem encaminhados no período neonatal.

Os centros universitários brasileiros de atendimento a esses pacientes concentram-se nas regiões Sudeste e Sul; com predomínio do atendimento multidisciplinar, e apresentam dificuldades na resolução desses casos devido a procura tardia desses pacientes, bem como na realização de exames citogenéticos e de biologia molecular.

Os resultados obtidos com o atendimento interdisciplinar do GIEDDS devem estimular a mudança de abordagem de alguns desses centros existentes, a criação de outros, bem como a integração entre todos eles. Porém, todos esses esforços na melhoria do atendimento dos pacientes com ambigüidade genital não alcançarão seu objetivo principal se os mesmos continuarem a ser encaminhados tardiamente.

Finalmente, sugere-se que os hospitais públicos universitários possam se beneficiar com a implantação de serviços de atendimento interdisciplinar na agilização do diagnóstico e conduta de casos complexos.

1. Introdução

“Quando nascer uma criança que tenha o sexo não definido, calamidade e aflição ocorrerão neste reino, e o chefe da família não terá felicidade.”

Babilônia, século 7 a.C. (*apud* GORDON, 1979)

• JUSTIFICATIVA

“A primeira pergunta que se faz sobre um recém-nascido é: *É menino ou menina?* Quando não se pode responder a essa pergunta sem pensar duas vezes, trata-se de uma emergência médica” (PAGON, 1987).

Os distúrbios que afetam a determinação e a diferenciação sexuais envolvem não somente complexas e urgentes questões médicas, como também problemas psicológicos extremamente sérios. Esses distúrbios apresentam-se tipicamente no recém-nascido, sob a forma de ambigüidade da genitália externa, ou, ainda, no adolescente, especialmente sob a forma de atraso puberal, mas também sob a forma de características puberais heterossexuais. Resultam freqüentemente em grande impacto psicológico para as famílias, ao se defrontarem com um recém-nascido com genitália ambígua ou com um adolescente cujo desenvolvimento não está compatível com o dos companheiros, e, também, certamente, para os próprios pacientes na dependência de sua faixa etária (PAGON, 1987; GRUMBACH, 1996; STYNE, 1996; WITCHEL & LEE; 1996).

Além disso, embora a sociedade tenha se tornado muito mais esclarecida sobre a questão, os problemas que afetam a diferenciação sexual ainda estão cercados de preconceitos. Seu manejo exige muita sensibilidade, de modo que não exista confusão ao longo do tempo a respeito da identificação sexual da criança (PAGON, 1987).

Portanto, frente a um paciente com um distúrbio da diferenciação sexual, principalmente as crianças com ambigüidade genital, o objetivo principal é o diagnóstico preciso de sua etiologia. Esse diagnóstico permitirá a correta definição do sexo, com o aconselhamento genético do indivíduo e da família, e, quando necessário, a estimativa do risco de malignização gonadal e da época adequada para a realização da gonadectomia. É possível também a definição da época e do tipo de correção cirúrgica reconstrutiva da genitália externa, e a previsão quanto ao desenvolvimento de caracteres sexuais secundários espontâneos, a necessidade de terapia hormonal de reposição e, ainda, quanto à possibilidade de fertilidade futura (PAGON, 1987; GRUMBACH, 1996; STYNE, 1996; WITCHEL & LEE; 1996).

Nos casos de crianças com ambigüidade genital, é fundamental que o diagnóstico correto seja realizado antes que elas apresentem uma identidade sexual social e, principalmente, psicológica (MONEY, 1965; BAKER, 1980). Portanto, o ideal é a identificação desses casos ainda no período neonatal, devendo-se nessa época iniciar-se uma pronta investigação. Essa avaliação deverá ser a mais ágil e rápida, evitando algumas possíveis situações de risco de vida para o paciente, como no caso da hiperplasia congênita das supra-renais forma perdedora de sal, e minimizando os problemas psicológicos e sociais da família em relação a incerteza da definição do sexo do seu filho (PAGON, 1987; GRUMBACH, 1996; STYNE, 1996; WITCHEL & LEE, 1996).

Para tanto, está clara a necessidade do envolvimento de vários profissionais da área da saúde para alcançar tal objetivo; entre eles, pediatras, geneticistas, endocrinologistas, cirurgiões, ginecologistas, radiologistas, anatomopatologistas, médico legistas, psicólogos ou psiquiatras e assistentes sociais (PAGON, 1987).

Entretanto, a atuação de forma conjunta e integradora desses profissionais, unindo os conhecimentos de cada área ou disciplina, permitirá não somente a rapidez do diagnóstico, mas também a uniformização das informações à família, e conseqüentemente uma maior confiança da família na equipe médica como um todo (PAGON, 1987).

- A INTEGRAÇÃO DAS DISCIPLINAS

Disciplina pode ser definida como a exploração progressiva, científica e especializada de uma certa área. As disciplinas podem manter entre si relações: de contigüidade (uma ao lado da outra); de fronteira (pequena zona de recobrimento comum entre elas); de amplo recobrimento (a ponto de uma correr o risco de perder a identidade); de dependência (os fenômenos produzidos em uma determinam os que serão produzidos na outra); de interdependência (o que se produz em uma converte-se em causa do que se produz na outra, e vice-versa); de transespecificidade (conceitos com funções semelhantes em disciplinas distintas); de transcasualidade (uma causa exterior às disciplinas leva a fenômenos semelhantes em disciplinas distintas) (JAPIASSU, 1976; COIMBRA, 1980).

A interdisciplinaridade surge na tentativa de superar os efeitos da fragmentação disciplinar do saber, recuperando a totalidade, de uma forma global e integradora, respeitando as diferenças e especificidades individuais. Tal metodologia foi elaborada, segundo JAPIASSU (1976), para responder às demandas ligadas ao desenvolvimento da ciência (após o surgimento de muitas disciplinas), às reivindicações estudantis (contra a fragmentação do conhecimento), à formação profissional (formar profissionais não especialistas de uma só área) e à demanda social.

Portanto, a interdisciplinaridade pode ser um caminho tanto para superar o isolamento de algumas disciplinas abandonando o conceito de independência dessas, como para adequar as atividades de ensino e pesquisa às necessidades sociais e profissionais, diminuindo a distância entre a universidade e a sociedade (SOBRAL, 1990; GOMES & DESLANDES, 1994).

Os termos multi e pluridisciplinar devem ser diferenciados de interdisciplinar. O primeiro se refere a uma justaposição dos recursos de várias disciplinas, com diversos objetivos, sem cooperação, sem necessariamente implicar em trabalho de equipe e coordenado, enquanto que a pluridisciplinaridade visa um trabalho cooperativo com diversos objetivos, porém sem coordenação (JAPIASSU, 1976; COIMBRA, 1980).

A abordagem interdisciplinar é de aplicação importante aos problemas de saúde, devido à sua complexidade. No ensino médico, essa abordagem constitui-se numa estratégia necessária devido às interações entre o nível básico e aplicado, entre as dimensões biológica e social do conhecimento, entre os enfoques individual e coletivo; além do intercâmbio e integração entre as áreas de conhecimento envolvidas, em termos de projetos específicos, face às demandas do fenômeno saúde-enfermidade.

Com o aumento das especializações, o aprofundamento e a fragmentação dos campos disciplinares em sub-áreas e novas disciplinas, criam-se novos objetos, novas fronteiras que implicam na colaboração entre especialistas de diferentes disciplinas, resultando em novos campos disciplinares e novos profissionais. É para dar conta dessa complexidade dinâmica que se coloca o método interdisciplinar: sem ele, haverá uma

duplicação de esforços, serviços e custos, comprometendo sua organização, expansão e qualidade (SOBRAL, 1990; FORBES & FITZSIMONS, 1993; GOMES & DESLANDES, 1994).

A atuação interdisciplinar aparece na literatura, especialmente nas duas últimas décadas, porém ainda é citada em uma pequena parcela dos trabalhos publicados na área médica. Na maioria dessas publicações, essa atuação, na realidade, não preenche os requisitos de trabalho em equipe, cooperativo, coordenado, e com objetivos específicos, e portanto é erroneamente chamada de interdisciplinar; no entanto, em outros trabalhos, principalmente naqueles que envolvem ensino médico, a estratégia interdisciplinar é corretamente avaliada (SOBRAL, 1990; WILSON, 1990; FORBES & FITZSIMONS, 1993; VELIANOFF *et al.*, 1993; GOMES & DESLANDES, 1994).

Porém, apesar de todas as vantagens conhecidas da atuação interdisciplinar, ainda nos deparamos, especialmente em hospitais responsáveis por atendimentos de maior complexidade, onde a sua utilização acarretaria em diminuição de custos e esforços, com uma atuação médica realizada de forma individualizada e fragmentada nas especialidades ou, eventualmente, sob a forma multidisciplinar, especialmente por meio das chamadas interconsultas.

Esses fatos ocorrem, ainda, em parte por acomodação e falta de iniciativa dos profissionais da área médica em tentar agilizar e diminuir custos no atendimento de determinadas patologias, e em parte devido à vaidade de alguns profissionais em serem coordenados por outros ou dividir espaço e prestígio previamente conquistados.

- O GRUPO INTERDISCIPLINAR DE ESTUDOS DA DETERMINAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DO SEXO

Dentro de um sistema de saúde unificado, hierarquizado e regionalizado, os hospitais universitários são frequentemente responsáveis pelo atendimento de nível secundário, e, especialmente, pelo de nível terciário, com a resolução, portanto, de problemas de saúde de razoável complexidade.

Os distúrbios da determinação e diferenciação do sexo, em especial as ambigüidades genitais, são necessariamente problemas que necessitam de investigação complexa, interdisciplinar, ágil e eficaz: portanto, de nível terciário.

No Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), um dos responsáveis pelo atendimento de uma região com mais de cinco milhões de habitantes, foi criado em 1988 o Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS). Essa iniciativa partiu de profissionais médicos, na áreas de pediatria, genética médica e endocrinologia, interessados em centralizar as atividades de assistência e de pesquisa dos distúrbios da determinação e diferenciação do sexo.

Seus objetivos são:

1. agilizar o atendimento de pacientes nascidos e/ou encaminhados ao HC-UNICAMP por apresentarem alterações na determinação ou diferenciação do sexo;
2. padronizar condutas gerais e específicas para as diversas patologias da área;
3. dar orientação médica e psicológica, bem como assessoria médico-legal, aos pacientes e respectivas famílias;
4. oferecer treinamento profissionalizante aos residentes, estagiários e pós-graduandos;
5. criar e manter arquivo nosológico e de atualização científica;
6. desenvolver pesquisas na área;
7. aprimorar os cursos de graduação e residência médica nas diversas áreas, bem como organizar cursos de pós-graduação e extensão universitária.

Para tanto, aos profissionais que tomaram a iniciativa de sua criação aliaram-se outros das áreas de: cirurgia pediátrica, psicologia, serviço social, radiologia, anatomia patológica, medicina legal, e, recentemente, biólogos da área de biologia molecular.

Nos primeiros 3 anos, a partir de janeiro de 1989, quando o GIEDDS iniciou suas atividades assistenciais, o atendimento ambulatorial ocorria quinzenalmente, porém, atualmente, devido a maior procura para marcação de consultas, esse atendimento é feito uma vez por semana, na área física do Ambulatório de Pediatria do HC-UNICAMP. As avaliações ambulatoriais são realizadas por residentes de terceiro ano das áreas de endocrinologia pediátrica, endocrinologia e genética médica, e supervisionadas por docentes das mesmas áreas. Participam ativamente, ainda, do atendimento ambulatorial, um psicólogo e uma assistente social.

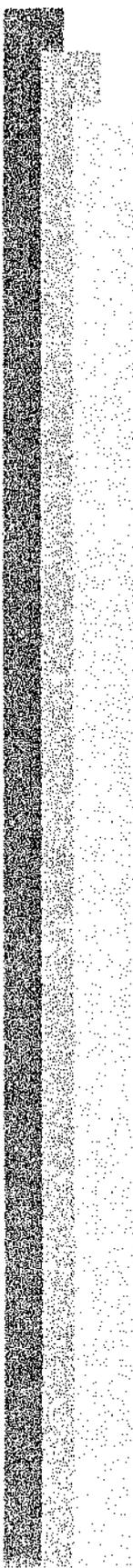
Todos os casos são discutidos em reunião mensal pelo grupo, com a definição da programação diagnóstica e terapêutica. Na reunião o responsável pelo atendimento apresenta o caso e todos os membros presentes opinam a respeito da investigação diagnóstica e programação terapêutica. Nessas discussões de caso estão sempre presentes ao menos um pediatra, um endocrinologista, um geneticista, além do psicólogo e da assistente social ligados ao grupo. Após essas discussões são apresentados seminários de temas relacionados à área, bem como são discutidos artigos de revisão bibliográfica. As reuniões científicas ocorrem na área física do Departamento de Genética Médica, onde se encontra também o arquivo médico dos casos. Existe um coordenador administrativo e um científico eleitos dentro do grupo e que se renovam ou não a cada dois anos.

• OBJETIVOS

1. Caracterizar a população portadora de ambigüidade genital atendida pelo Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP) entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

2. Avaliar o atendimento ambulatorial do GIEDDS HC-UNICAMP, analisando a evolução e resolução dos casos de ambigüidade genital.

3. Localizar e caracterizar outros centros universitários no Brasil que realizam o atendimento de pacientes com distúrbios da diferenciação do sexo.



2. Revisão Bibliográfica

• A DIFERENCIAÇÃO SEXUAL NORMAL

Deve-se aos experimentos de ALFRED JOST (1947) grande parte do que se sabe até hoje acerca da diferenciação sexual normal.

Até cerca de 7 semanas após a fertilização, o embrião humano é potencialmente um organismo bissexual, equipado com primórdios gonadais e genitais capazes de se diferenciar em fenótipo masculino ou feminino. Nessa fase, portanto, não é possível fazer a distinção macro ou microscópica entre embriões com predestinação masculina e aqueles com predestinação feminina. O que existe até então são rudimentos gonadais (*gônadas bissexuais* ou indiferentes), os primórdios dos condutos genitais internos masculinos e femininos (representados por dois sistemas de canais bilaterais, os *duto de Wolff* e os *duto de Müller*), e *rudimentos genitais externos* (Figuras 1, 2, 3 e Anexo A).

- O ESTADO SEXUALMENTE NEUTRO

Do ponto de vista embriológico, o estado sexualmente neutro se caracteriza pelo surgimento sobre as saliências mesonéfricas, na região ventral mediana do embrião, em torno da 4^a a 5^a semana após a fertilização, de novas saliências de *tecido mesenquimatoso* cobertas pelo *epitélio celômico*, as chamadas saliências gonadais. Esse surgimento é induzido pela migração para essa região do mesonefro das *células germinativas primordiais*, originárias da parede da vesícula umbilical próximo ao alantóide. São células grandes que se locomovem por meio de movimentos amebóides ao longo do mesentério do intestino posterior, dividindo-se em duas correntes para atingir o epitélio celômico de cada uma das futuras gônadas.

Em torno da 6^a semana, células do epitélio celômico invadem o mesênquima formando agregados celulares, os *cordões sexuais primitivos*, que cercam as células germinativas e distribuem-se em uma região *cortical* e outra *medular* (Figura 1).

ESTÁGIO INDIFERENCIADO

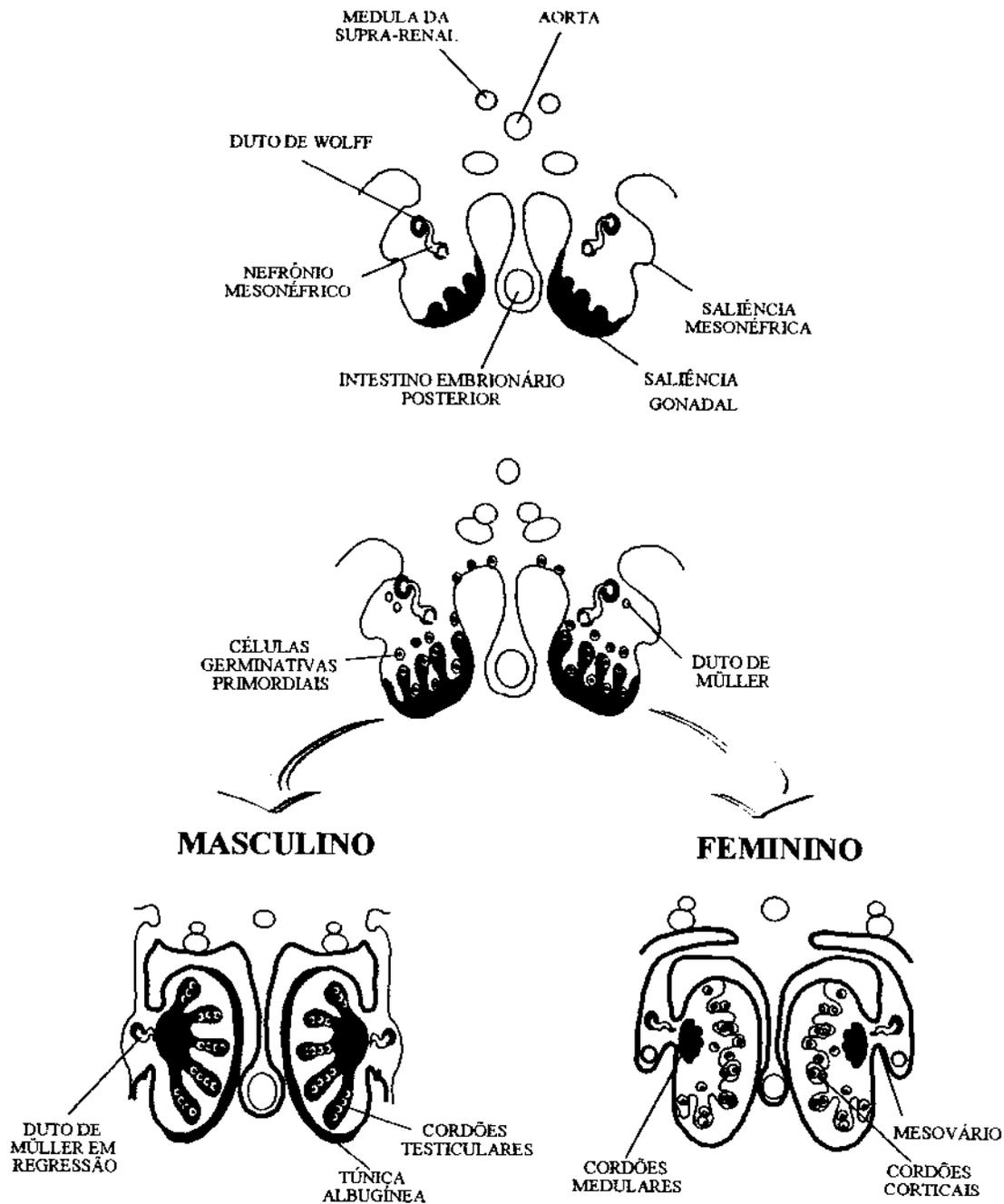


Figura 1: Desenhos esquemáticos mostrando a diferenciação da gônada do estágio indiferenciado para a gônada masculina ou testículo (à esquerda) e para a gônada feminina ou ovário (à direita) (adaptado de MOORE, 1978).

ESTÁGIO INDIFERENCIADO

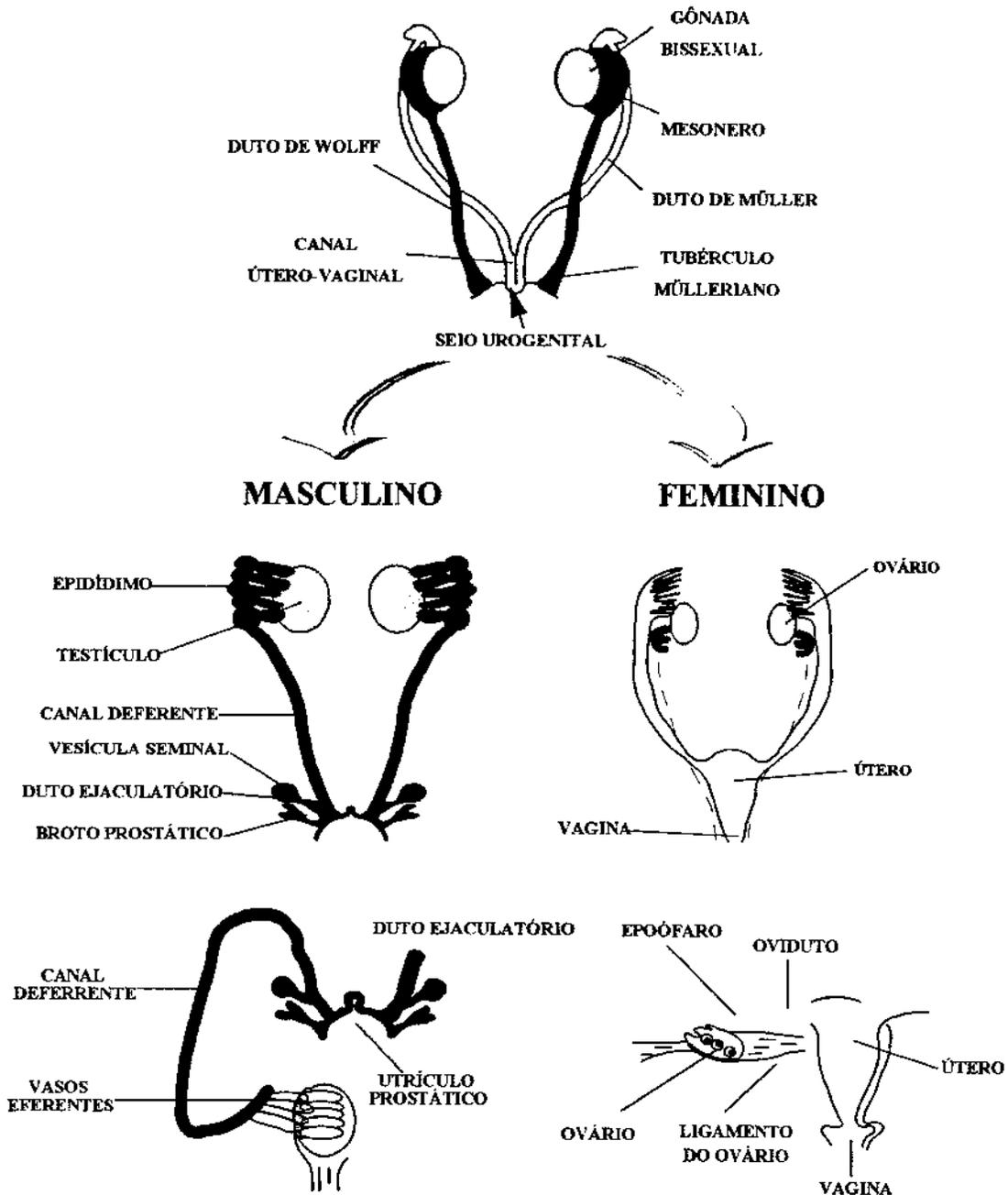


Figura 2: Desenhos esquemáticos mostrando a diferenciação dos primórdios dos condutos genitais internos, representados pelos dutos de Wolff e Müller, para a genitália interna masculina (à esquerda) e feminina (à direita) (adaptado de MOORE, 1978).

ESTÁGIO INDIFERENCIADO

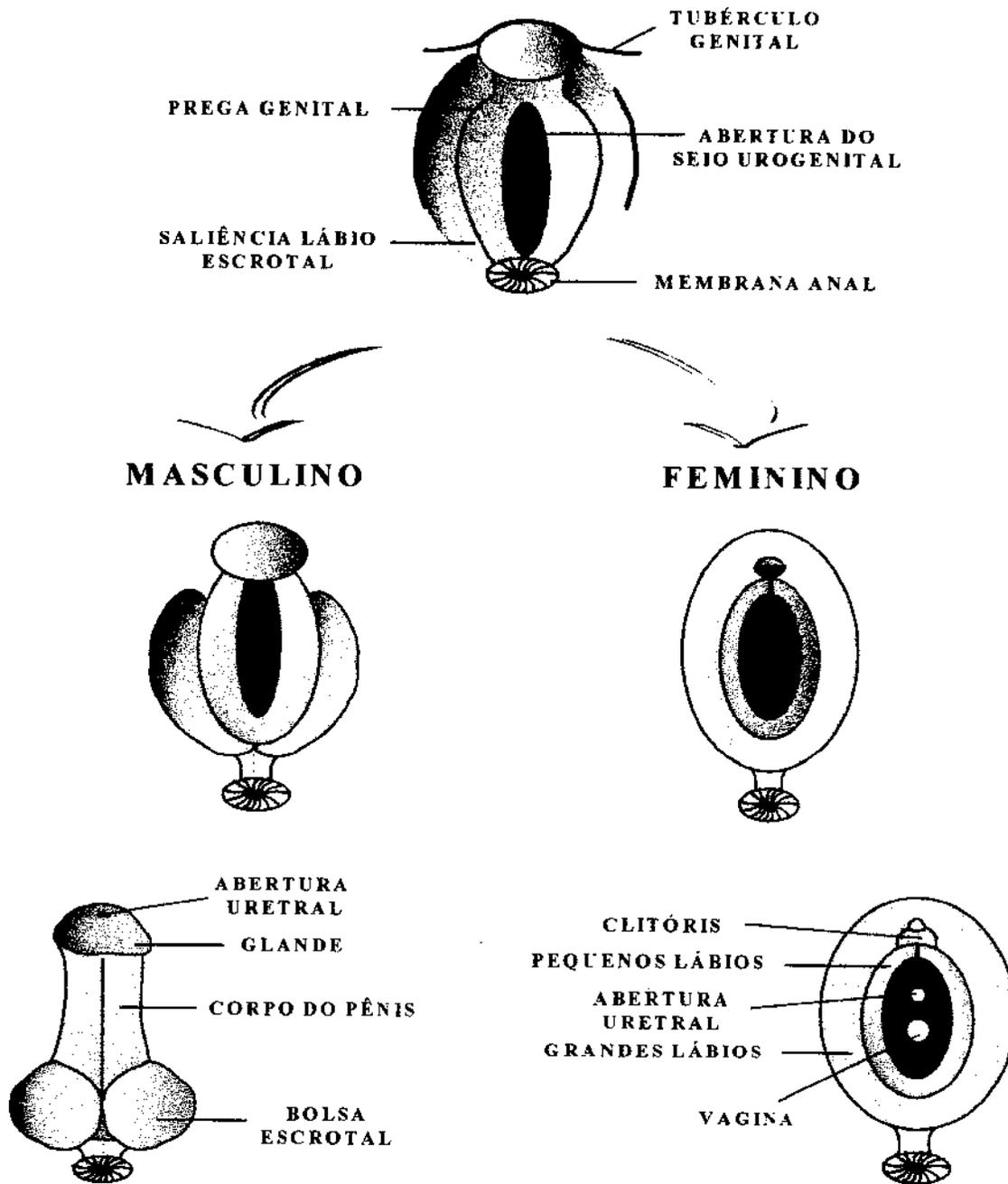


Figura 3: Desenhos esquemáticos mostrando a diferenciação dos rudimentos genitais externos para a genitália externa masculina (à esquerda) e feminina (à direita) (adaptado de MOORE, 1978).

Os *dutos de Wolff*, ou dutos mesonéfricos, são dutos de excreção dos rins medianos (mesonefros) e desembocam inicialmente na cloaca; após a divisão desta pelo septo urorretal, o local de abertura dos dutos de Wolff passa a denominar-se seio urogenital (Figura 2 e Anexo A).

Os *dutos de Müller*, ou dutos paramesonéfricos, surgem de cada lado a partir de invaginações do epitélio celômico. Suas extremidades cranianas, em forma de funil, abrem-se na cavidade peritoneal; correm então paralelamente aos dutos de Wolff no sentido caudal e fundem-se na linha média formando um *canal uterovaginal* em forma de Y, que penetra na parede do seio urogenital formando uma saliência no interior dessa cavidade, o chamado *tubérculo mülleriano* (Figura 2 e Anexo A).

Os *rudimentos genitais externos* compreendem um *tubérculo genital*, que se desenvolve no início da quarta semana, logo seguido por *saliências lábioescrotais* e *pregas urogenitais* que ladeiam a membrana cloacal. Ao final da sexta semana, essa membrana é dividida pelo septo urorretal, surgindo assim a *membrana urogenital*, que logo se rompe para formar a abertura do *seio urogenital*. O tubérculo genital alonga-se e é denominado *falo*, e um sulco coronário delimita sua haste do primórdio da glândula do futuro pênis ou clitóris; um *sulco uretral* revestido por endoderme surge na superfície ventral do falo e é contínuo com a abertura do seio urogenital (Figura 3 e Anexo A) (MOORE, 1978; BEIGUELMAN, 1982; MACIEL-GUERRA, 1994).

A diferenciação subsequente, para o sexo masculino ou feminino, depende do sexo genético do embrião. Na dependência dele teremos o sexo gonadal (diferenciação da gônada primordial em testículo ou ovário) e o sexo fenotípico (diferenciação específica dos dutos genitais internos, seio urogenital e genitália externa) (GRUMBACH, 1996).

- O ESTABELECIMENTO DO SEXO GENÉTICO (DETERMINAÇÃO SEXUAL)

O sexo genético do zigoto é estabelecido pela fertilização de um óvulo normal por um espermatozóide contendo um cromossomo X ou um Y. Em humanos o sexo heterogamético (XY) é masculino e o monogamético (XX) é feminino. O papel do cromossomo Y como determinante da masculinidade já era conhecido desde o final dos anos 50, quando teve início o estudo do cariótipo humano.

Desde essa época, a partir do estudo citogenético de indivíduos portadores de anomalias da diferenciação sexual (mulheres 45,X com síndrome de Turner, homens 47,XXY com síndrome de Klinefelter, e portadores de diversas aberrações numéricas e estruturais dos cromossomos sexuais), todas as evidências apontavam para a existência de um gene no cromossomo Y envolvido especificamente na determinação testicular, denominado *TDF* (*testis determining factor*). O *TDF* foi recentemente isolado por meio de estratégias de clonagem posicional e informações obtidas a partir de homens com cariótipo 46,XX (sexo reverso) nos quais o cromossomo X paterno carregava o *TDF* como resultado de um *crossing-over* desigual dos cromossomos sexuais durante a meiose, e a partir de mulheres 46,XY com microdeleções no braço curto do cromossomo Y (PAGE *et al.*, 1990; PEREIRA *et al.*, 1991; PIVNIK *et al.*, 1992). Dentro de um intervalo genético mínimo de 35 kilobases um gene foi identificado e denominado *SRY* (*sex-determining region on the Y chromosome*), na região 1A1 do braço curto do cromossomo Y, codificando um grupo de 80 aminoácidos encontrado em uma classe de proteínas ligadas à cromatina, chamadas de proteínas de alta mobilidade (*HMG*) (PAGE *et al.*, 1987; GUBBAY *et al.*, 1990; SINCLAIR *et al.*, 1990; HAQQ *et al.*, 1993; WHITFIELD *et al.*, 1993; GIESE *et al.*, 1994). O *SRY* é encontrado nos cromossomos Y de praticamente todos os mamíferos e se expressa quando as gônadas indiferenciadas se transformam em testículos (HAWKINS, 1993).

A identificação, em indivíduos com disgenesia gonadal XY, de mutações no *SRY*, bem como a produção de camundongos transgênicos XX carregando o gene *SRY* que

desenvolveram fenótipo masculino, provam que o *SRY* é o *TDF* (KOOPMAN *et al.*, 1991) e, conseqüentemente, que o *SRY* é um elemento crítico em zigotos masculinos para a diferenciação testicular e não ovariana, além de ser provavelmente o primeiro passo na cascata de eventos genéticos para a diferenciação masculina em mamíferos (NORDQVIST; 1995; JIMÉNEZ *et al.*, 1996).

O *SRY* não somente se liga ao DNA por meio do seu *HMG box*, mas também o dobra em aproximadamente 80° de uma maneira seqüência-específica, e desse modo aproximando de si seqüências distantes de DNA que podem afetar a transcrição de genes por ele regulados (“*downstream*” genes). Portanto, o *HMG box* é essencial para a função do *SRY*, e substituições em seus aminoácidos podem causar disgenesia gonadal XY ao abolir ou modificar a ligação, bem como afetar o ângulo em que o *SRY* dobra o DNA (HAWKINS, 1993).

Mutações no *SRY* humano são responsáveis por aproximadamente 20% dos casos de disgenesia gonadal XY, e o *SRY* está ausente em cerca de 20% dos homens 46,XX (BOUCEKKINE *et al.*, 1994). Portanto, apesar do *SRY* ser a principal chave na diferenciação testicular, um grande grupo de evidências indica que o controle da gonadogênese é um processo muito mais complexo, e que deve haver um número indefinido de genes autossômicos ou ligados ao X nessa cascata de transcrição (MOORE & GRUMBACH, 1992; JIMÉNEZ *et al.*, 1996).

De fato, a seqüência conservada de 80 aminoácidos encontrada no *SRY* também está presente em uma família de genes clonados com base na seqüência homóloga de DNA e chamados de *SOX* (*genes for SRY-box homologous*). Alguns genes *SOX* são conhecidos e se expressam no desenvolvimento embrionário em tecidos específicos. Mutações que levam à perda de função no gene *SOX9*, localizado no braço longo do cromossomo 17, causam uma doença de herança recessiva denominada Displasia Camptomélica, que pode cursar também com sexo reverso em embriões 46,XY (TOMMERUP *et al.*, 1993; WAGNER *et al.*, 1994). O gene *SOX9* se expressa no desenvolvimento de estruturas esqueléticas, bem

como da crista genital, e mutações nesse gene não causam disgenesia gonadal na ausência de Displasia Camptomélica.

O gene *WT-1* (*Wilms tumor suppressor locus*, localizado em 11p13), por sua vez, afeta o desenvolvimento tanto do rim quanto da gônada primordial, e age antes do gene *SRY* e de genes determinantes de ovários (COPPEs *et al.*, 1994). Mutações nesse gene ocorrem nas síndromes de Denys-Drash (pseudo-hermafroditismo masculino disgenético e doença degenerativa renal) (PELLETIER *et al.*, 1991; COPPEs *et al.*, 1993) e *WAGR* (tumor de Wilms, aniridia, malformação genitourinária e/ou gonadoblastoma, e retardo mental) (ROSE *et al.*, 1990).

Sabe-se, ainda, que a duplicação de um gene no braço curto do cromossomo X (Xp21) em indivíduos XY causa disgenesia gonadal e sexo reverso independentemente da presença do *SRY*, enquanto que a deleção desse *locus* não afeta a diferenciação testicular. Especula-se que esse gene, agora chamado *DSS* (*Dosage Sensitive Sex reversal*) esteja ainda envolvido na diferenciação ovariana (BARDONI *et al.*, 1994).

Foi, ainda, descrito o gene *DAX-1* (*DSS* - Hipoplasia Adrenal Congênita, em uma região crítica do cromossomo X, gene 1), expresso nas glândulas supra-renais e testículos (ZANARIA *et al.*, 1994). Os portadores de hipoplasia adrenal congênita e hipogonadismo hipogonadotrófico, doenças de herança ligada ao cromossomo X, apresentam deleções ou mutações deste gene (MUSCATELLI *et al.*, 1994).

Finalmente, também descreveu-se o *SF-1* (*steroidogenic factor-1*), um receptor nuclear único codificado por um gene autossômico localizado em 9q33, como o principal regulador das enzimas envolvidas na esteroidogênese adrenal e gonadal, e que se expressa na gônada indiferenciada. Mutações no gene do *SF-1* em camundongos causa morte celular programada (apoptose) nas adrenais e gônadas fetais (LUO *et al.*, 1994).

Há relatos também de outros genes autossômicos envolvidos na diferenciação sexual: um gene localizado em 9p24.1 (FRYNS *et al.*, 1986; CROCKER *et al.*, 1988; FELLOUS *et al.*, 1996) relacionado a sexo reverso em indivíduos XY; e outro em 8q22.1,

que determina anomalias somáticas (hipertelorismo ocular, orelhas de implantação baixa, malformações de linha média, clinodactilia) e ambigüidade genital, em especial hipospádia (NUNES *et al.*, 1996); e, ainda, a associação de sexo reverso em indivíduos XY com deleção terminal do braço longo do cromossomo 10 (WILKIE *et al.*, 1993).

- A DIFERENCIAÇÃO SEXUAL MASCULINA

Na presença do *SRY*, o primeiro evento observável na gônada bissexual é a diferenciação, por volta da 7ª semana, de células epiteliais em *células de Sertoli* na região medular dos cordões sexuais primitivos, enquanto que as células da região cortical degeneram. As células de Sertoli agrupam-se formando cordões que englobam as células sexuais primitivas, que se tornam, assim, as *espermátogônias*. Esses *cordões testiculares* desenvolvem-se para formar os *túbulos seminíferos*, *túbulos retos* e *rede testis*. Sob o epitélio surge uma espessa cápsula fibrosa, a *túnica albugínea*. As *células intersticiais (de Leydig)*, derivadas do mesênquima, podem ser observadas entre os túbulos a partir da 8ª semana (Figura 1). Uma vez iniciada a diferenciação do testículo, este determinará o restante da diferenciação masculina por meio dos hormônios por ele produzidos (MOORE, 1978; BEIGUELMAN, 1982; MACIEL-GUERRA, 1994).

As células de Sertoli produzem o chamado *hormônio anti-mülleriano (HAM)* a partir da 7ª semana. Trata-se de uma glicoproteína de alto peso molecular (145.000 daltons) que induz a regressão dos dutos de Müller por auto-digestão por enzimas lisossômicas. Assim, nos indivíduos do sexo masculino esses dutos são encontrados apenas como resquício embrionário representado pelo utrículo prostático e apêndices testiculares (Figura 2 e Anexo A). O gene do HAM é pequeno, contém 5 exons, e está localizado no braço curto do cromossomo 19. O HAM é um membro da superfamília de proteínas TGF-beta (*transforming growth factor-beta*) e seu receptor é homólogo aos receptores de outros membros dessa mesma superfamília e codificado por um gene localizado no braço longo do cromossomo 12 (JOSSO, 1992a,b; IMBEAUD *et al.*, 1994, 1996).

A ação do HAM tem diversas peculiaridades. Ele não age por via circulatória, e sim por difusão célula a célula ligando-se ao seu receptor específico, de modo que cada

desaparecimento do testículo (JOSSO *et al.*, 1991; JOSSO, 1992a,b). O gene inibidor dos dutos de Müller é, em parte, regulado pelo SF1, tornando-se um elemento regulatório “*upstream*” na cascata de diferenciação sexual (SHEN *et al.*, 1994).

A partir da 8^a/9^a semana, as células de Leydig fetais produzem a *testosterona*, que estabiliza os dutos de Wolff e permite sua diferenciação em *epididimo*, *canal deferente*, *vesícula seminal* e *duto ejaculatório*. A ação local da testosterona sobre os dutos de Wolff é muito mais importante que sua ação sistêmica, como se pode deduzir do fato de que embriões femininos expostos a andrógenos intra-útero não apresentam condutos genitais internos masculinos (Figura 2 e Anexo A) (GRUMBACH & DUCHARME, 1960; MOORE, 1978; GRUMBACH, 1996); estudos recentes demonstraram que a testosterona é secretada para dentro dos dutos de Wolff, havendo, portanto, uma concentração local biologicamente ativa (TONG *et al.*, 1996). A *próstata* surge por volta da 10^a semana a partir de evaginações endodérmicas da uretra pélvica (MOORE, 1978).

A testosterona é convertida pela enzima 5-alfa-redutase 2 em *dihidrotestosterona*, que viriliza os rudimentos genitais externos entre a 9^a e a 12^a semanas de gestação. A partir da 9^a semana, por ação desse hormônio, o tubérculo genital torna-se a *glande* do pênis e inicia-se o alongamento do falo juntamente com as pregas genitais, formando, assim, o *corpo do pênis*. A fusão das pregas genitais no sentido distal ao longo da superfície ventral do pênis faz com que o sulco uretral recoberto por endoderma dê origem à *uretra peniana*. O orifício uretral externo desloca-se progressivamente em direção à glande, onde uma invaginação ectodérmica dá origem a um novo sulco, contínuo com o sulco uretral do pênis. O fechamento desse sulco move o orifício uretral para a extremidade da glande, unindo, assim, as porções *balânica* e *peniana* da uretra por volta da 12^a semana de gestação, época em que se inicia a formação do *prepúcio*. Este envolve quase por completo a glande em torno da 14^a semana. A *bolsa escrotal* origina-se da fusão das saliências lábio-escrotais na linha média. A migração dos testículos para a bolsa escrotal só se iniciará, porém, por volta da 28^a semana, completando-se, via de regra, em torno da 32^a (Figura 3 e Anexo A) (MOORE, 1978; BEIGUELMAN, 1982; MACIEL-GUERRA, 1994; RUSSELL *et al.*, 1996).

A *gonadotrofina coriônica* estimula as células de Leydig a produzirem andrógenos até o final da primeira metade da gestação; a partir de então, e até o termo, esse estímulo é feito pelas *gonadotrofinas hipofisárias* do próprio feto, em especial o hormônio luteinizante (JOSSO, 1992b), que é portanto, fundamental para a completa descida testicular bem como para o crescimento peniano.

- A DIFERENCIAÇÃO SEXUAL FEMININA

Na ausência do *SRY*, as gônadas permanecem no estadió indiferente até o final da 10^a semana, quando se inicia, então, a diferenciação ovariana. Esta é, portanto, mais tardia que a testicular. Existe um desenvolvimento da região cortical dos cordões sexuais primitivos e degeneração da região medular, e uma diferenciação das células mesenquimatosas em *células foliculares*, que envolvem as células germinativas primordiais, que se tornarão as *ovogônias*. Por volta da 16^a semana são observados os *foliculos primordiais*, que consistem de uma ovogônia envolta por uma camada de células epiteliais achatadas. As ovogônias multiplicam-se ativamente, dando origem aos *ovócitos primários*. Estes, ao se encontrarem rodeados por uma camada de células foliculares cúbicas, passam a denominar-se *foliculos primários*, envolvidos por um *estroma* derivado do mesênquima (Figura 1) (MOORE, 1978; BEIGUELMAN, 1982; MACIEL-GUERRA, 1994).

Para a manutenção ovariana é necessária a presença de dois cromossomos X íntegros, caso contrário os foliculos ovarianos degeneram e a gônada torna-se *disgenética*, ou seja, constituída somente de tecido conjuntivo, sem elementos da linhagem germinativa. O cromossomo X contém várias regiões necessárias para a manutenção ovariana, dentre as quais as mais importantes são a Xp11 (deleções de Xp11.2-11.4 são acompanhadas de amenorréia primária, secundária ou infertilidade) e a Xq13 (genes *POF-2* = gene 2 da falência ovariana prematura e *XIST* = gene da inativação específica da transcrição do cromossomo X, localizados em Xq13-q21.1). Seguem-se as regiões Xp21 (genes *DSS* e *DAM* = *DSS-AHC*, pertencem à superfamília *MAGE*) e Xq25-qter (genes *MAGE* = gene da superfamília dos antígenos associados ao melanoma, localizados em Xq26-28, considerada

também região crítica para falência ovariana prematura) (THARAPEL *et al.*, 1993; DABOVIC *et al.*, 1996).

Há, ainda, disgenesias gonadais XX de herança autossômica recessiva em que a mutação se encontra no gene do receptor de hormônio folículo estimulante (FSH) no braço curto do cromossomo 2 (ROUSSEAU-MERK *et al.*, 1993; THARAPEL *et al.*, 1993). São descritos, também, casos de falência ovariana prematura de herança autossômica dominante ocorrendo presumivelmente por mecanismos distintos daqueles de herança autossômica recessiva (THARAPEL *et al.*, 1993; AITTO MAKI, 1994). Existe, também, uma frequência maior de falência ovariana prematura em mulheres heterozigotas para mutação do cromossomo X frágil (FMR, 1); a relação desse fenômeno com determinantes no braço longo do cromossomo X ainda é discutida (THARAPEL *et al.*, 1993; AITTO MAKI, 1994).

Uma vez que não há produção de hormônio anti-mülleriano, os dutos de Müller se desenvolvem para formar o trato genital feminino (*útero, trompas e porção superior da vagina*).

A não produção de andrógenos determina, por sua vez, a regressão dos dutos de Wolff, que persistem como vestígios embrionários (epoóforo, paraóforo, dutos de Gartner) (Figura 2 e Anexo A). Na ausência de 5-alfa-dihidrotestosterona, o tubérculo genital dá origem à *glande e à haste do clitóris*, as pregas genitais aos *pequenos lábios*, as saliências lábio-escrotais aos *grandes lábios*, que se ligam posteriormente formando a comissura labial posterior e anteriormente formando o monte pubiano, e o seio urogenital à *porção inferior da vagina* (Figura 3 e Anexo A) (MOORE, 1978; BEIGUELMAN, 1982; MACIEL-GUERRA, 1994).

• CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO DO SEXO

Referências a casos de intersexualidade humana existem desde a mais remota antiguidade. Há registros escritos deixados pelos habitantes da antiga Babilônia, centenas de anos antes de Cristo, considerando, inclusive, como um mau presságio o nascimento desses indivíduos, tanto para a família quanto para o próprio reino (*apud* GORDON, 1979).

Na mitologia grega encontra-se a figura de Hermafroditus, filho de Hermes e Afrodite, indivíduo de rara beleza por quem se apaixonou uma ninfa chamada Salmacis, que pediu aos deuses para que jamais se separassem. Os deuses atenderam: foram fundidos em um único ser com os dois sexos (WARKANY, 1971).

Ao longo de milênios quase nenhum conhecimento havia sobre a origem dos casos de intersexualidade, como, de resto, não se conhecia nem mesmo os mecanismos que levavam à diferenciação normal dos dois sexos.

O século XVIII trouxe o desenvolvimento da Anatomia Patológica, e o século XIX, com o surgimento da microscopia, permitiu o estudo da histopatologia. No entanto, somente a partir da década de 40, no século XX, os experimentos de JOST (1947) em embriões de coelhos permitiram que se esclarecesse os passos fundamentais da diferenciação sexual humana. Nas décadas de 50 e 60 foi elucidada a biossíntese dos hormônios esteróides. Na primeira metade da década de 50 identificou-se a cromatina X, que permitiu o exame do sexo nuclear. Em 1959 iniciou-se o estudo do cariótipo humano, porém as técnicas de bandamento cromossômico, que permitem uma análise muito mais acurada dos cromossomos humanos, surgiram em 1970. E, finalmente, nos anos 80 iniciaram-se os estudos de biologia molecular, que têm contribuído para a descoberta dos genes e suas mutações responsáveis pela diferenciação sexual normal e seus distúrbios.

Com o desenvolvimento da Anatomia Patológica e da histopatologia, além das descrições puramente clínicas dos estados intersexuais foi possível caracterizar anomalias gonadais e de genitais internos desses indivíduos. Desse modo, esboçou-se uma primeira

classificação, que separava, basicamente, os casos de hermafroditismo verdadeiro, em que os indivíduos apresentavam os dois tipos de tecido gonadal, dos casos de pseudo-hermafroditismo, em que havia um único tipo de gônada associado a anomalias dos genitais internos e/ou externos, e daqueles casos com ausência de gônadas.

A classificação dos distúrbios da diferenciação sexual vem acompanhando, logicamente, toda a evolução do conhecimento nessa área. Mas embora a nomenclatura utilizada para definir a maior parte das anomalias seja universal, os critérios para reuni-las em diferentes grupos é variável. E assim sendo, são várias as classificações encontradas na literatura pertinente. Todas elas podem ser questionadas em alguns de seus aspectos, como consequência da enorme complexidade do assunto.

À medida em que se amplia o conhecimento, ora abre-se um leque, descobrindo-se que algumas anomalias antes consideradas únicas eram, na verdade, um grupo heterogêneo que antes estava abrigado sob uma única denominação, como no caso das disgenesias gonadais, ora reúne-se numa mesma entidade anomalias antigamente consideradas distintas e que representavam, na verdade, uma expressividade variável de uma mesma patologia básica, como no caso das resistências androgênicas.

Portanto, a classificação dos distúrbios da diferenciação sexual está longe de ser um assunto encerrado. Com toda certeza a biologia molecular vai determinar a modificação de diversas peças desse grande quebra-cabeça, e deve levar poucos anos para que consideremos nossos dogmas e nossas dúvidas atuais tão fora de propósito quanto os que encontramos em livros escritos nas décadas de 60 e 70.

- AMBIGÜIDADE GENITAL: DEFINIÇÃO

Como já foi citado anteriormente, não são todos os distúrbios da diferenciação sexual que se manifestam por ambigüidade genital no recém-nascido; alguns somente serão avaliados na época da puberdade por se apresentarem como atraso no aparecimento das

características sexuais secundárias ou, ainda, essas mesmas características com padrão heterossexual no adolescente.

A detecção da ambigüidade genital será tanto mais fácil quanto mais grave for sua apresentação. Portanto, quando as alterações são discretas, é maior a chance de que não seja feito um diagnóstico precoce de grande importância. Por exemplo, o que parece ser uma simples ausência de gônadas palpáveis numa criança com genitália de aspecto masculino normal pode, na verdade, ser uma hiperplasia congênita das supra-renais, ou seja, podemos estar diante de *uma menina virilizada e não de um menino criptorquídico* (DAMIANI, 1989). Assim sendo, os critérios bastante amplos de definição de ambigüidade genital elaborados por DANISH (1982) e referendados por DAMIANI (1984) têm sido internacionalmente adotados. Segundo esses critérios, uma genitália pode ser considerada ambígua quando houver um ou mais dos seguintes achados ao exame clínico:

em uma genitália de aparente aspecto masculino:

- gônadas não palpáveis;
- gônadas pequenas (maior diâmetro inferior a 0,8 cm);
- microfalo (medida longitudinal do falo esticado menor que 2,5 desvios-padrão da média do tamanho normal para a idade);
- presença de massa inguinal.

em uma genitália de aparente aspecto feminino:

- gônada(s) palpável(is);
- clitoromegalia (diâmetro clitoridiano superior a 0,6 cm);
- algum grau de fusão das saliências lábio-escrotais;
- presença de massa inguinal.

- A CLASSIFICAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

Existem diversas maneiras de classificar os distúrbios da diferenciação sexual, porém uma das mais convenientes para uso clínico será descrita a seguir, estando resumidamente apresentados os principais dados das patologias *que podem cursar com genitália ambígua*, segundo os critérios acima citados.

1. DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO GONADAL (Anexo B):

1.1. Síndrome de Turner: fenótipo feminino.

1.2. Aberrações estruturais do cromossomo X sem fenótipo de Turner:
fenótipo feminino

1.3. Disgenesia Gonadal Completa ou Pura:

1.3.1. com cariótipo 46,XX: fenótipo feminino

1.3.2. com cariótipo 46,XY: fenótipo feminino

1.4. Disgenesia Gonadal Incompleta ou Parcial: atualmente, utiliza-se este termo para indivíduos com cariótipo 46,XY com diferenciação testicular parcial e ambigüidade genital. A histologia gonadal é variável, porém freqüentemente observam-se túbulos seminíferos hipoplásicos associados a áreas semelhantes ao estroma ovariano. A genitália interna consiste de combinação de derivados de Wolff e Müller. Existe risco de transformação neoplásica de ambas as gônadas para, particularmente, gonadoblastoma, ou até seminomas e disgerminomas. A opção de definição do sexo é a feminina, desde que em idade precoce e com reconstrução da genitália externa e remoção das gônadas e dos derivados de Wolff. Essa patologia é considerada uma variante da disgenesia gonadal pura XY de herança recessiva ligada ao cromossomo X ou autossômica dominante com expressão limitada ao sexo masculino. Ambas as formas, completa e incompleta (ou parcial), podem ocorrer na mesma família (BERKOVITZ *et al.*, 1991).

1.5. Disgenesia Gonadal Mista: é um diagnóstico histopatológico, caracterizado pela presença de tecido testicular de um lado e gônada disgenética (ou gônada "em fita", constituída apenas por tecido conjuntivo, sem células da linhagem germinativa) do outro. O testículo é, em geral, anormal do ponto de vista estrutural e funcional, apresentando, na puberdade, aplasia germinativa com túbulos seminíferos compostos apenas por células de Sertoli. O cariótipo freqüentemente encontrado é o mosaicismo 45,X/46,XY. A genitália interna é constituída por vagina, útero e trompa, geralmente do lado da gônada disgenética, e, em alguns casos, por derivados de Wolff do lado testicular. A genitália externa pode apresentar desde um aspecto masculino normal até um feminino normal, porém na maior parte dos casos há ambigüidade genital de diversos graus. Alguns pacientes, pela linhagem 45,X, apresentam anomalias freqüentes na síndrome de Turner, em especial baixa estatura e anomalias renais. Existe risco de transformação neoplásica de ambas as gônadas para, particularmente, gonadoblastoma, ou até seminomas e disgerminomas. A opção de definição do sexo é a feminina, desde que em idade precoce e com reconstrução da genitália externa e remoção das gônadas e dos derivados de Wolff (CHANG *et al.*, 1990; BERKOVITZ *et al.*, 1991).

1.6. Disgenesia Gonadal associada a Doença Degenerativa Renal: uma das formas, a síndrome de Denys-Drash, associa ambigüidade genital a testículos disgenéticos em indivíduos 46,XY com doença degenerativa renal (síndrome nefrótica, nefrite intersticial ou estágios finais de uremia de etiologia desconhecida), além de hipertensão e freqüentemente tumor de Wilms. Tanto os testículos quanto os rins são disgenéticos com predisposição para transformação maligna (PELLETIER *et al.*, 1991; COPPES *et al.*, 1993). Na outra forma, a síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, malformação genitourinária e/ou gonadoblastoma, e retardo mental), os indivíduos do sexo masculino apresentam, na maioria das vezes, algum grau de ambigüidade genital (ROSE *et al.*, 1990). Ambas as síndromes ocorrem por mutações de ponto (Denys-Drash) ou deleções (WAGR) do gene supressor do tumor de Wilms (WT1) localizado no braço curto do cromossomo 11 (ROSE *et al.*, 1990; PELLETIER *et al.*, 1991; COPPES *et al.*, 1993). Também associada a mutações deste gene é a síndrome de Fraiser, que se caracteriza por

gônadas disgenéticas, freqüentemente com gonadoblastoma, insuficiência renal e hipogonadismo, de herança autossômica dominante (BERTA *et al.*, 1992).

1.7. Hermafroditismo Verdadeiro (HV): é um diagnóstico histopatológico, com a demonstração de tecido testicular (com pelo menos túbulos seminíferos e/ou espermatozoides) e ovariano (com pelo menos folículos) presentes num mesmo indivíduo. É denominado lateral quando há ovário de um lado e testículo do outro, bilateral quando há tecido ovariano e testicular (ovotestis) de ambos os lados, e unilateral quando há ovotestis apenas de um lado, independentemente da gônada contra-lateral. Cerca de 60% dos casos apresentam cariótipo 46,XX, 20% mosaicos ou quimeras, e 10% a 20% 46,XY. Nenhuma característica clínica diferencia claramente o hermafrodita verdadeiro das outras causas de ambigüidade genital. O espectro de apresentações clínicas vai desde o homem normal e fértil até a mulher normal e fértil. No entanto, na maioria dos casos relatados existe ambigüidade genital, sendo mais freqüente a genitália predominantemente masculina. A partir da puberdade, porém, mais de 3/4 desenvolvem aumento de mamas, e cerca de 50% menstruam. Quanto à genitália interna, há uma variação ampla de apresentação, à semelhança da genitália externa. Quando diagnosticados em idade precoce, a melhor opção de criação é o sexo feminino, tentando-se quando possível preservar a porção ovariana das gônadas, com possibilidade de puberdade feminina espontânea, bem como fertilidade (NIEKERK & RETIEF, 1981; KROB *et al.*, 1994; DAMIANI *et al.*, 1997).

1.8. Homens XX ou sexo reverso: cerca de 80% desses casos apresentam SRY translocado sobre um dos cromossomos X ou sobre um autossomo. Freqüentemente apresentam-se clinicamente sem ambigüidade genital interna ou externa, exceto por microrquidia bilateral. Cerca de 30% dos casos desenvolvem ginecomastia, e há uma tendência a ocorrer diminuição da pilosidade facial e tendência à distribuição feminina de pelos pubianos. Em cerca de 10 a 20% dos casos pode ocorrer ambigüidade genital com hipospádia e criptorquidia; nestes casos o SRY raramente é detectado, e são estes os podem se associar a hermafroditas verdadeiros 46,XX em uma mesma família. A histologia testicular mostra ausência de espermatogônias, disgenesia dos túbulos seminíferos com fibrose peritubular, e hiperplasia de células de Leydig, alterações essas que são semelhantes

às encontradas na síndrome de Klinefelter. O sexo de escolha de criação é sem dúvida o masculino, porém com prognóstico de infertilidade futura (DE LA CHAPELLE, 1972; ANDERSSON *et al.*, 1986).

1.9. Disgenesia Gonadal associada a Displasia Camptomélica: trata-se de uma displasia óssea de herança autossômica recessiva que se caracteriza por retardo de crescimento pré e pós-natal, membros curtos, arqueamento do fêmur e tibia, malformações do sistema nervoso central, problemas respiratórios e de alimentação, além de outras malformações, com evolução letal no período neonatal ou na primeira infância. Cerca de 60% dos pacientes 46,XY apresentam sexo reverso com fenótipo feminino completo, sendo a genitália interna e externa femininas. Alguns casos exibem ambigüidade genital. As gônadas se assemelham macroscopicamente a ovários, porém histologicamente contêm elementos tanto do estroma testicular como do ovariano, não caracterizando, porém, um ovotestis. O gene responsável por essa patologia é o SOX9, localizado em 17q24.1-q25.1. Esse gene está envolvido tanto na condrogênese quanto no desenvolvimento testicular. Portanto, mutações no SOX9 não acarretam disgenesia gonadal na ausência de displasia camptomélica (TOMMERUP *et al.*, 1993; WAGNER *et al.*, 1994).

1.10. Síndrome de Klinefelter e quadros klinefelterianos: a síndrome de Klinefelter, caracterizada por cariótipo 47,XXY e disgenesia dos túbulos seminíferos, é a aberração de cromossomos sexuais mais freqüente no ser humano. As alterações marcantes surgem na fase puberal, momento em que o diagnóstico usualmente é realizado. Esses pacientes apresentam hipogonadismo hipergonadotrófico (altos níveis de hormônio luteinizante e foliculostimulante a partir dos 12 a 13 anos de idade, com concentrações de testosterona normal ou baixa e de estradiol normal ou elevada), azoospermia, infertilidade, fenótipo masculino, porém com testículos pequenos e endurecidos (geralmente menores que 3 cm no seu maior diâmetro) e às vezes criptorquídicos, distribuição ginecóide de gordura e pelos, alta estatura e envergadura maior que a altura, além de uma alta incidência de ginecomastia, carcinoma de mama, algum grau de comprometimento intelectual, doença pulmonar crônica, e diabetes mellitus. No entanto, as variantes da aneuploidia clássica, do tipo mosaicismo 46,XY/47,XXY podem cursar com características mais discretas e, em

alguns casos, com fertilidade. Quadros klinefelterianos, com maior número de cromossomos X (48,XXXY, 49,XXXXY, 48,XXYY, 49,XXXYY) são diagnosticados mais precocemente pelo retardo mental mais grave, além de cardiopatia, defeitos oculares, sinostose rádio-ulnar e variados graus de hipogonadismo e, eventualmente, ambigüidade genital. A histopatologia testicular varia com a idade e o cariótipo. Em crianças 47,XXY a morfologia testicular é normal, mas no início da puberdade as alterações testiculares vão se tornando evidentes: hialinização e atrofia dos túbulos seminíferos, ausência do tecido conjuntivo peritubular, agregação das células de Leydig, chegando a formar grupos pseudoadenomatosos, e ausência de espermatogênese (SCHWARTZ & ROOT, 1991).

2. PSEUDO-HERMAFRODITISMO MASCULINO: termo usado para caracterizar indivíduos com cariótipo 46,XY e virilização ausente ou deficiente dos genitais externos, e, eventualmente, também dos internos. Suas gônadas são representadas por testículos; quando estes não estão presentes, como nas síndromes de regressão testicular, sua existência prévia é deduzida pela inibição do desenvolvimento dos dutos de Müller. O sexo de criação será determinado pelo grau de virilização da genitália externa, possibilidade de puberdade espontânea e de fertilidade (CONTE & GRUMBACH, 1996) (Anexo C).

2.1. Deficiência de produção de testosterona:

2.1.1. Hipogonadismo hipogonadotrófico: a deficiência de hormônio luteinizante pode ser isolada (herança autossômica recessiva) ou associada a outras deficiências hormonais hipotálamo-hipofisárias, e ainda primária ou secundária a patologias do sistema nervoso central, em especial malformações de linha média (STYNE, 1991). O hipogonadismo hipogonadotrófico pode se associar a hiposmia ou anosmia (por hipo ou aplasia dos lobos olfatórios), caracterizando a síndrome de Kallmann, entidade genética heterogênea cujo padrão de herança mais frequente é o recessivo ligada ao X, com gene localizado em Xp22.3, e de manifestação clínica também heterogênea, podendo-se encontrar em uma mesma família pacientes com apenas comprometimento da função

gonadal, outros com apenas distúrbios do olfato, e outros com associação dessas duas anomalias. Visto que a produção de testosterona pelas células de Leydig na primeira metade da gestação é estimulada pela gonadotrofina coriônica humana, e na segunda metade da gestação pelo hormônio luteinizante produzido pela hipófise fetal, o hipogonadismo hipogonadotrófico pode acarretar criptorquidia, micropênis e hipoplasia escrotal (SCHWANZEL-FUKUDA *et al.*, 1989; HARDELIN *et al.*, 1993).

2.1.2. Hipoplasia ou agenesia das células de Leydig (insensibilidade testicular à gonadotrofina coriônica humana e ao hormônio luteinizante): resultam em deficiente produção de testosterona, de cuja magnitude depende a gravidade da ambigüidade genital. A genitália interna é masculina ou ausente, e a histologia gonadal mostra testículo com ausência ou deficiência marcada das células de Leydig. Laboratorialmente, os níveis de testosterona são baixos e não respondem ao estímulo com gonadotrofina coriônica humana, e os níveis de hormônio luteinizante são elevados. O tratamento depende da idade de diagnóstico e do grau de virilização da genitália externa, porém sempre que possível o sexo de escolha deve ser o feminino. Já foram descritas a herança autossômica dominante com expressão limitada ao sexo masculino, e as mutações do gene do receptor de hormônio luteinizante-gonadotrofina coriônica humana, localizado em 2p21 (KREMER *et al.*, 1995; LATRONICO *et al.*, 1996).

2.1.3. Erros inatos da biossíntese de testosterona: são cinco os níveis enzimáticos que podem estar afetados na síntese de testosterona, a partir do colesterol. É freqüente a presença de uma vagina curta que desemboca em fundo cego; os testículos são geralmente criptorquídicos, e, a partir da puberdade, haverá hiperplasia de células de Leydig devido ao excesso de hormônio luteinizante. Há diminuição da espermatogênese devido a ausência de testosterona intratesticular necessária tanto para iniciar quanto para manter a espermatogênese, e lesão de túbulos seminíferos, devido ao excesso de hormônio folículo estimulante. A genitália externa poderá se apresentar desde tipicamente feminina até com qualquer grau de ambigüidade. Dos cinco passos enzimáticos envolvidos até a produção de testosterona, três são comuns à via de síntese do cortisol (P450scc ou 20-22 desmolase, P450c17 ou 17-hidroxilase e 3-β-OH-esteróide desidrogenase) e são, portanto,

formas de hiperplasia congênita das supra-renais. As outras duas enzimas (P450c17 ou 17-20 desmolase e 17 β -OH esteróide oxidoredutase tipo 3) são exclusivas da via de síntese de testosterona. Todas são doenças de herança autossômica recessiva. O sexo de escolha é o masculino, dependendo, logicamente, do grau de virilização da genitália externa (CONTE & GRUMBACH, 1996) (Anexo D).

2.1.3.1. Deficiência da 20-22 desmolase ou P450scc: essa enzima é necessária para conversão do colesterol em pregnenolona, o primeiro passo da esteroidogênese supra-renal e gonadal. Portanto, sua deficiência acarretará comprometimento de síntese de glicocorticóide, mineralocorticóide e andrógenos. Do ponto de vista anatomopatológico, as supra-renais apresentam-se com importante acúmulo de lipídes (hiperplasia lipóidica supra-renal). Os afetados do sexo masculino apresentam fenótipo feminino, e as crises de perda de sal são graves e precoces. Deficiências enzimáticas parciais causam ambigüidade genital no sexo masculino e perda de sal leve e tardia. Laboratorialmente, observa-se todos os precursores adrenais e gonadais diminuídos, quer após estímulo com gonadotrofina coriônica humana, quer com hormônio adrenocorticotrófico, e aumento da atividade de renina plasmática. O gene que codifica essa enzima está localizado no cromossomo 15, porém, surpreendentemente nenhuma mutação desse gene foi descrita até hoje. As mutações têm sido encontradas no gene que codifica a proteína reguladora aguda da esteroidogênese (**StAR = Steroidogenic Acute Regulatory protein**) localizado em 8p11.2; é essa proteína quem facilita o transporte do colesterol para dentro da mitocôndria (LIN *et al.*, 1995; CONTE & GRUMBACH, 1996).

2.1.3.2. Deficiência da 3- β -OH-esteróide desidrogenase: essa enzima é necessária à conversão da pregnenolona e 17-OH-pregnenolona em progesterona e 17-OH-progesterona, e da dehidroepiandrosterona em delta-4-androstenediona. Portanto, sua deficiência causará comprometimento da síntese de glicocorticóides, mineralocorticóides e andrógenos. Os afetados do sexo masculino podem apresentar vários graus de ambigüidade genital, e perda de sal nos primeiros meses de vida. Têm sido descritas, também, deficiências parciais dessa enzima. Laboratorialmente, caracterizam-se por altos níveis séricos de dehidroepiandrosterona e aumento da atividade de renina

plasmática. O gene localiza-se em 1p13.1, e são as mutações no gene da 3-β-OH-esteróide desidrogenase tipo II que resultam no comprometimento da esteroidogênese adrenal e gonadal. As características puberais normais em vários destes casos são explicadas pela presença normal da 3-β-OH-esteróide desidrogenase tipo I, que age em tecidos periféricos (MENDONÇA *et al.*, 1994; RUSSELL *et al.*, 1994; CONTE & GRUMBACH, 1996).

2.1.3.3. Deficiência da 17-hidroxilase/17-20 desmolase ou P450c17:

uma única enzima tem tanto atividade 17-hidroxilase quanto 17-20 desmolase em tecido adrenal e gonadal. A 17-hidroxilase é necessária para a conversão da pregnenolona e da progesterona em 17-OH pregnenolona e 17-OH progesterona, respectivamente; portanto, sua deficiência acarreta excesso de produção mineralocorticóide e comprometimento da síntese de glicocorticóide e andrógenos. Os afetados do sexo masculino apresentam fenótipo feminino ou variados graus de ambigüidade genital e hipertensão arterial. Formas parciais foram também descritas. Laboratorialmente apresentam altos níveis de corticosterona, desoxicorticosterona e atividade de renina plasmática baixa, e baixos níveis séricos de glicocorticóides e andrógenos, mesmo após estímulo com gonadotrofina coriônica humana ou hormônio adrenocorticotrófico. A 17-20 desmolase é necessária para conversão da 17-OH pregnenolona e da 17-OH progesterona em dehidroepiandrosterona e delta-4-androstenediona respectivamente. Portanto, sua deficiência acarreta apenas comprometimento da síntese de andrógenos. Clinicamente, os pacientes são semelhantes aos que apresentam a deficiência da 17-hidroxilase, porém com hipertensão arterial mais leve e sem hiperplasia congênita das supra-renais. Laboratorialmente também se assemelham à deficiência da 17-hidroxilase, porém com níveis mais baixos de mineralocorticóides e níveis mais elevados de 17-OH progesterona. O gene da P450c17 localiza-se em 10q23.4 e várias mutações já foram descritas, caracterizando formas completas ou parciais, isoladas ou com associação das duas deficiências enzimáticas. O sexo de criação preferencial é o masculino, porém na dependência do grau de virilização da genitália externa (YANASE *et al.*, 1991; CONTE & GRUMBACH, 1996).

2.1.3.4. Deficiência da 17 β -OH esteróide oxidoreductase tipo 3:

essa enzima, expressa primariamente nos testículos, é necessária para a conversão da delta-4-androstenediona em testosterona, e portanto sua deficiência acarreta apenas defeito de síntese de testosterona com acúmulo de seus precursores, especialmente a delta-4-androstenediona, e também a estrona. Os pacientes apresentam variados graus de ambigüidade genital externa, com progressiva virilização na puberdade e ginecomastia. Formas parciais da doença já foram descritas, bem como várias mutações em seu gene localizado em 9q22. O sexo de criação é preferencialmente o masculino (ANDERSSON *et al.*, 1996; CONTE & GRUMBACH, 1996).

2.2. Defeito do metabolismo dos andrógenos nos tecidos periféricos

2.2.1. Deficiência de 5- α redutase tipo 2: essa enzima é necessária para a conversão da testosterona em dihidrotestosterona, responsável pela diferenciação da genitália externa masculina na vida fetal, e, durante a puberdade, necessária para o desenvolvimento de pêlos sexuais e da próstata, e ainda de acne e recessão temporal do cabelo. Portanto, a deficiência dessa enzima causa, em indivíduos 46,XY, ambigüidade genital externa acentuada, geralmente com hipospádia grave (períneo-escrotal pseudo-vaginal), falo pequeno, e seio urogenital com vagina em fundo cego e os testículos diferenciam-se normalmente, porém a próstata é rudimentar. Esses pacientes, quando não diagnosticados precocemente, são criados freqüentemente como mulheres, mas na puberdade virilizam (sem as características dependentes de dihidrotestosterona e sem ginecomastia) e adquirem, na maioria das vezes, identidade masculina. É doença de herança autossômica recessiva e ocorre devido a mutações do gene da 5- α redutase tipo 2, localizado no cromossomo 2. O diagnóstico é suspeitado pela relação testosterona/dihidrotestorena aumentada após teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana, e confirmado pela diminuição da atividade *in vitro* da 5- α redutase em pele de região genital, pelo decréscimo da conversão de testosterona administrada *in vivo* para dihidrotestosterona, e/ou aumento da relação 5 β /5 α dos esteróides urinários derivados de testosterona, ou ainda por estudo molecular do gene da 5- α redutase tipo 2. O sexo de criação deve ser o masculino com correção precoce da hipospádia, e uso de testosterona ou

dihidrotestosterona para induzir o crescimento do falo (ODAME *et al.*, 1992; WILSON *et al.*, 1993; RUSSEL & WILSON, 1994).

2.2.2. Insensibilidade androgênica ou defeito do receptor de andrógeno:

2.2.2.1. Insensibilidade (ou resistência) completa aos andrógenos (ou síndrome de feminização testicular ou síndrome de Morris): doença de herança recessiva ligada ao cromossomo X. O gene do receptor de andrógenos localiza-se em Xq11-Xq12 e suas alterações já descritas incluem deleção ou mutações de ponto na região de domínio da ligação esteróide ou de ativação da transcrição. Nesses casos, os testículos secretam normalmente testosterona na vida fetal e na puberdade. Porém, tanto a genitália quanto os outros órgãos-alvo não respondem aos andrógenos nessas fases, causando diferenciação feminina da genitália externa e do seio urogenital, além de feminização na puberdade. O eixo hipotálamo-hipofisário também não tem sensibilidade aos andrógenos, levando a um aumento do hormônio luteinizante, o que causará, na puberdade, grandes incrementos da produção de estradiol pelo testículo (daí a denominação fisiopatológica correta de *feminização testicular*). Tais pacientes se apresentam, portanto, com ausência de dutos genitais internos (os dutos de Wolff regredem pela não ação da testosterona, e os de Müller pela ação normal do hormônio anti-mülleriano), vagina em fundo cego e genitália externa feminina normal, exceto pela freqüente presença de gônadas inguinais ou lábio-escrotais. Na puberdade, a distribuição de pêlos (geralmente escassos) e gordura é ginecóide, as mamas têm características femininas normais, e as pacientes apresentam amenorréia primária. A opção sexual é indubitavelmente feminina, porém há controvérsias quanto à época ideal para orquiectomia, se precoce pelo risco de malignização, ou se após a puberdade pela possibilidade de desenvolvimento espontâneo de caracteres sexuais secundários (GRIFFIN, 1992; GRIFFIN *et al.*, 1995; QUIGLEY *et al.*, 1995; PINSKY *et al.*, 1996).

2.2.2.2. Insensibilidade (ou resistência) parcial (ou incompleta) aos andrógenos (ou síndrome de Reifenstein): doença de herança recessiva ligada ao X, visto que o gene é o mesmo da forma completa, porém as mutações causam um defeito parcial

na função do receptor de andrógenos. Os pacientes podem apresentar os mais variados graus de masculinização da genitália externa e interna, e do seio urogenital. Os testículos podem ser criptorquídicos ou de localização normal, e freqüentemente ocorre ginecomastia na puberdade, além do comprometimento da espermatogênese. Laboratorialmente, também há aumento de hormônio luteinizante, testosterona e estradiol. A opção do sexo vai depender do grau de virilização da genitália externa, e, portanto, da gravidade da resistência androgênica (GRIFFIN, 1992; GRIFFIN *et al.*, 1995; QUIGLEY *et al.*, 1995; PINSKY *et al.*, 1996).

2.2.2.3. Insensibilidade (ou resistência) leve aos andrógenos: a apresentação clínica pode ser de homens, geralmente criptorquídicos, com virilização normal na puberdade, algum grau de ginecomastia, mas caracteristicamente azoospêrmicos (síndrome do homem infértil) ou de homens com virilização deficiente, ginecomastia, porém com fertilidade normal (AIMAN *et al.*, 1979; GRIFFIN, 1992).

2.3. Persistência dos dutos de Müller: ocorre ou por uma deficiência de produção do hormônio anti-mülleriano (gene em 19p) ou por defeito do receptor do mesmo hormônio (gene em 12q). Clinicamente, a maioria desses pacientes se apresentam com criptorquidia e hérnia inguinal, que contém, geralmente, trompas, útero e o testículo (chamada de *hernia uteri inguinalis*), com o restante da genitália externa masculina normal. O grau de desenvolvimento dos dutos de Müller é variável e, freqüentemente, assimétrico. A função testicular é normal, porém alguns pacientes podem desenvolver neoplasia testicular após a puberdade. O tipo de defeito genético pode ser suspeitado pelo nível sérico do hormônio anti-Mülleriano: se baixo ou indetectável, o defeito é decorrente de mutação do gene que codifica o hormônio; se elevado, mutação no seu receptor. Enquanto várias mutações do gene do hormônio anti-mülleriano já foram descritas, apenas uma mutação, a deleção de 27 pares de base no exon 10, corresponde a 60% das alterações encontradas no gene do seu receptor. São doenças de herança autossômica recessiva (JOSSO *et al.*, 1991; JOSSO, 1992a; IMBEAUD *et al.*, 1996).

2.4. Síndromes de regressão testicular bilateral: o fenótipo vai depender da fase do desenvolvimento embriológico em que ocorreu a regressão testicular. A prova da existência prévia de tecido testicular é, no mínimo, a regressão dos derivados de Müller. Esses pacientes se caracterizam, portanto, pela ausência de gônadas, de útero, trompas, e da porção superior da vagina, e pela presença de um retardo puberal com hipogonadismo hipergonadotrófico (JOSSO & BRIAND, 1980). De acordo com a época em que ocorreu a regressão testicular, pode ser classificada em:

2.4.1. Agonadismo: a regressão testicular ocorre entre a 8^a e a 12^a semana de gestação, e com isso na genitália interna observa-se dutos de Wolff rudimentares ou hipoplásicos, e a genitália externa é geralmente feminina. O sexo de escolha de criação é o feminino (CLEARY *et al.*, 1977; MACIEL-GUERRA *et al.*, 1991).

2.4.2. Síndrome dos testículos rudimentares: a regressão testicular ocorre entre a 14^a e a 20^a semana de gestação, tendo havido o tempo suficiente para melhor desenvolvimento dos ductos de Wolff e, também, para virilização parcial da genitália externa, que, geralmente, se apresenta com micropênis, criptorquidia e graus leves de hipospádia. O sexo de escolha de criação vai depender da gravidade da ambigüidade genital (JOSSO & BRIAND, 1980).

2.4.3. Anorquia: a regressão testicular ocorre após a 20^a semana de gestação. Nessa fase, a produção de testosterona e dihidrotestosterona é necessária apenas para crescimento peniano e descida testicular. Portanto, dependendo da época da regressão teremos variados graus de micropênis e criptorquidia. O sexo de escolha de criação é o masculino (CONNORS & STYNE, 1985).

2.5. Interferência transplacentária da biossíntese de testosterona por drogas ingeridas pela mãe (iatrogênico): as drogas são basicamente progestágenos, e usadas freqüentemente com o objetivo, mal sucedido, de abortamento. A hipospádia é a manifestação mais comum, mas a dose, a potência, e a época do uso são fatores determinantes da gravidade da ambigüidade genital e da definição do sexo social. São duas

as hipóteses fisiopatológicas principais: inibição da 3- β -OH-esteróide desidrogenase do testículo fetal ou ação direta no primórdio da genitália externa, interferindo no processo de invaginação ectodérmica da glândula peniana (AARSKOG, 1979; DRISCOLL & TAYLOR, 1980).

2.6. Secundário a quadros sindrômicos:

2.6.1. Com herança mendeliana:

2.6.1.1. Síndrome ATR-X: caracteriza-se pela associação com alfa-talassemia e retardo mental, com herança ligada ao X. São freqüentes os dismorfismos faciais (como telecanto, epicanto e hipoplasia da porção média da face) e as alterações geniturinárias (agenesia renal, hidronefrose e ambigüidade genital). É resultado de mutações do gene helicase-2 ligado ao cromossomo X (Xq13), membro de um subgrupo da superfamília de helicase, que inclui proteínas com função de recombinação e reparação de DNA, além de transcrição (HOUDAYER *et al.*, 1993).

2.6.1.2. Síndrome RSH (ou Smith-Lemli-Opitz): caracteriza-se por retardo de crescimento e mental, microcefalia, hidrocefalia, ausência de corpo caloso, dismorfismos faciais (como ptose palpebral, epicanto, catarata, nariz em sela, micrognatismo e palato fendido), sindactilia, alterações geniturinárias (doença cística renal, hidronefrose, hipoplasia renal, ambigüidade genital), cardiopatia congênita (Tetralogia de Fallot, ventrículo único), e malformações gastrintestinais (distúrbios da deglutição, refluxo gastroesofágico e estenose de piloro). É doença de herança autossômica recessiva, e em vários casos encontra-se deleção parcial do cromossomo 7. Laboratorialmente, os pacientes apresentam baixo nível sérico e fecal de colesterol e acúmulo de 7-dehidrocolesterol, secundários a um defeito da síntese do colesterol, provavelmente por deficiência da 7-dehidrocolesterol redutase. A sobrevivência maior com melhor prognóstico de crescimento e desenvolvimento neurológico e socialização está diretamente ligada à administração oral de altas doses de colesterol a esses pacientes (TINT *et al.*, 1995).

2.6.1.3. Síndrome FG (ou Opitz-Kaveggia): caracteriza-se por retardo de crescimento e mental, hipotonia, convulsões, agenesia parcial de corpo caloso, macrocefalia, dismorfismos faciais (como telecanto, hipertelorismo ocular e orelhas dismórficas), surdez neurossensorial, alterações gastrintestinais (constipação, megacólon, ânus imperfurado), cardíacas, e criptorquidia. É de herança recessiva ligada ao X (OPITZ *et al.*, 1988).

2.6.1.4. Síndrome G/BBB tipo I: caracteriza-se por defeitos de linha média, tais como: palato fendido, hipospadia, agenesia de corpo caloso, anomalias laringeas, esofágicas e cardíacas, e retardo de desenvolvimento neurológico. É doença de herança ligada ao X, com gene localizado em Xp22 (ROBIN *et al.*, 1995).

2.6.1.5. Síndrome G/BBB tipo II: caracteriza-se por hipertelorismo ocular, telecanto, fenda laringotraqueoesofágica, labial, palatina, e de úvula, dificuldade de deglutição, choro rouco, hipospadia, criptorquidia, retardo mental e anomalias cardíacas. É de herança autossômica dominante com gene localizado em 22q11.2. O fenótipo dos tipos I e II é muito semelhante, e o diagnóstico diferencial entre elas necessita da avaliação molecular (ROBIN *et al.*, 1995).

2.6.1.6. Síndrome de Seckel: caracteriza-se por severo retardo de crescimento e mental, microcefalia, nariz proeminente, micrognatia, clinodactilia, hipoplasia do rádio e da fibula, 11 pares de costelas, pancitopenia, e micropênis e criptorquidia. É de herança autossômica recessiva (JONES, 1988).

2.6.1.7. Síndrome de Aarskog: caracteriza-se por hipertelorismo ocular, braquidactilia e escroto em cachecol, associados a baixa estatura, hipodontia, problemas ortodônticos, leve *pectus escavatum*, hérnia inguinal e umbilical, e criptorquidia. É doença de herança autossômica dominante ou ligada ao X (AARSKOG, 1970).

2.6.2. Sem herança mendeliana: são vários os quadros com associação de malformações complexas ou não que se acompanham de ambigüidade genital em indivíduos do sexo masculino, como:

2.6.2.1. Associação blefarofimose, blefaroptose, hipotireoidismo congênito e ambigüidade genital (JONES, 1988)

2.6.2.2. Associação CHARGE: coloboma, doença cardíaca (*heart*), atresia de coana, retardo de crescimento e desenvolvimento, anomalias genitais, hipogonadismo, anomalias de orelhas (*ear*) e surdez. É uma doença de etiologia desconhecida e com risco insignificante de recorrência familiar (JONES, 1988).

2.6.2.3. Associação VATER: anomalias vertebrais e ventriculares, ânus imperfurado, fístula traqueoesofágica, displasia do rádio e dos rins, associados a retardo de crescimento e ambigüidade genital. É doença de etiologia desconhecida e ocorrência esporádica (JONES, 1988).

2.6.2.4. Síndrome fetal alcoólico: retardo de crescimento e mental, microcefalia, fissuras palpebrais, hipoplasia maxilar, nariz curto, anomalias articulares, comunicação interatrial, criptorquidia e micropênis. Ocorre, freqüentemente, devido a exposição do feto a altas doses de álcool ingeridas pela mãe (JONES, 1988).

2.6.2.5. Síndrome de Wolf: caracteriza-se por deleção 4p16.3, manifestando-se clinicamente por grave retardo de crescimento e mental, hipotonia, assimetria craniana, hipertelorismo ocular, estrabismo, deformidade de íris, fenda lábio-palatina, micrognatia, anomalias cardíacas, hipospadia e criptorquidia (JONES, 1988).

2.6.3. Quadros com malformações complexas não esclarecidos.

2.7. Idiopático: apesar de uma ampla e adequada avaliação laboratorial de todos os casos de pseudo-hermafroditismo masculino, uma proporção importante não tem sua etiologia esclarecida, variando de 25 a 50%, o que evidencia as dificuldades de diagnóstico e de conduta a serem tomadas nesses casos (BERKOVITZ *et al.*, 1984).

3. PSEUDO-HERMAFRODITISMO FEMININO: termo utilizado para caracterizar indivíduos com cariótipo 46,XX, cujas gônadas são representadas por ovários, com genitais internos femininos normais, e que apresentam algum grau de virilização de sua genitália externa. O sexo de criação, sempre que possível, de acordo com a idade ao diagnóstico, deverá ser o feminino, pois estes indivíduos, com a patologia de base adequadamente tratada, apresentarão puberdade feminina e fertilidade normais (GRUMBACH, 1996) (Anexo E).

3.1. Hiperplasia congênita das supra-renais: É a principal causa de pseudo-hermafroditismo feminino. Das 5 passagens enzimáticas necessárias para a síntese do cortisol, a deficiência de 3 delas poderá causar a virilização da genitália externa feminina, devido ao excesso de produção de andrógenos. Nessas 3 situações ocorrerá deficiência da síntese do cortisol, acarretando a hiperplasia supra-renal, pelo retrocontrole positivo no eixo hipotálamo-hipófise, aumentando a secreção do hormônio liberador de corticotrofina e do hormônio adrenocorticotrófico, respectivamente. Haverá além de excesso de produção de andrógenos por acúmulo dos metabólitos pré-bloqueio, deficiência ou excesso de secreção mineralocorticóide. São doenças de herança autossômica recessiva (GRUMBACH, 1996) (Anexo D).

3.1.1. Deficiência da 3-β-OH-esteróide desidrogenase: essa enzima é necessária para a conversão da pregnenolona e 17-OH-pregnenolona em progesterona e 17-OH-progesterona, e da dehidroepiandrosterona em delta-4-androstenediona. Portanto, sua deficiência causará comprometimento da síntese de glicocorticóide, mineralocorticóide e andrógenos. Porém, há acúmulo de dehidroepiandrosterona, um andrógeno fraco, incapaz de virilizar completamente a genitália masculina, porém suficiente, quando acumulado, para causar variados graus de virilização da genitália externa feminina. A perda de sal apresenta-se freqüentemente nos primeiros meses de vida. Têm sido descritas, também, deficiências parciais dessa enzima, causando graus leves de ambigüidade genital, sem quadro clínico evidente de perda de sal. Laboratorialmente, caracterizam-se por altos níveis séricos de dehidroepiandrosterona e aumento da atividade de renina plasmática. O gene localiza-se em 1p13.1, e esses pacientes apresentam mutações no gene da 3-β-OH-esteróide

desidrogenase tipo II, resultando no comprometimento da esteroidogênese adrenal e gonadal. As características puberais normais em vários destes casos são explicadas pela presença normal da 3-β-OH-esteróide desidrogenase tipo I, que age em tecidos periféricos (SIMARD *et al.*, 1993; MENDONÇA *et al.*, 1994).

3.1.2. Deficiência da 21-hidroxilase ou P450c21: é responsável por aproximadamente 90% dos casos de hiperplasia congênita clássica das supra-renais. Essa enzima é necessária para a conversão da progesterona em desoxicorticosterona, e da 17-OH-progesterona em 11-desoxi-cortisol (composto S). A sua deficiência, na maioria das vezes, causará deficiência glico e mineralocorticóide, além do excesso de produção de andrógenos (forma perdedora de sal). No entanto, em alguns casos a deficiência mineralocorticóide nem sempre é evidente (forma virilizante simples). Existem formas parciais da doença com manifestação mais leve ao nascimento, ou de aparecimento tardio. As formas clássicas apresentam elevados níveis séricos de progesterona, 17-OH-progesterona, dehidroepiandrosterona, delta-4-androstenediona e testosterona. Nas formas perdedoras de sal ocorre ainda aumento da atividade de renina plasmática, hiponatremia, hipercalemia e acidose metabólica. Devido ao excesso androgênico, essa patologia, se não tratada adequadamente, levará a uma virilização pós-natal progressiva, com aumento da velocidade de crescimento, avanço da maturação esquelética, pilificação pubiana, hirsutismo, acne, aumento de massa muscular, engrossamento da voz, irregularidade menstrual e infertilidade. Em geral, existem duas cópias do gene da 21-hidroxilase (CYP21A e CYP21B) ligadas ao complexo de histocompatibilidade (HLA) no braço curto do cromossomo 6. Porém, somente o CYP21B tem expressão gênica, sendo o CYP21A um pseudogene inativo apesar de 97% de homologia com o gene ativo. Esses dois genes se intercalam com outros 2 genes altamente homólogos entre si que codificam o componente C4 do complemento, o C4A e o C4B. As alterações moleculares responsáveis pela deficiência desta enzima ocorrem, portanto no CYP21B, e são deleções e conversões em larga escala (25% dos casos) e microconversões ou mutações de ponto (75%) (MILLER & LEVINE, 1987).

3.1.3. Deficiência da 11-β-hidroxilase ou P450c11: é responsável por cerca de 5% dos casos de hiperplasia congênita das supra-renais. Esse complexo enzimático inclui 2 enzimas intimamente relacionadas: a 11-β-hidroxilase (ou CYP11B1) e a aldosterona sintase (ou CYP11B2). Ambas isoformas têm atividade de 11-hidroxilação, convertendo desoxicorticosterona em aldosterona e 11-desoxicortisol em cortisol, porém apenas a CYP11B2 tem também atividade de 18-hidroxilação e 18-oxidação para conversão de corticosterona em aldosterona. A CYP11B1 e a CYP11B2 são codificadas nos 2 genes localizados em 8q21-q22. Portanto, as deficiências das enzimas P450c11 são capazes de causar quadros de hiperplasia congênita das supra-renais, com excesso de andrógenos e mineralocorticóides, bem como quadros de deficiência mineralocorticóide isolada. A variabilidade clínica é ampla, com a existência de formas de deficiência parcial e manifestação mais leve e tardia, embora predominem os quadros de virilização da genitália feminina acompanhados de hipertensão, esta geralmente de manifestação entre o primeiro e segundo ano de vida. Se essa doença não é tratada, há uma progressão da virilização, que pode se manifestar com um ou mais dos seguintes sinais: aumento da velocidade de crescimento, da maturação esquelética, da clitoromegalia, da massa muscular, pubarca, hirsutismo, acne, engrossamento da voz e irregularidade menstrual. O diagnóstico laboratorial é realizado pelo aumento importante dos níveis séricos de composto S e desoxicorticosterona (WHITE *et al.*, 1994).

3.2. Deficiência da aromatase placentária (P450 aromatase): A aromatização e dessulfuração dos andrógenos fetais são essenciais para a produção de estrógenos pela placenta humana. A deficiência da aromatase placentária foi recentemente identificada, sendo responsável pela virilização materna e do feto feminino durante a gravidez. No terceiro trimestre de gestação os níveis séricos maternos de estrógenos são baixos e os de andrógenos altos. Após o nascimento de uma criança do sexo feminino com grave ambigüidade genital, a virilização materna vai gradualmente desaparecendo, e o recém-nascido cresce normalmente, sem sinais de excesso androgênico. Os níveis materno e neonatal de estrógenos normalizam entre o segundo e o sexto mês após o parto. É doença de herança autossômica recessiva com gene localizado em 15q21.1 (SHOZU *et al.*, 1991; QIN *et al.*, 1996).

3.3. Transferência placentária de andrógenos/progestágenos produzidos ou ingeridos pela mãe durante a gestação: Nessa situação encontramos os tumores maternos virilizantes de ovário ou adrenal, bem como as hiperplasias supra-renais maternas mal controladas durante a gestação (HENSLEIGH & WOODRUFF, 1978). É descrita, também, a virilização da genitália externa fetal feminina pelo uso de testosterona ou seus análogos, bem como pelo uso de progestágenos orais semi-sintéticos (17-etiniltestosterona, 17- α -etinil-19-nortestosterona, noretinodrel e acetato de medroxiprogesterona), de danazol e de dietilestilbestrol (ISHIZUKA *et al.*, 1964).

3.4. Secundário a quadros síndrômicos: podendo estar associados a anomalias do desenvolvimento do trato urinário, com a presença de cloaca e/ou atresia de reto e fistulas gastrintestinais e geniturinárias. Nesses casos pode-se observar, também, uma diferenciação inadequada dos dutos de Müller, com ausência ou hipoplasia das trompas e do útero (PARK *et al.*, 1972).

3.4.1. Com herança mendeliana:

3.4.1.1. Síndrome de Apert (acrocefalosindactilia): associa craniosinostose, principalmente da sutura coronal, hipoplasia facial média, sindactilia, dedos curtos e falange distal do polegar alargada. Ocasionalmente, pode ser acompanhada de malformações gastrointestinais, renais, genitais, pulmonares e cardíacas. Herança autossômica dominante (JONES, 1988).

3.4.1.2. Leprechaunismo (síndrome de Donohue): associa importante retardo de crescimento pré e pós-natal, com diminuição acentuada do tecido adiposo, retardo mental, hipoglicemia, hiperplasia pancreática, e clitoromegalia. Herança autossômica recessiva (JONES, 1988).

3.4.1.3. Síndrome de Bowen: associa retardo de crescimento e mental, dificuldades alimentares, flexão dos dedos, glaucoma congênito, malformação cardíaca, agenesia de corpo caloso, clitoromegalia e morte precoce. Herança autossômica recessiva (JONES, 1988).

3.4.1.4. Pseudo-hermafroditismo feminino associado a anomalias esqueléticas (hipoplasia de maxilares e mandíbula, fusão umeral e deslocamento ulnar): Herança autossômica recessiva (JONES, 1988).

3.4.1.5. Síndrome de Seckel: caracteriza-se por severo retardo de crescimento e mental, microcefalia, nariz proeminente, micrognatia, clinodactilia, hipoplasia do rádio e da fibula, 11 pares de costelas, pancitopenia, e aumento do falo. É de herança autossômica recessiva (JONES, 1988).

3.4.2. Sem herança mendeliana:

3.4.1.1. Síndrome de Wiedemann-Beckwith: associa macrossomia com gigantismo, macroglossia, policitemia neonatal, hipoglicemia na infância, onfalocele, depressões lineares nos lóbulos das orelhas, displasias renal, pancreática e adrenal, hemihipertrofia, gonadoblastoma, hepatoblastoma, carcinoma adrenal, tumor de Wilms, e clitoromegalia. A etiologia é desconhecida e frequentemente são casos esporádicos. Há relatos de duplicação 11p, em especial a região 11p15 (JONES, 1988).

3.4.1.2. Associação VATER: anomalias vertebrais e ventriculares, ânus imperfurado, fistula traqueoesofágica, displasia do rádio e dos rins, associados a retardo de crescimento e ambigüidade genital. É doença de etiologia desconhecida e ocorrência esporádica (JONES, 1988).

3.4.2.3. Síndrome de Wolf: caracteriza-se por deleção 4p16.3, manifestando-se clinicamente por grave retardo de crescimento e mental, hipotonia, assimetria craniana, hipertelorismo ocular, estrabismo, deformidade de íris, fenda labiopalatal, micrognatia, anomalias cardíacas, ambigüidade genital com clitoromegalia (JONES, 1988).

3.4.3. Quadros com malformações complexas não esclarecidos.

3.5. Idiopático: Trata-se, geralmente, de crianças que apresentam apenas discreto grau de aumento do clitóris, sem caráter progressivo. É necessário para seu diagnóstico que todas as demais causas sejam descartadas.

4. OUTROS: São quadros com malformações genitais, não atribuíveis a alterações gonadais, hormonais ou cromossômicas, podendo estar associados a malformações de coluna lombar e sacral, urinárias, e gastrintestinais (DAMIANI, 1989). São os casos de epispádia, inversão peno-escrotal, aderência peno-escrotal, defeitos de rotação peniana, hipospadias balânicas isoladas, criptorquídias isoladas, agenesia de pênis ou clitóris, pênis bifido (DAMIANI, 1989; STYNE, 1996).

• ASPECTOS PSICOLÓGICOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

Existem nítidas diferenças entre as estruturas cerebrais masculinas e as femininas, porém as implicações dessas diferenças ainda são motivo de muitos estudos. Não se sabe ainda se tais diferenças ocorrem desde o nascimento ou após o mesmo, e, portanto, não se pode afirmar que ocorram por fatores genético-fetais ou por influências sociais. O peso médio do cérebro masculino é ligeiramente maior que o feminino, e aumenta gradualmente nos primeiros 10 anos de vida. Porém, é desconhecido se essa diferença deve-se ao número de neurônios ou ao tecido conjuntivo (BREEDLOVE, 1994). Vários estudos têm sido realizados, confirmando essas diferenças entre homens e mulheres, e também entre indivíduos homossexuais e heterossexuais, porém o significado de tais diferenças é altamente controverso (LEVAY, 1994).

O envolvimento do caráter *versus* a educação na determinação da personalidade, inteligência, e identidade sexual tem sido muito debatido, existindo controvérsias em relação à virilização de fetos femininos e a não virilização adequada dos masculinos na definição de seu comportamento sexual (GORSKI, 1985).

Estudos de meninas portadoras de doença congênita virilizante, como em algumas hiperplasias congênitas das supra-renais, mostram que essas pacientes costumam apresentar um comportamento masculinizado, expresso por preferência por jogos e por esportes masculinos; interesse menor na aparência; em engravidar; em cuidar de crianças; culminando em uma incidência maior que a esperada de casos de homo e bissexualidade. Porém, estudos recentes demonstram que essas diferenças não são tão significativas quanto as observadas nas décadas de 60 e 70. Não se observam diferenças no comportamento sexual entre os meninos portadores de doença congênita virilizante, como em algumas hiperplasias congênitas das supra-renais, e grupo controle de meninos normais (DITTMANN *et al.*, 1992).

Os pacientes masculinos com insensibilidade total aos andrógenos apresentam identidade sexual feminina, porém estudos recentes têm demonstrado nesses pacientes altos índices de compreensão verbal e um envolvimento fraternal maior com as irmãs de que com os irmãos (IMPERATO-MCGINLEY *et al.*, 1991). Meninas com síndrome de Turner, que têm menor nível sérico de testosterona (devido a ausência de secreção andrógena ovariana) quando comparadas com controles femininos normais, tendem a participar de atividades mais masculinas, apesar de apresentarem inequivocamente identidade sexual feminina (EHRHARDT *et al.*, 1970).

Estudos com crianças com deficiência de 5- α -redutase 2, que são criadas como meninas porém virilizam na puberdade, demonstram que esses pacientes podem mudar de identidade sexual nesta fase da vida, mostrando a importância da exposição androgênica pré-natal na definição desta identidade, porém outros estudos com outros grupos de pacientes com essa mesma patologia demonstram que a pressão da sociedade exerce maior influência na manutenção da identidade sexual (HERDT & DAVIDSON, 1988).

A complexidade dos resultados de todos os estudos psicológicos na área dos distúrbios da diferenciação sexual é também devida à variação no tipo de esteróide, envolvendo concentração, potência e tempo de exposição desses pacientes durante a gestação.

Devemos, porém, estar sempre atentos, para a definição do sexo de criação e futura identidade sexual dos pacientes com ambigüidade genital, não apenas aos achados cromossômicos, gonadais e anatômicos, mas também aos aspectos psicológicos e sociais, visto que o biológico e o psicológico são aspectos que não podem ser separados nunca (REINISCH *et al.*, 1991).

• A ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DOS DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL COM AMBIGÜIDADE GENITAL

Uma vez detectada a ambigüidade genital, a obtenção de dados de anamnese, de exame físico, de laboratório, anatomopatológicos e radiológicos, bem como a avaliação psicológica da criança (se possível, dependendo da faixa etária) e de seus familiares quanto à identidade sexual já presente são fundamentais para a correta orientação do caso.

Quando se trata de uma criança ainda sem registro civil, a família deve ser imediatamente comunicada de que existe uma anormalidade genital, que é necessária a realização de exames para esclarecimento diagnóstico, e, portanto, o registro civil deverá ser retardado até a definição do caso. Deve-se utilizar somente termos embriológicos na descrição da genitália externa, interna e gônadas na conversa com os pais, evitando, com isso, demonstrar alguma tendência de definição do sexo naquele momento. A cada passo da investigação, a família deve ser informada do que está ocorrendo, para entender a necessidade dos inúmeros exames a serem realizados. O objetivo é definir o sexo de criação e conseguir um diagnóstico etiológico preciso, a partir do qual sejam estabelecidas as possibilidades de puberdade e fertilidade espontâneas, e os riscos de neoplasias associadas e de recorrência familiar. Sabe-se, no entanto, que um razoável número de casos não terá sua etiologia determinada, devendo, porém haver uma conduta definida quanto ao sexo de criação.

A abordagem diagnóstica dos casos de distúrbios da diferenciação sexual compreende (DAMIANI, 1989; WITCHEL & LEE, 1996):

1. ANAMNESE: deve-se investigar história materna de doença virilizante ou uso de drogas virilizantes ou feminizantes durante a gestação; consangüinidade entre os pais; história de casos semelhantes na família, ou de atraso ou avanço puberal, infertilidade, hipertensão arterial, ou ainda mortes inexplicadas nos primeiros meses de vida.

2. EXAME FÍSICO: é necessário avaliar o estado nutricional e de hidratação, pressão arterial, pilificação corpórea, acne, estadiamento puberal e dismorfismos ou malformações, principalmente anorretais e de coluna terminal. Apesar das *características da genitália externa não definirem em qualquer caso o diagnóstico etiológico*, um cuidado especial deve ser dado ao exame dos genitais externos, o que pode ser importante na priorização dos exames laboratoriais. É fundamental a caracterização dos seguintes dados, podendo a genitália externa ser classificada de acordo com PRADER (1954) (Figura 4):

2.1. Tamanho do falo em relação às medidas consideradas normais;

2.2. Posicionamento do meato uretral, abertura vaginal, ou do seio urogenital;

2.3. Grau de fusão, pigmentação, e enrugamento das saliências lábio-escrotais;

2.4. Presença de massas inguinais;

2.5. Localização e tamanho das gônadas.

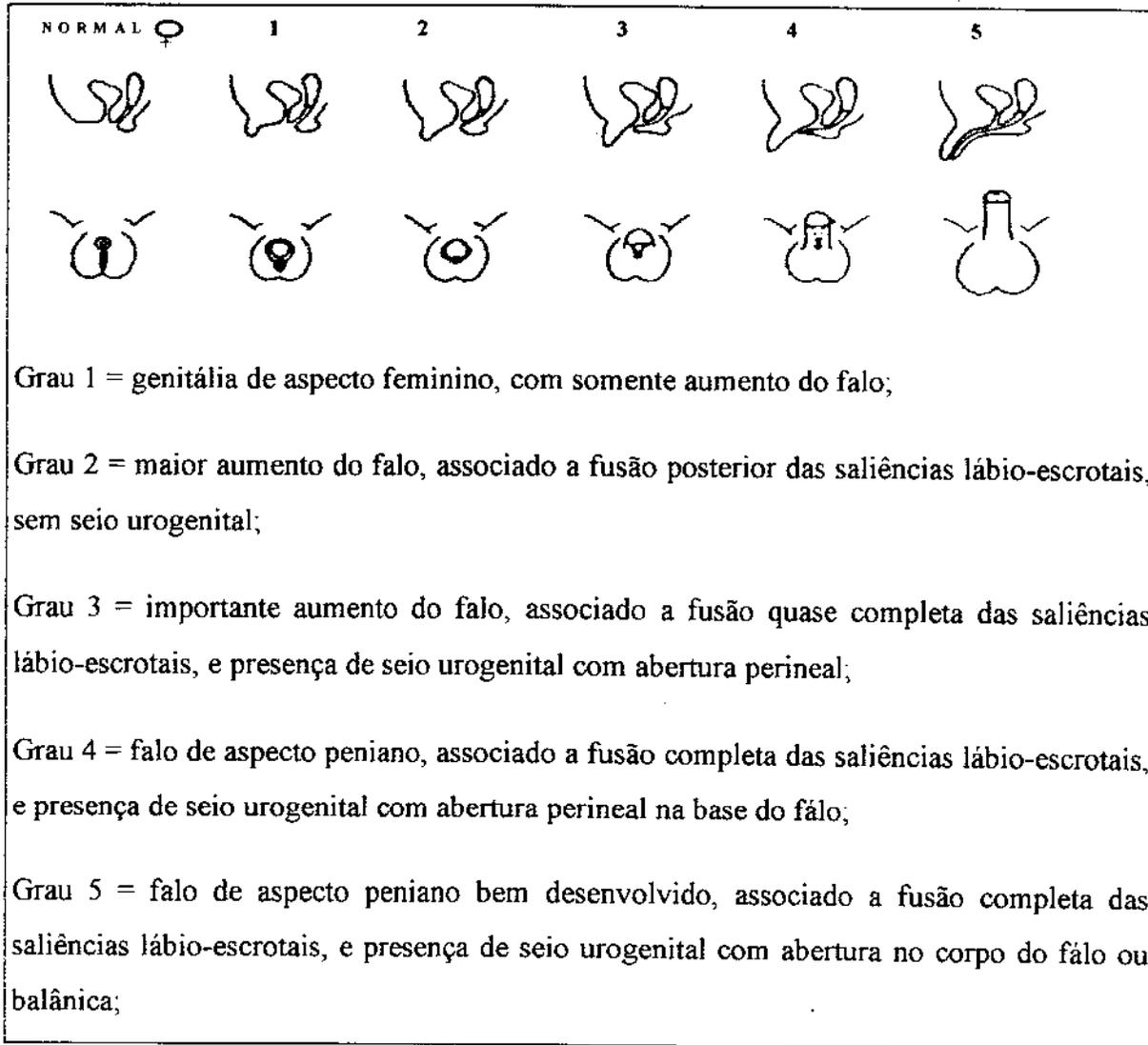


Figura 4: Classificação dos graus de virilização da genitália externa feminina (PRADER, 1954).

3. EXAMES LABORATORIAIS: devem ser realizados segundo uma seqüência de investigação e de acordo com a faixa etária. Compreendem:

3.1. Cariótipo: as aberrações numéricas ou estruturais dos cromossomos sexuais, em cariótipos homogêneos ou em mosaico, e ainda o quimerismo determinam distúrbios da

diferenciação gonadal e são, portanto, indicações de biópsia gonadal para definição diagnóstica. A presença de anomalias autossômicas é mais freqüentemente observada em quadros sindrômicos com malformações complexas;

3.2. Dosagens hormonais basais de hormônio luteinizante, folículo-estimulante, testosterona, dihidrotestosterona, estradiol, androstenediona, dehidroepiandrosterona, 17-OH-progesterona, composto S, progesterona. Se necessário, algumas delas podem ser repetidas pós-estímulo com gonadotrofina coriônica humana. As dosagens basais somente têm significado diagnóstico se realizadas até os 4 ou 6 primeiros meses de vida, quando ocorre uma estimulação fisiológica do eixo hipotálamo-hipófise-gônada. A persistência de níveis elevados de hormônio folículo-estimulante pode indicar tecido ovariano ou testicular ausente ou disgenético, enquanto que o hormônio luteinizante elevado pode refletir um distúrbio da síntese de testosterona em meninos;

3.3. Dosagens de aldosterona, atividade de renina plasmática, e eletrólitos (sódio e potássio): nos casos de hiperplasia congênita das supra-renais com deficiência ou excesso mineralocorticóide;

3.4. Dosagem de hormônio anti-mülleriano: nos pacientes com quadro clínico de persistência do hormônio anti-mülleriano, podendo indicar defeito de síntese deste hormônio, ou alteração no seu receptor;

3.5. Avaliação *in vitro* da ligação do andrógeno ao seu receptor, bem como da atividade da enzima 5- α -redutase 2, a partir de cultura de fibroblasto de região genital: auxiliares no diagnóstico das insensibilidades aos andrógenos e da deficiência de 5- α -redutase 2.

3.6. Exames anatomopatológicos: são realizados para a definição dos distúrbios de diferenciação gonadal, e, em alguns casos, para confirmação de pseudo-hermafroditismo masculino, e para verificar a presença de neoplasias, principalmente gonadais, em pacientes de risco. As biópsias gonadais estão sempre indicadas nos casos de aberrações de cromossomos sexuais ou quimerismo cromossômico,



nos indivíduos com fenótipo masculino e genótipo feminino (sexo reverso), e nos casos de pseudo-hermafroditismo masculino não esclarecidos após ampla investigação.

3.7. Avaliação molecular: em alguns casos é necessária para elucidação diagnóstica, e em outros é fundamental para a conduta terapêutica, especialmente na indicação de gonadectomia. As principais situações incluem:

3.7.1. Aberração estrutural de cromossomo sexual, quando não se pode definir, do ponto de vista citogenético, se há seqüências do cromossomo Y presentes;

3.7.2. Estudo do *SRY* em indivíduos com disgenesia gonadal XY, hermafroditismo, e em sexo reverso;

3.7.3 Avaliação de anomalias dos genes de: receptor de andrógenos, 5- α -redutase 2, hormônio anti-mülleriano e seu receptor.

4. EXAMES POR IMAGEM: são especialmente necessários, porém nem sempre conclusivos, para definição da genitália interna (útero, gônadas, próstata), presença de seio urogenital, associação com malformações do trato urinário, e para oferecer ao cirurgião elementos para o planejamento cirúrgico. Compreendem, principalmente na avaliação do abdome e da pelve:

4.1. Ultrassonografia;

4.2. Genitografia;

4.3. Tomografia computadorizada;

4.4. Ressonância nuclear magnética.

5. TESTES TERAPÊUTICOS: geralmente realizados com testosterona, com o intuito de verificar o aumento do tamanho do falo, e, portanto, avaliando de forma grosseira a sensibilidade do receptor de andrógenos.

• A DEFINIÇÃO DO SEXO DE CRIAÇÃO

Na grande maioria dos casos, o diagnóstico do sexo é realizado de forma correta e sem qualquer dificuldade verificando-se as características da genitália externa, na grande maioria dos casos. Entretanto, em situações patológicas esse diagnóstico somente pode ser alcançado se forem levados em conta outros dados. Na realidade, o diagnóstico correto do sexo depende da concordância da aparência dos genitais externos (sexo genital externo) com os genitais internos (sexo genital interno) e com as gônadas (sexo gonadal). Além disso, é importante que pacientes com testículos, genitais internos e externos masculinos apresentem o cariótipo 46.XY, do mesmo modo que aqueles com ovários, genitais internos e externos femininos tenham o cariótipo 46,XX (sexo cromossômico). Não se pode deixar de levar em consideração a diferenciação hormonal (sexo endocrinológico), pois ela tem papel básico tanto durante a puberdade, quando os indivíduos desenvolvem caracteres sexuais secundários e capacidade reprodutiva, quanto durante o desenvolvimento fetal. É certo que a concordância entre os sexos cromossômico, gonadal, genital interno, genital externo e endocrinológico pode ficar prejudicada se não houver identificação psicológica dos indivíduos com os sexos em que são classificados (sexo psicológico), além do que, deve-se levar em conta a aceitação social desses indivíduos em um ou outro sexo (sexo social) (BEIGUELMAN, 1982).

Portanto, frente a uma criança com um distúrbio da diferenciação sexual que cause ambigüidade genital, o objetivo principal é o diagnóstico preciso da etiologia desse distúrbio, o que permitirá a correta definição do sexo, com o aconselhamento genético do indivíduo e da família, quando necessário, a estimativa do risco de malignização gonadal e da época adequada da gonadectomia, quando indicada, a definição da época e do tipo de

correção cirúrgica reconstrutiva da genitália, a previsão quanto ao desenvolvimento de caracteres sexuais secundários espontâneos, a necessidade de terapia de reposição ou substituição, e ainda quanto à possibilidade de fertilidade futura, e, finalmente, o acompanhamento psicológico-psicoterápico da família e do paciente.

Para tanto, está clara a necessidade do envolvimento de vários profissionais da área da saúde para alcançar tal objetivo; entre eles, pediatra, geneticista, endocrinologista, cirurgião, ginecologista, radiologista, anatomopatologista, médico legista, psicólogo ou psiquiatra e assistente social, atuando preferencialmente de forma conjunta e integradora, com a finalidade não somente de agilizar como também de ter uma maior precisão no diagnóstico e conduta nestes casos de distúrbios da diferenciação sexual (PAGON, 1987).

• ROTEIROS DE DIAGNÓSTICO E DE DEFINIÇÃO DO SEXO DE CRIAÇÃO NOS DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

Os esquemas de investigação diagnóstica para os distúrbios da diferenciação sexual com ambigüidade genital são propostos por vários autores, de formas diferentes. Alguns partem da palpação das gônadas (DAMIANI, 1989; WITCHEL & LEE, 1996) e outros do resultado do cariótipo (DAMIANI, 1989; STYNE, 1996) para iniciar a investigação; no entanto, os objetivos finais (definição do sexo de criação e diagnóstico etiológico) e os resultados alcançados são semelhantes. As figuras 5 e 6 mostram os roteiros seguidos pelo GIEDDS.

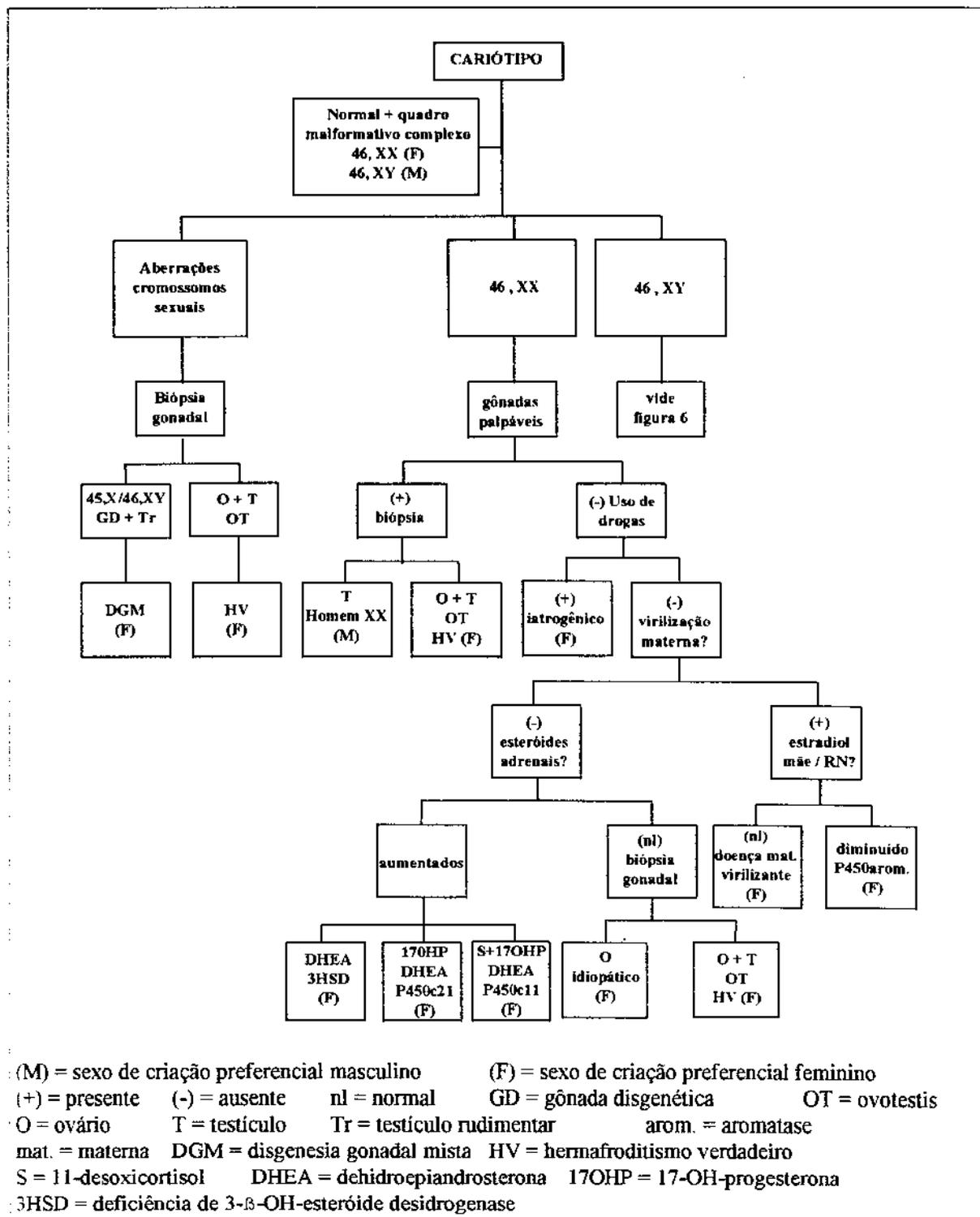


Figura 5: Fluxograma de diagnóstico e roteiro de definição do sexo de criação nos distúrbios da diferenciação sexual com ambigüidade genital, nos casos sem definição do sexo psicológico e social.

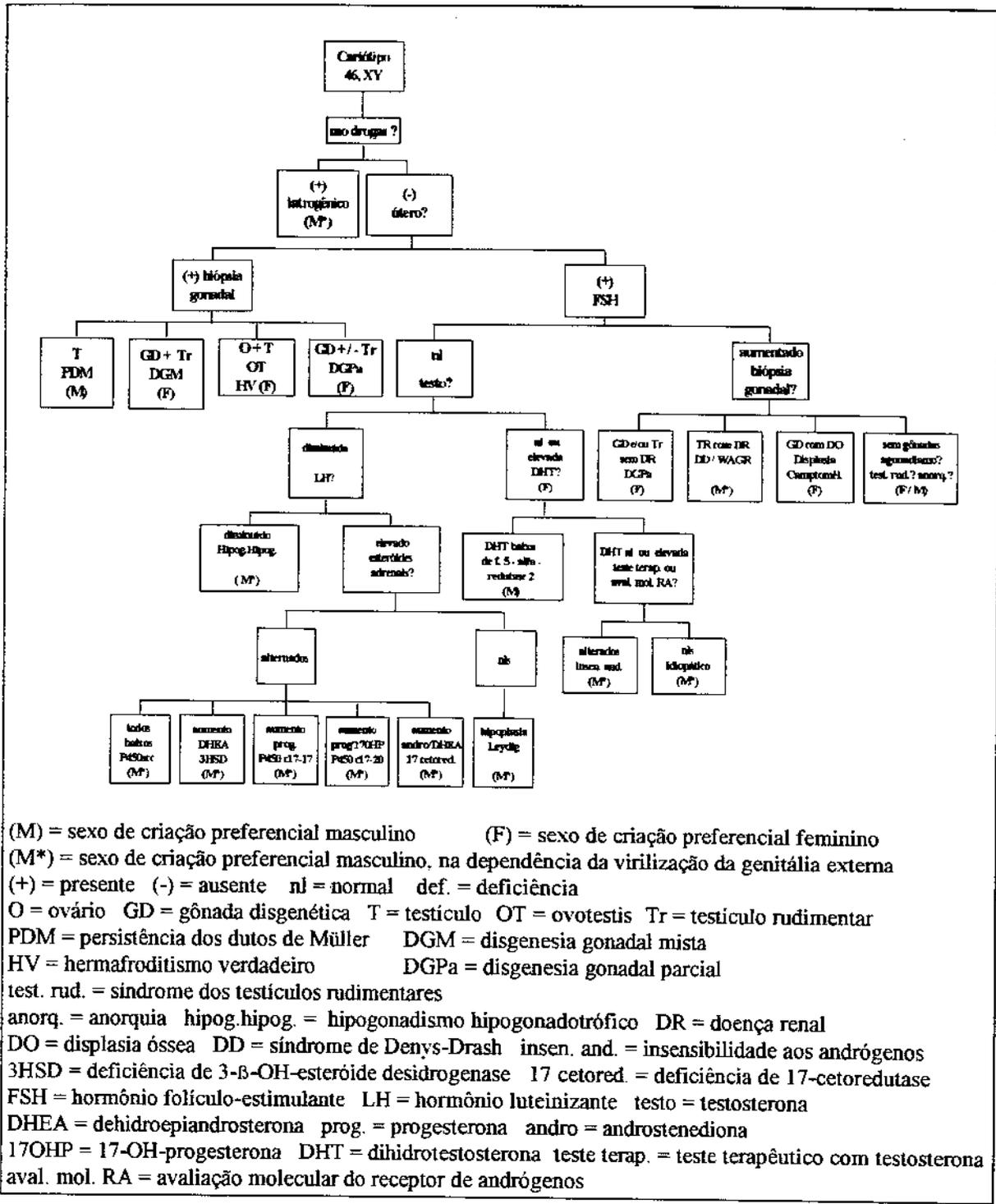


Figura 6: Fluxograma de diagnóstico e roteiro de definição do sexo de criação nos distúrbios da diferenciação sexual com ambigüidade genital, nos casos sem definição do sexo psicológico e social (continuação da figura 5).



3. Casuística e Metodologia

• CASUÍSTICA

Foram avaliados retrospectivamente os prontuários de 163 pacientes com diagnóstico de ambigüidade genital, segundo os critérios de DANISH (1982) ou de malformação geniturinária acompanhados no Ambulatório do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), de janeiro de 1989 a dezembro de 1995.

A coleta dos dados foi realizada pelo autor, com o preenchimento de uma ficha padronizada, utilizando os prontuários médicos dos arquivos do HC e do GIEDDS. Do ponto de vista ético, foram seguidas as normas da Declaração de Helsinki, e, portanto, cada paciente foi identificado por um número e não por seu nome, respeitando a sua privacidade.

Também realizou-se uma pesquisa para averiguação e caracterização dos centros nacionais de atendimento a pacientes com distúrbios da diferenciação sexual diretamente ligados aos hospitais universitários. Essa pesquisa foi realizada por meio de questionário padronizado enviado pelo correio em setembro de 1996 para todas as faculdades de medicina existentes no país. O prazo para resposta foi o fim de outubro desse mesmo ano.

• METODOLOGIA

- COLETA DE DADOS DE PRONTUÁRIOS MÉDICOS:

O estudo retrospectivo dos prontuários médicos dos arquivos do GIEDDS e do HC da UNICAMP compreendeu a coleta de dados referentes a identificação; características sócio-econômicas; antecedentes familiares; exame físico; cariótipo; procedimentos cirúrgicos diagnósticos; diagnóstico sindrômico e etiológico; definição do registro civil; e procedimentos cirúrgicos terapêuticos (Anexo F).

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1. Data de nascimento e data da 1ª consulta: foram obtidas para posterior cálculo da idade;

1.2. Sexo social inicial: se masculino ou feminino, para pacientes com registro civil definido, e indefinido, quando a criança ainda não havia sido registrada em cartório civil;

1.3. Naturalidade: cidade e estado de nascimento;

1.4. Procedência: cidade e estado de moradia na 1ª consulta;

2. DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS

2.1. Renda familiar mensal: considerou-se o total percebido pelas pessoas que fazem parte da família, expresso em salários mínimos (SM);

2.2. Número de pessoas da família: foram consideradas as pessoas que vivem no mesmo domicílio e usufruem da renda familiar;

2.3. Escolaridade da mãe: considerou-se a série escolar máxima atingida pela mãe;

2.4. Tipo de ocupação atual: foi considerada a atividade remunerada desenvolvida pelos pais ou seus correspondentes, situando-a entre os grupos e subgrupos ocupacionais propostos pelo IBGE (1982);

2.5. Posição na ocupação: foi feita em função das informações relativas à inserção dos pais ou correspondentes no processo produtivo (SINGER, 1981; BARROS, 1986);

3. ANTECEDENTES FAMILIAIS

3.1. Consangüinidade entre os pais: se presente, ausente ou se falta informação;

3.2. Consangüinidade em outros casamentos na família: se presente, ausente ou se falta informação;

3.3. Casos semelhantes na família: se presente, ausente ou se falta informação;

4. EXAME FÍSICO

4.1. Da genitália externa: avaliando-se dados de tamanho do falo, localização do meato uretral, presença e localização da abertura vaginal, grau de fusão das saliências lábio-escrotais, e tamanho e localização das gônadas quando palpáveis;

4.2. Presença de outras malformações ou distúrbios: avaliados clinicamente e confirmados ou não com exames subsidiários.

5. CARIÓTIPO

se 46,XY; 46,XX; alterações numéricas de cromossomos sexuais em mosaico (quando as diferentes linhagens somáticas resultam de um mesmo zigoto) ou quimera (quando as diferentes linhagens somáticas resultam de zigotos diferentes); outros (alterações numéricas ou estruturais de cromossomos sexuais ou autossomos sem mosaicismo); e se falta informação.

6. PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS DIAGNÓSTICOS

Referentes, principalmente, às biópsias gonadais. Averiguou-se se tais procedimentos foram indicados ou não e, quando indicados, se foram realizados ou não. Verificou-se, ainda, a data de realização das biópsias gonadais e seus resultados (testículo, ovário, ovotestis, gônada disgenética, tecido gonadal ausente).

7. DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO E ETIOLÓGICO

Seguiu-se a classificação adotada pelo GIEDDS (Anexos B, C, D), sendo obrigatório o cumprimento dos critérios diagnósticos estabelecidos na literatura para cada patologia. A data considerada da realização destes diagnósticos foi a data da consulta onde o paciente ou sua família eram informados do resultado final dos exames e recebiam um relatório médico.

8. DEFINIÇÃO DO REGISTRO CIVIL

8.1. Sexo social definitivo: se masculino ou feminino. Para essa definição levou-se em consideração a idade do paciente; a existência de sexo psico-social definido; o diagnóstico etiológico; o tamanho do falo; o prognóstico de desenvolvimento puberal e fertilidade normais; o risco de malignização gonadal; e a possibilidade de reconstrução da genitália externa.

8.2. Definição do registro civil: se houve manutenção (quando coincidiu com o sexo na 1ª consulta); definição (quando o sexo na 1ª consulta era ignorado); e mudança (quando o sexo social definitivo não coincidiu com o sexo na 1ª consulta).

8.3. Data da definição do registro civil: foi considerada a data da consulta em que a família recebeu a informação do sexo de criação mais adequado para aquele paciente.

No caso de necessidade de definição ou mudança do registro civil esta data coincidia com a entrega de um relatório médico ou médico-legal para fins de registro civil.

9. PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS TERAPÊUTICOS

9.1. Gonadectomia: se foi indicada ou não e, quando indicada, se foi realizada ou não, e a data de sua realização.

9.2. Cirurgia corretiva da genitália externa: se foi indicada ou não e, quando indicada, se foi realizada ou não, e a data do 1º procedimento.

A partir da coleta de todos estes dados, arquivados em um banco de dados, foram determinadas novas variáveis:

10. GRUPOS DE FAIXAS ETÁRIAS

10.1. Idade do paciente na 1ª consulta: foi calculada em meses pela diferença da data da 1ª consulta com a data de nascimento.

10.2. Idade do paciente na data do procedimento cirúrgico diagnóstico: foi calculada em meses pela diferença da data deste procedimento com a data de nascimento.

10.3. Idade do paciente na data de registro civil: foi calculada em meses pela diferença da data deste registro com a data de nascimento.

10.4. Idade do paciente na data do diagnóstico etiológico: foi calculada em meses pela diferença da data deste diagnóstico com a data de nascimento.

10.5. Idade do paciente na gonadectomia: foi calculada em meses pela diferença da data deste procedimento com a data de nascimento.

10.6. Idade do paciente na correção cirúrgica da genitália externa: foi calculada em meses pela diferença da data deste procedimento com a data de nascimento.

Cada uma destas idades foi avaliada em relação aos seguintes agrupamentos:

< 1 mês

≥ 1 mês e < 3 meses

≥ 3 meses e < 6 meses

≥ 6 meses e < 12 meses

≥ 12 meses e < 24 meses

≥ 24 meses e < 120 meses

≥ 120 meses

11. GRUPOS DE TEMPO PARA REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO

11.1. Tempo para realização do procedimento cirúrgico diagnóstico: foi calculado em meses pela diferença da idade na data deste procedimento com a idade na 1ª consulta.

11.2. Tempo para definição do registro civil: foi calculado em meses pela diferença da idade na data deste procedimento com a idade na 1ª consulta.

11.3. Tempo para definição do diagnóstico etiológico: foi calculado em meses pela diferença da idade na data deste diagnóstico com a idade na 1ª consulta.

11.4. Tempo para realização da gonadectomia: foi calculado em meses pela diferença da idade na data deste procedimento com a idade na 1ª consulta.

11.5. Tempo para realização da correção cirúrgica da genitália externa: foi calculado em meses pela diferença da idade na data deste procedimento com a idade na 1ª consulta.

Cada uma destas variáveis foi agrupada em:

< zero mês (quando o procedimento foi realizado antes da 1ª consulta)

≥ zero mês e < 3 meses

≥ 3 meses e < 6 meses

≥ 6 meses e < 12 meses

≥ 12 meses e < 24 meses

≥ 24 meses

12. AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS

12.1. Renda per capita: foi expressa em salários mínimos (SM) e calculada pela divisão da renda familiar em SM pelo número de pessoas que moram no mesmo domicílio e usufruem desta renda. As famílias foram agrupadas da seguinte forma:

< 0,5

≥ 0,5 e < 1,0

≥ 1,0 e < 2,0

≥ 2,0

sem informação

12.2. Nível de escolaridade da mãe (EM): foi a série escolar máxima atingida por ela, e a partir deste dado foram feitos os seguintes agrupamentos:

< 1,0 (analfabetos ou que tenham 1 ano incompleto)

≥ 1,0 e ≤ 4,0

≥ 5,0 e ≤ 8,0

≥ 9,0 e ≤ 12,0

nível superior (completo ou não)

sem informação

12.3. Frações de classe social: foram conseguidas adotando-se o conceito de classe social elaborado por BARROS (1986), baseado na análise de SINGER (1981), utilizando-se as informações sobre posição na ocupação, tipo de ocupação e renda do chefe da família, e quando necessário o número de empregados do chefe da família (Anexo G), constituindo-se os seguintes grupos:

subproletariado

proletariado propriamente dito

pequena burguesia

burguesia gerencial

burguesia empresarial

sem informação

13. CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE AMBIGÜIDADE DA GENITÁLIA EXTERNA: utilizando-se as informações de tamanho do falo, localização da abertura dos meatos uretral e vaginal, e grau de fusão das saliências lábio-escrotais, adotou-se o critério de PRADER (1954), de grau 1 a 5 (Figura 4); e considerou-se como sendo o zero a genitália de aparência feminina típica, e o seis para a masculina típica.

grau 1: genitália indistingüível da feminina, exceto pelo aumento do falo;

grau 2: aumento maior do falo, fusão lábio-escrotal posterior e sem seio urogenital;

grau 3: falo de aspecto peniano, fusão lábio-escrotal quase total e abertura perineal do seio urogenital;

grau 4: falo aumentado, fusão lábio-escrotal total e abertura do seio urogenital peno-escrotal;

grau 5: falo de aspecto peniano, fusão lábio-escrotal total e abertura do seio urogenital no corpo do falo ou balânica.

14. LOCALIZAÇÃO DAS GÔNADAS: foi avaliada segundo a descrição ao exame físico, tanto do lado direito quanto do esquerdo, e foi classificada em:

não palpável

palpável na saliência lábio-escrotal

palpável no canal inguinal

ectópica

- CENTROS DE ATENDIMENTO A PACIENTES COM DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL:

Para a pesquisa dos centros nacionais universitários de atendimento a pacientes com distúrbios da diferenciação sexual foi enviada ao diretor de cada uma das faculdades de medicina existentes no país uma **carta** (Anexo H) explicando a finalidade da pesquisa e um **questionário** (Anexo I) a ser respondido pela(s) disciplina(s) responsável(eis) por este atendimento.

A finalidade do questionário foi localizar os centros universitários no país que realizam este atendimento; se ele é realizado de forma multi, pluri ou interdisciplinar; qual a faixa etária mais incidente na procura desse atendimento; quais as dificuldades diagnósticas encontradas; e qual a contribuição científica e didática deste atendimento para cada serviço.

As cartas e questionários foram enviadas em 30 de setembro de 1996 e o prazo para resposta foi de 30 de outubro de 1996. Junto foi enviado um envelope previamente selado para facilitar a devolução das respostas.

- ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Foram realizadas análises estatísticas descritivas dos dados, com cálculo de frequências (em número absoluto e porcentagem), com apresentação de alguns resultados em forma de tabelas (LEVIN, 1987).

Quando necessário, em relação às variáveis categóricas, foi realizado teste do qui-quadrado, utilizando-se $\alpha = 0,05$, e teste exato de Fisher nos casos de tabela 2x2 com pequeno número de dados, com $\alpha = 0,05$ (LEVIN, 1987).

4. Resultados

• CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

1. IDENTIFICAÇÃO:

Entre os 163 pacientes com ambigüidade genital acompanhados no Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas, no período de janeiro de 1989 a dezembro de 1995, 18 (11%) apresentavam idade menor ou igual a 1 mês à 1ª consulta, 21 (12,9%) entre 1 e 3 meses, 14 (8,6%) entre 3 e 6 meses, 13 (8%) entre 6 e 12 meses, 21 (12,9%) entre 12 e 24 meses, 41 (25,2%) entre 24 e 120 meses, e 35 (21,5%) com mais de 120 meses.

Em relação ao registro civil à 1ª consulta, 86 (52,8%) eram do sexo masculino, 45 do sexo feminino (27,6%), e 32 (19,6%) não tinham sido registrados e, portanto, estavam com sexo ainda indefinido.

Entre os pacientes do sexo masculino, 38 (44,2%) apresentavam idade menor ou igual a 24 meses; entre os do sexo feminino, 18 (40%) estavam na mesma faixa etária. Entre os pacientes de sexo ainda indefinido, 30 (93,7%) apresentavam idade menor ou igual a 6 meses (Tabela I).

Tabela I: Distribuição em relação ao sexo inicial e à idade (em meses) de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Grupo Etário	Masculino		Feminino		Indefinido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 1	1	1,2	3	6,7	14	43,7	18	11,0
1 --- 3	5	5,8	4	8,9	12	37,5	21	12,9
3 --- 6	8	9,3	2	4,4	4	12,5	14	8,6
6 --- 12	9	10,5	4	8,9	0	0	13	8,0
12 --- 24	15	17,4	5	11,1	1	3,1	21	12,9
24 --- 120	28	32,5	12	26,7	1	3,1	41	25,1
≥ 120	20	23,2	15	33,3	0	0	35	21,5
Total	86	52,8	45	27,6	32	19,6	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa

Em relação à naturalidade, 132 (81%) nasceram no Estado de São Paulo; 19 (11,6%) em Minas Gerais; 4 (2,5%) na Bahia; 3 (1,9%) em Mato Grosso do Sul; e 1 (0,6%) em cada um dos estados de Amazonas, Ceará, Mato Grosso, Paraná e Rio de Janeiro. Quanto às cidades mais frequentes de nascimento, 42 (25,7%) eram de Campinas; 7 (4,3%) de Limeira; 5 (3%) de Jundiaí, Americana e Rio Claro; 4 (2,4%) de São Paulo; todas do estado de São Paulo.

Quanto à procedência, 143 (87,7%) moravam no Estado de São Paulo; 17 (10,5%) em Minas Gerais; e 3 (1,8%) em Mato Grosso do Sul. Em relação às cidades mais frequentes de moradia à 1ª consulta atendidos no GIEDDS, 39 (23,9%) eram de Campinas; 10 (6,1%) de Sumaré; 8 (4,9%) de Limeira; 5 (3%) de Rio Claro e Americana; e 4 (2,4%) de Cosmópolis, Piracicaba e São João da Boa Vista; todas próximas a Campinas.

2. CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS:

⇒ Renda *per capita*

Observou-se que em 22 (13,5%) casos o rendimento foi de até 0,5 salário mínimo (SM); em 63 (38,7%) entre 0,5 e 1,0 SM; em 54 (33,1%) entre 1,0 e 2,0 SM; e em 23 (14,1%) o rendimento foi maior ou igual a 2,0 SM. Em apenas um caso não havia informação de rendimento, pois a paciente vivia em orfanato.

As Tabelas a seguir mostram os resultados dos grupos de renda *per capita* em relação ao sexo social inicial (Tabela II), e à idade dos pacientes à 1ª consulta (Tabela III). Não se observou associação entre a renda *per capita* e o sexo social inicial quando estava definido ou não ($\chi^2_{(3)} = 2,135$; $p = 0,5448$) (Tabela II), e tão pouco entre a idade à 1ª consulta quando menor de 24 meses ou não ($\chi^2_{(3)} = 1,307$; $p=0,7276$) (Tabela III).

Tabela II: Distribuição em relação aos grupos de renda *per capita* (em salários mínimos) e o sexo inicial de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Renda <i>per capita</i>	Masculino		Feminino		Indefinido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0 --- 0,5	11	50,0	6	27,3	5	22,7	22	13,5
0,5 --- 1,0	34	54,0	16	25,4	13	20,6	63	38,6
1,0 --- 2,0	30	55,6	12	22,2	12	22,2	54	33,1
≥ 2,0	11	47,8	10	43,5	2	8,7	23	14,1
FI	0	0	1	100	0	0	1	0,6
Total	86	52,8	45	27,6	32	19,6	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa FI = falta de informação

Tabela III: Distribuição em relação aos grupos de renda *per capita* (em salários mínimos) e a idade (em meses) de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Grupo Etário	Renda <i>per capita</i>											
	FI		0 --- 0,5		0,5 --- 1,0		1,0 --- 2,0		≥ 2,0		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 1	0	0	1	4,5	6	9,5	9	16,7	2	8,7	18	11,0
1 --- 3	0	0	4	18,2	9	14,3	4	7,4	4	2,4	21	12,9
3 --- 6	0	0	3	13,6	5	7,9	5	9,3	1	4,3	14	8,6
6 --- 12	0	0	1	4,5	6	9,5	6	11,1	0	0	13	8,0
12 --- 24	0	0	1	4,5	9	14,3	7	13,0	4	17,4	21	12,9
24 --- 120	0	0	5	22,7	16	25,4	15	27,8	5	21,7	41	25,1
≥ 120	1	100	7	31,8	12	19,0	8	14,8	7	30,4	35	21,5
Total	1	0,6	22	13,5	63	38,6	54	33,1	23	14,1	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa FI = falta de informação

⇒ Escolaridade materna

Em 19 (11,7%) casos as mães eram analfabetas ou não haviam completado o 1º ano escolar; em 88 (54%) as mães tinham de 1 ano a 4 anos completos ou não de

escolaridade; em 46 (28,2%) de 5 a 8 anos completos ou não; em 5 (3,1%) de 9 a 12 anos completos ou não; e em 4 (2,5%) as mães apresentavam nível superior (completo ou não) de escolaridade. Em apenas 1 (0,6%) caso não se conseguiu obter informações quanto à escolaridade da mãe, pois se tratava de paciente orfã de pai e mãe e que desconhecia tal informação.

As Tabelas a seguir mostram os grupos de escolaridade materna em relação à idade do paciente à 1ª consulta (Tabela IV) e ao sexo social inicial (Tabela V). Observou-se associação entre o nível de escolaridade materna, quando ≤ 4 anos, e a idade do paciente à 1ª consulta, quando menor de 24 meses ($X^2_{(1)} = 7,02$; p entre 0,01 e 0,001) (Tabela IV), porém o mesmo não ocorreu em relação ao sexo social inicial quando este já estava definido ($X^2_{(1)} = 0,023$; p = 0,99) (Tabela V). Não se observou nenhum caso de nível de escolaridade materno maior ou igual a 9 anos entre os pacientes de sexo social indefinido (Tabela V).

Tabela IV: Distribuição em relação aos grupos de escolaridade materna (em anos) e a idade (em meses) de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Grupo Etário	Escolaridade materna													
	FI		< 1		1 -- 4		5 -- 8		9 -- 12		≥ 12,0		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 1	0	0	1	5,3	8	9,1	8	17,4	0	0	1	25	18	11,0
1 -- 3	0	0	3	15,8	10	11,4	7	15,2	0	0	1	25	21	12,9
3 -- 6	0	0	1	5,3	8	9,1	4	8,7	0	0	1	25	14	8,6
6 -- 12	0	0	0	0	6	6,8	7	15,2	0	0	0	0	13	8,0
12 -- 24	0	0	2	10,5	10	11,4	7	15,2	1	20	1	25	21	12,9
24 -- 120	0	0	4	21,0	23	26,1	11	23,9	3	60	0	0	41	25,1
≥ 120	1	100	8	42,1	23	26,1	2	4,3	1	20	0	0	35	21,5
Total	1	0,6	19	11,6	88	54,0	46	28,2	5	3,1	4	2,4	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa FI = falta de informação

Tabela V: Distribuição em relação aos grupos de escolaridade materna (em anos) e o sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Escolaridade materna	Masculino		Feminino		Indefinido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
FI	0	0	1	100	0	0	1	0,6
< 1	11	57,9	3	15,8	5	26,3	19	11,6
1 --- 4	45	51,1	27	30,7	16	18,2	88	54,0
5 --- 8	25	54,3	10	21,7	11	23,9	46	28,2
9 --- 12	4	80,0	1	20,0	0	0	5	3,1
≥ 12	1	25,0	3	75,0	0	0	4	2,4
Total	86	52,8	45	27,6	32	19,6	163	100

n = freqüência absoluta % = freqüência relativa FI = falta de informação

⇒ Frações de classe social

Em relação ao conceito de classe social, 85 (52,1%) casos pertenciam ao proletariado propriamente dito e 56 (34,4%) ao subproletariado, totalizando 141 (86,5%) dos casos em classes sociais menos favorecidas. Dos restantes, 14 (8,6%) pertenciam a burguesia gerencial e 8 (4,9%) a pequena burguesia.

As Tabelas a seguir mostram os resultados dos grupos de fração de classe social em relação à idade do paciente à 1ª consulta (Tabela VI) e ao sexo social inicial (Tabela VII). Não se observou associação entre as frações de classe social menos favorecidas (subproletariado e proletariado propriamente dito) e a idade do paciente à 1ª consulta, quando menor de 24 meses ($\chi^2_{(1)} = 0,65$; p entre 0,30 e 0,50) (Tabela VI). Porém, em relação ao sexo social inicial, quando este já estava definido, observou-se associação (teste exato de Fisher p = 0,04), sendo que todos os casos de sexo indefinido, exceto um, pertenciam às frações de classe social menos favorecidas (Tabela VII).

Tabela VI: Distribuição em relação aos grupos de fração de classe social e a idade (em meses) de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Grupo Etário	Fração de classe social									
	BG		PB		PPD		SP		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 1	1	7,1	2	25,0	12	14,1	3	5,3	18	11,0
1 -- 3	2	14,3	0	0	13	15,3	6	10,7	21	12,9
3 -- 6	0	0	1	12,5	6	7,1	7	12,5	14	8,6
6 -- 12	1	7,1	0	0	5	5,8	7	12,5	13	8,0
12 -- 24	4	28,6	3	37,5	8	9,4	6	10,7	21	12,9
24 -- 120	4	28,6	0	0	24	28,2	13	23,2	41	25,1
≥ 120	2	14,3	2	25,0	17	20,0	14	25,0	35	21,5
Total	14	8,6	8	4,9	85	52,1	56	34,3	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa BG = burguesia gerencial
 PB = pequena burguesia PPD = proletariado propriamente dito SP = subproletariado

Tabela VII: Distribuição em relação aos grupos de fração de classe social e o sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Fração de classe social	Masculino		Feminino		Indefinido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
BG	7	50,0	6	42,8	1	7,1	14	8,6
PB	4	50,0	4	50,0	0	0	8	4,9
PPD	38	44,7	25	29,4	22	25,9	85	52,1
SP	37	66,1	10	17,8	9	16,1	56	34,3
Total	86	52,8	45	27,6	32	19,6	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa BG = burguesia gerencial
 PB = pequena burguesia PPD = proletariado propriamente dito SP = subproletariado

3. ANTECEDENTES FAMILIAIS:

Em apenas 8 (4,9%) casos o antecedente de casamento consanguíneo entre os pais estava presente, e nos demais 155 (95,1%) ausente.

Somente em 9 (5,5%) casos o antecedente de outros casamentos consanguíneos na família estava presente, e nos demais 154 (94,5%) ausente.

Em 22 (13,5%) casos o antecedente de casos de doenças semelhantes na família estava presente, e nos demais 141 (86,5%) ausente.

4. EXAME FÍSICO:

⇒ Avaliação da genitália externa

Em 120 (73,6%) casos a genitália externa apresentava-se com algum grau evidente de ambigüidade genital (graus 1 a 5 de PRADER). Sendo, 15 (9,2%) grau 1; 6 (3,7%) grau 2; 33 (20,2%) grau 3; 41 (25,2%) grau 4; e 25 (15,3%) grau 5. Os demais 43 (26,4%) casos apresentavam genitália externa ou de aspecto feminino (15 - 9,2%) com malformação ou com gônada palpável, ou de aspecto masculino com malformação.

Todos os casos com sexo social inicial masculino apresentavam genitália externa com graus 3 a 5 ou de aspecto masculino; enquanto que todos aqueles com sexo inicial feminino apresentavam genitália externa de aspecto feminino ou com graus de 1 a 4. Entre os 32 casos com sexo social inicial ainda indefinido, a genitália externa apresentava-se com graus de 1 a 5, sendo: 7 (21,9%) grau 1; 2 (6,2%) grau 2; 5 (15,6%) grau 3; 16 (50%) grau 4; e 2 (6,2%) grau 5 (Tabela VIII).

Tabela VIII: Distribuição em relação à apresentação do grau de ambigüidade da genitália externa, de acordo com os critérios de PRADER de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Genitália externa	Masculino		Feminino		Indefinido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Feminina	0	0	15	33,3	0	0	15	9,2
1	0	0	8	17,8	7	21,9	15	9,2
2	0	0	4	8,9	2	6,2	6	3,7
3	13	15,1	15	33,3	5	15,6	33	20,2
4	22	25,6	3	6,7	16	50,0	41	25,2
5	23	26,7	0	0	2	6,2	25	15,3
Masculina	28	32,6	0	0	0	0	28	17,2
Total	86	52,8	45	27,6	32	19,6	163	100

n = freqüência absoluta % = freqüência relativa

1 a 5 = graus de ambigüidade genital de acordo com a classificação de PRADER (1954)

⇒ Avaliação da gônada do lado direito

Em 79 (48,5%) casos não era palpável; em 59 (36,2%) palpável na saliência lábio-escrotal; e em 25 (15,3%) palpável no canal inguinal.

Entre os 86 casos com sexo social inicial masculino, 62 (72,1%) apresentavam esta gônada palpável, e entre os 45 com sexo social inicial feminino, em 34 (75,5%) não se palpava esta gônada. Dos 32 sem registro civil definido, em 21 (65,6%) não se palpava esta gônada (Tabela IX).

Tabela IX: Distribuição em relação à palpação da gônada do lado direito e o sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Gônada lado direito	Masculino		Feminino		Indefinido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
não palpável	24	27,9	34	75,5	21	65,6	79	48,5
palpável SLE	49	57,0	2	4,4	8	25,0	59	36,2
palpável CI	13	15,1	9	20,0	3	9,4	25	15,3
Total	86	52,8	45	27,6	32	19,6	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa
 SLE = saliência lábio-escrotal CI = canal inguinal

⇒ Avaliação da gônada do lado esquerdo

Em 78 (47,9%) casos não era palpável; em 56 (34,4%) palpável na saliência lábio-escrotal; e em 29 (17,8%) palpável no canal inguinal.

Entre os 86 casos com sexo social inicial masculino, 62 (72,1%) apresentavam esta gônada palpável, e entre os 45 com sexo social inicial feminino, em 34 (75,5%) não se palpava esta gônada. Dos 32 sem registro civil definido, em 20 (62,5%) não se palpava esta gônada (Tabela X).

Tabela X: Distribuição em relação à palpação da gônada do lado esquerdo e o sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Gônada lado esquerdo	Masculino		Feminino		Indefinido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
não palpável	24	27,9	34	75,5	20	62,5	78	47,8
palpável na SLE	46	53,5	2	4,4	8	25,0	56	34,3
palpável no CI	16	18,6	9	20,0	4	12,5	29	17,8
Total	86	52,8	45	27,6	32	19,6	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa
 SLE = saliência lábio-escrotal CI = canal inguinal

⇒ Relação entre a palpação da gônada direita e a esquerda

Em 69 (42,3%) casos ambas as gônadas não eram palpáveis; em 49 (30,1%) eram palpáveis bilateralmente nas saliências lábio-escrotais; e em 20 (12,3%) eram palpáveis bilateralmente nos canais inguinais (Tabela XI).

Tabela XI: Distribuição em relação à palpação da gônada do lado direito com a do lado esquerdo de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Gônada do lado esquerdo	Gônada do lado direito							
	não palpável		palpável na SLE		palpável no CI		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
não palpável	69	42,3	6	3,7	4	2,4	79	48,5
palpável na SLE	5	3,1	49	30,1	5	3,1	59	36,2
palpável no CI	4	2,4	1	0,6	20	12,3	25	15,3
Total	78	47,8	56	34,3	29	17,8	163	100

SLE = saliência lábio-escrotal CI = canal inguinal
n = frequência absoluta % = frequência relativa

⇒ Relação da avaliação da genitália externa e a palpação das gônadas

Em todos os 21 casos que apresentavam genitália externa de graus 1 e 2 de PRADER não se palpava a gônada do lado direito; e naqueles com graus 3, 4 e 5 a palpação desta gônada aumentava quer na saliência lábio-escrotal quer no canal inguinal. Em 9 de um total de 15 casos com a genitália de aspecto feminino palpava-se esta gônada, sendo 8 no canal inguinal e 1 na saliência lábio-escrotal. Em 7 de 28 casos de genitália de aspecto masculino não se palpava esta gônada (Tabela XII).

Em relação à gônada do lado esquerdo, também em todos os 21 casos que apresentavam genitália externa de graus 1 e 2 de PRADER não se palpava esta gônada; e naqueles com graus 3, 4 e 5 a sua palpação aumentava quer na saliência lábio-escrotal quer no canal inguinal. Em 9 dos 15 casos com a genitália de aspecto feminino palpava-se esta gônada, sendo 7 no canal inguinal e 2 na saliência lábio-escrotal. Em 7 dos 28 casos de genitália de aspecto masculino não se palpava esta gônada (Tabela XIII).

Tabela XII: Distribuição em relação à apresentação do grau de ambigüidade da genitália externa, de acordo com os critérios de PRADER, e a palpação da gônada do lado direito de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Genitália externa	Gônada do lado direito							
	não palpável		palpável na SLE		palpável no CI		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Feminina	6	40,0	1	6,7	8	53,3	15	9,2
1	15	100	0	0	0	0	15	9,2
2	6	100	0	0	0	0	6	3,7
3	23	69,7	7	21,2	3	9,1	33	20,2
4	15	36,6	20	48,8	6	14,6	41	25,1
5	7	28,0	15	60,0	3	12,0	25	15,3
Masculina	7	25,0	16	57,1	5	17,9	28	17,2
Total	79	48,5	59	36,2	25	15,3	163	100

1 a 5 = graus de ambigüidade genital de acordo com a classificação de PRADER (1954)

SLE = saliência lábio-escrotal CI = canal inguinal

n = freqüência absoluta % = freqüência relativa

Tabela XIII: Distribuição em relação à apresentação do grau de ambigüidade da genitália externa, de acordo com os critérios de PRADER, e a palpação da gônada do lado esquerdo de 163 pacientes com ambigüidade genital à 1ª consulta, atendidos no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Genitália externa	Gônada do lado esquerdo							
	não palpável		palpável na SLE		palpável no CI		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Feminina	6	40,0	2	13,3	7	46,7	15	9,2
1	15	100	0	0	0	0	15	9,2
2	6	100	0	0	0	0	6	3,7
3	25	75,7	4	12,1	4	12,1	33	20,2
4	12	29,3	20	48,8	9	21,9	41	25,1
5	7	28,0	14	56,0	4	16,0	25	15,3
Masculina	7	25,0	16	57,1	5	17,9	28	17,2
Total	78	47,8	56	34,3	29	17,8	163	100

1 a 5 = graus de ambigüidade genital de acordo com a classificação de PRADER (1954)

SLE = saliência lábio-escrotal CI = canal inguinal

n = freqüência absoluta % = freqüência relativa

⇒ Associação com malformações ou distúrbios

Em 93 (57%) casos não se observou quaisquer outras alterações que não as ambigüidades da genitália externa. Entre as malformações ou distúrbios mais freqüentemente observados, destacam-se: em 22 (13,5%), a genitália externa com malformação (11 casos de inversão peno-escrotal; 3 de má rotação do pênis e 3 de epispádia; 2 de agenesia de clitóris e 2 de aderência peno-escrotal; e 1 lipoma em clitóris); em 19 (11,6%), as malformações do trato urinário confirmadas por exames subsidiários radiológicos (6 refluxos vesico-ureterais, 3 hidronefroses e 3 rins em ferradura, 1 rim pélvico, 1 agenesia renal, 1 exclusão funcional renal, 1 atrofia renal, 1 má rotação renal, 1 duplicação ureteral e 1 extrofia vesical); em 13 (7,9%), a presença de pequenas alterações dismórficas de face; em 13 (7,9%), o retardamento do desenvolvimento neuro-psicomotor associado ou não à deficiência mental; em 8 (4,9%), a ginecomastia; em 8 (4,9%), a hérnia inguinal; em 7 (4,3%), as malformações de membros; em 7 (4,3%), as microcefalias; em 5 (3,1%), as cardiopatias congênitas (2 atrioventricularis comunis, 2 comunicações interatriais e 1 tetralogia de Fallot); e em 5 (3,1%) as baixas estaturas, entre outros (Anexo J). Muitas destas alterações estão presentes simultaneamente no mesmo paciente.

5. CARIÓTIPO:

Observou-se que 92 (56,4%) apresentavam cariótipo 46,XY, 48 (29,4%) cariótipo 46,XX, 15 (9,2%) com alterações numéricas de cromossomos sexuais em mosaico ou quimera (5 eram 46,XY/47,XXY; 3 eram 45,X/46,XY; 2 eram 46,XY/47,XY + mar (Y); 2 eram 46,XX/46,XY; 1 era 45,X/46,XX; 1 era 45,X/47,XYY; e 1 era 45,X/46,Xi(Xq)/46,Xr(?Y)/47,Xi(Xq)+r(?Y)/47,XYY), e 8 (4,9%) com outras aberrações de cromossomos ao cariótipo (3 eram 47,XXY; e 1 de cada dos seguintes: 46,XY,11p-; 46,XY,del 4p16; 46,XX,4p-; 46,XY,9qh+; 46,XY,1q+).

⇒ Relação entre o cariótipo e o sexo social inicial

Entre aqueles com sexo social inicial masculino, 61 (70,9%) apresentavam cariótipo 46,XY, 5 (5,8%) cariótipo 46,XX, 13 (15,1%) mosaicos ou quimeras e 7 (8,2%) com outras aberrações de cromossomos ao cariótipo. Entre aqueles com sexo social inicial feminino, 27 (60%) apresentavam cariótipo 46,XX, 16 (35,6%) cariótipo 46,XY, 1 (2,2%) mosaicos ou quimeras e 1 (2,2%) com outras aberrações de cromossomos ao cariótipo. Entre os 32 sem registro civil definido, 16 (50%) apresentavam cariótipo 46,XX, 15 (46,9%) cariótipo 46,XY e 1 (3,1%) com mosaico ou quimera (Tabela XIV).

Tabela XIV: Distribuição em relação ao cariótipo e ao sexo social de 163 pacientes com ambiguidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Cariótipo	Masculino		Feminino		Indefinido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
46,XY	61	70,9	16	35,5	15	46,9	92	56,4
46,XX	5	5,8	27	60,0	16	50,0	48	29,4
mosaicos ¹	13	15,1	1	2,2	1	3,1	15	9,2
outras aberrações ²	7	8,1	1	2,2	0	0	8	4,9
Total	86	52,8	45	27,6	32	19,6	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa

¹ = alterações numéricas de cromossomos sexuais em mosaicismo ou quimerismo

² = outras aberrações de cromossomos

⇒ Relação entre o cariótipo e a avaliação da genitália externa

Entre os 92 pacientes com cariótipo 46,XY, ao exame da genitália observou-se 11 (11,9%) com aspecto feminino, 12 (13%) com grau 3 de PRADER, 33 (35,9%) com grau 4, 18 (19,6%) com grau 5, e 18 (19,6%) com aspecto masculino. Entre os 48 pacientes com cariótipo 46,XX, observou-se todos os tipos de apresentação da genitália externa, desde o feminino em 4 (8,3%) casos até o masculino em 1 (2,1%), passando pelos graus 1 em 15 (31,2%) casos, 2 em 6 (12,5%), 3 em 14 (29,2%), 4 em 4 (8,3%), e 5 em 4 (8,3%).

Entre os pacientes com quaisquer outros cariótipos somente foram observadas genitálias externas ou de aspecto masculino ou de graus 3 a 5 de ambigüidade genital (Tabela XV).

Tabela XV: Distribuição em relação ao cariótipo e a avaliação da genitália externa, de acordo com a classificação de PRADER, de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Genitália externa	Cariótipo									
	46,XY		46,XX		mosaicos ¹		outras aberrações ²		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Feminina	11	11,9	4	8,3	0	0	0	0	15	9,2
1	0	0	15	31,2	0	0	0	0	15	9,2
2	0	0	6	12,5	0	0	0	0	6	3,7
3	12	13,0	14	29,2	5	33,3	2	25,0	33	20,2
4	33	35,9	4	8,3	3	20,0	1	12,5	41	25,1
5	18	19,6	4	8,3	1	6,7	2	25,0	25	15,3
Masculina	18	19,6	1	2,1	6	40,0	3	37,5	28	17,2
Total	92	56,4	48	29,4	15	9,2	8	4,9	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa

¹ = alterações numéricas de cromossomos sexuais em mosaicismo ou quimerismo

² = outras aberrações de cromossomos

1 a 5 = graus de ambigüidade genital de acordo com a classificação de PRADER (1954)

⇒ Relação entre o cariótipo e a palpação das gônadas

Em 65 (70,6%) dos casos com cariótipo 46,XY palpava-se a gônada do lado direito, enquanto que em 45 (93,7%) com cariótipo 46,XX a mesma gônada não era palpada. Nos 15 casos de mosaicismo ou quimerismo há uma relação 2:1 desta gônada ser e não ser palpada, e relação 3:1 nos casos com outros cariótipos (Tabela XVI).

Tabela XVI: Distribuição em relação ao cariótipo e à palpação da gônada do lado direito de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Cariótipo	Gônada do lado direito						Total	
	não palpável		palpável na SLE		palpável no CI		n	%
46,XY	27	29,3	45	48,9	20	21,7	92	56,4
46,XX	45	93,7	1	2,1	2	4,2	48	29,4
mosaicos ¹	5	33,3	9	60,0	1	6,7	15	9,2
outras aberrações ²	2	25,0	4	50,0	2	25,0	8	4,9
Total	79	48,5	59	36,2	25	15,3	163	100

SLE = saliência lábio-escrotal CI = canal inguinal

n = frequência absoluta % = frequência relativa

¹ = alterações numéricas de cromossomos sexuais em mosaicismo ou quimerismo

² = outras aberrações de cromossomos

Em relação à gônada do lado esquerdo, em 68 (73,9%) casos com cariótipo 46,XY palpava-se esta gônada, enquanto que em 45 (93,7%) com cariótipo 46,XX a mesma gônada não era palpada. Nos 15 casos de mosaicismo ou quimerismo há praticamente uma relação 1:1 desta gônada ser e não ser palpada, e relação 3:1 nos casos com outros cariótipos (Tabela XVII).

Tabela XVII: Distribuição em relação ao cariótipo e à palpação da gônada do lado esquerdo de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Cariótipo	Gônada do lado esquerdo						Total	
	não palpável		palpável na SLE		palpável no CI		n	%
46,XY	24	26,1	43	46,7	25	27,2	92	56,4
46,XX	45	93,7	2	4,2	1	2,1	48	29,4
mosaicos ¹	7	46,7	7	46,7	1	6,7	15	9,2
outras aberrações ²	2	25,0	4	50,0	2	25,0	8	4,9
Total	78	47,8	56	34,3	29	17,8	163	100

SLE = saliência lábio-escrotal

CI = canal inguinal

n = frequência absoluta

% = frequência relativa

¹ = alterações numéricas de cromossomos sexuais em mosaicismo ou quimerismo

² = outras aberrações de cromossomos

6. PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS DIAGNÓSTICOS (BIÓPSIA GONADAL):

Em 48 (29,4%) dos 163 casos houve indicação e realização de procedimentos cirúrgicos diagnósticos, sendo a biópsia gonadal realizada bilateralmente em todos estes casos (total de 96 biópsias gonadais).

Entre as 48 gônadas biopsiadas do lado direito, 35 (72,9%) eram testículos, 8 (16,7%) ovários, 1 (2,1%) ovotestis, e 1 gônada disgenética. Em 3 (6,2) casos a biópsia revelou apenas tecido fibroso, sem características de tecido gonadal.

Em relação ao lado esquerdo, 30 (62,5%) gônadas biopsiadas eram testículos, 8 (16,7%) ovários, 4 (8,3%) gônadas disgenéticas, e 3 (6,2%) ovotestis. Em outros 3 casos o estudo anatomopatológico do material biopsiado apresentou apenas tecido fibroso, sem características de tecido gonadal.

⇒ Relação entre o resultado da biópsia gonadal e o sexo social inicial

A indicação de biópsia gonadal ocorreu em 22 (25,6%) dos 86 casos de sexo social inicial masculino, em 19 (42,2%) dos 45 casos de sexo social feminino, e em 7 (21,8%) dos 32 sem registro civil definido. Nas 44 biópsias em pacientes com sexo social inicial masculino observou-se: 24 testículos (15 do lado direito - D e 9 do lado esquerdo - E); 9 ovários (4D:5E); 4 ovotestis (1D:3E); 3 gônadas disgenéticas (3E) e 4 gônadas ausentes (2D:2E). Nas 38 biópsias em pacientes com sexo social inicial feminino observou-se: 29 testículos (14D:15E); 7 ovários (4D:3E) e 2 gônadas ausentes (1D:1E). Entre as 14 biópsias em pacientes sem registro social definido observou-se: 12 testículos (6D:6E) e 2 gônadas disgenéticas (1D:1E) (Tabela XVIII).

Tabela XVIII: Distribuição em relação ao resultado de 96 biópsias gonadais e ao sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Biópsia gonadal	Masculino	Feminino	Indefinido	Total	
	n	n	n	n	%
testículo	24 (15D:9E)	29 (14D:15E)	12 (6D:6E)	65	67,7
ovário	9 (4D:5E)	7 (4D:3E)	0	16	16,7
ovotestis	4 (1D:3E)	0	0	4	4,2
gônada disgenética	3 (3E)	0	2 (1D:1E)	5	5,2
sem tecido gonadal	4 (2D:2E)	2 (1D:1E)	0	6	6,2
Total (%)	44 (45,8)	38 (39,6)	14 (14,6)	96	100

n = frequência absoluta

% = frequência relativa

D = gônada biopsiada do lado direito

E = gônada biopsiada do lado esquerdo

⇒ Relação entre o resultado da biópsia gonadal e a avaliação da genitália externa

Das 96 biópsias realizadas observou-se que 2 foram em pacientes com genitália grau 1 de PRADER (2 ovários); 34 em grau 3 (19 testículos, 7 ovários, 4 gônadas disgenéticas, 2 ovotestis e 2 sem tecido gonadal); 28 em grau 4 (22 testículos, 5 ovários e 1 gônada disgenética), 6 em grau 5 (2 testículos, 2 ovários e 2 ovotestis), 20 em genitálias de aspecto feminino (18 testículos e 2 sem tecido gonadal), e 6 nas de aspecto masculino (4 testículos e 2 sem tecido gonadal) (Tabela XIX).

Tabela XIX: Distribuição em relação ao resultado de 96 biópsias gonadais e à avaliação da genitália externa, de acordo com a classificação de PRADER, de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Biópsia gonadal	Genitália externa							Total	
	F	1	2	3	4	5	M	n	%
testículo	18	0	0	19	22	2	4	65	67,7
ovário	0	2	0	7	5	2	0	16	16,7
ovotestis	0	0	0	2	0	2	0	4	4,2
gônada disgenética	0	0	0	4	1	0	0	5	5,2
sem tecido gonadal	2	0	0	2	0	0	2	6	6,2
Total (%)	20 (20,8)	2 (2,1)	0 (0)	34 (35,4)	28 (29,2)	6 (6,2)	6 (6,2)	96	100

n = frequência absoluta

% = frequência relativa

F = genitália externa de aspecto feminino M = genitália externa de aspecto masculino

1 a 5 = graus de ambigüidade genital de acordo com a classificação de PRADER (1954)

⇒ Relação entre o resultado das biópsias gonadais e a palpação das gônadas

Em relação à gônada biopsiada do lado direito, quando esta era palpável (27 casos) o resultado da biópsia foi testículo, enquanto que nas 21 situações em que esta gônada não era palpável, observou-se: 8 testículos, 8 ovários, 1 ovotestis, 1 gônada disgenética e 3 casos de tecido gonadal ausente (Tabela XX).

Tabela XX: Distribuição em relação ao resultado de 48 biópsias da gônada do lado direito e à palpação da mesma gônada de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Biópsia gonadal	Gônada do lado direito							
	não palpável		palpável na SLE		palpável no CI		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
testículo	8	38,1	13	100	14	100	35	72,9
ovário	8	38,1	0	0	0	0	8	16,7
ovotestis	1	4,8	0	0	0	0	1	2,1
gônada disgenética	1	4,8	0	0	0	0	1	2,1
sem tecido gonadal	3	14,3	0	0	0	0	3	6,2
Total	21	43,7	13	27,1	14	29,2	48	100

n = frequência absoluta

% = frequência relativa

SLE = saliência lábio-escrotal

CI = canal inguinal

Quanto à gônada biopsiada do lado esquerdo, nas 23 situações em que esta gônada era palpável, o resultado da biópsia gonadal revelou: 21 testículos e 2 ovotestis (ambos no canal inguinal). Entre as 25 gônadas esquerdas biopsiadas e não palpáveis encontrou-se: 9 testículos, 8 ovários, 4 gônadas disgenéticas, 1 ovotestis e 3 com ausência de tecido gonadal (Tabela XXI).

Tabela XXI: Distribuição em relação ao resultado de 48 biópsias da gônada do lado esquerdo e à palpação da mesma gônada de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Biópsia gonadal	Gônada do lado esquerdo							
	não palpável		palpável na SLE		palpável no CI		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
testículo	9	36,0	7	100	14	87,5	30	62,5
ovário	8	32,0	0	0	0	0	8	16,7
ovotestis	1	4,0	0	0	2	12,5	3	6,2
gônada disgenética	4	16,0	0	0	0	0	4	8,3
sem tecido gonadal	3	12,0	0	0	0	0	3	6,2
Total	25	52,1	7	14,6	16	33,3	48	163

n = freqüência absoluta

% = freqüência relativa

SLE = saliência lábio-escrotal

CI = canal inguinal

⇒ Relação entre o resultado das biópsias gonadais e o cariótipo

A relação observada entre o resultado da biópsia gonadal e o cariótipo foi: nos pacientes 46,XY encontrou-se 53 (82,8%) testículos, 5 ovários, 2 gônadas disgenéticas e 4 com ausência de tecido gonadal; nos pacientes 46,XX encontrou-se 8 (57,1%) ovários, 3 testículos, 2 ovotestis e 1 com ausência de tecido gonadal; nos pacientes com mosaico ou quimera encontrou-se 7 (43,7%) testículos, 3 ovários, 3 gônadas disgenéticas, 2 ovotestis e 1 com tecido gonadal ausente; e naqueles pacientes com outros cariótipos encontrou-se 2 testículos (Tabela XXII).

Tabela XXII: Distribuição em relação ao resultado de 96 biópsias gonadais e ao cariótipo de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Biópsia	Cariótipo									
	46,XY		46,XX		mosaicos ¹		outros ²		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
T	53	82,8	3	21,4	7	43,7	2	100	65	67,7
O	5	7,8	8	57,1	3	18,7	0	0	16	16,7
OT	0	0	2	14,3	2	12,5	0	0	4	4,2
GD	2	3,1	0	0	3	18,7	0	0	5	5,2
Ø	4	6,2	1	7,1	1	6,2	0	0	6	6,2
Total	64	66,7	14	14,6	16	16,7	2	2,0	96	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa ¹ = alterações numéricas de cromossomos sexuais em mosaicismo ou quimerismo ² = outras aberrações de cromossomos T = testículo O = ovário
 OT = ovotétis GD = gônada disgenética Ø = sem tecido gonadal

7. DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO E ETIOLÓGICO:

Entre os 163 pacientes, considerando-se os diagnósticos sindrômicos, 68 (41,7%) eram pseudo-hermafroditismos masculinos (PHM); 39 (23,9%) pseudo-hermafroditismos femininos (PHF); 29 (17,8%) distúrbios da diferenciação gonadal (DDG); e 27 (16,6%) de outras patologias. Em relação ao total de casos, a frequência de cada um dos diagnósticos etiológicos foi:

- entre os PHM: 29 casos (17,8%) de idiopáticos; 15 (9,2) de quadros sindrômicos; 10 (6,1%) de insensibilidade total aos andrógenos; 6 (3,7%) de síndromes de regressão testicular; 2 de insensibilidade parcial aos andrógenos; 2 de deficiência de 3-β-OH-esteróide desidrogenase; 1 de deficiência de 5-α-redutase 2; 1 de hipoplasia de células de Leydig; 1 de persistência de ductos de Müller; e 1 de causa teratogênica (Anexo K);

- entre os PHF: 23 (14,1%) eram de hiperplasia congênita das supra-renais; 8 (4,9%) de quadros sindrômicos; 6 (3,7%) de causa idiopática; e 2 de teratogênica (Anexo K);

- entre os DDG: 10 (6,1%) de hermafroditismos verdadeiros; 8 (4,9%) de síndrome de Klinifelter; 4 (2,4%) de disgenesias gonadais parciais; 3 (1,8%) de disgenesias gonadais mistas; 1 de homem XX; 1 de associação WAGR; 1 de associação com tumor de Wilms; e 1 devido à aberração de cromossomos sexuais (Anexo K),

- entre os de outras patologias, não relacionadas a alterações cromossômicas, hormonais, ou gonadais: 7 (4,3%) casos de hipospadias leves isoladas; 4 (2,4%) de criptorquidias isoladas; 3 de epispadias; 2 de malformação geniturinária (MGU) sem epispadia; 2 de MGU e intestinal associadas; 2 de agenesia de clitóris; 2 de ovários encarcerados; 1 de lipoma em clitóris simulando clitoromegalia; 1 de má rotação peniana; 1 de aderência peno-escrotal; 1 de aderência e inversão peno-escrotal; e 1 de pterígeo poplíteo causando malformação genital (Anexo K).

⇒ Relação dos diagnósticos sindrômicos com o sexo social inicial

Dos 86 pacientes com sexo social inicial masculino, 43 (50%) eram PHM, 22 (25,6%) DDG, 18 (21%) outras patologias e 3 PHF. Dos 45 pacientes com sexo social inicial feminino, 23 (51,1%) eram PHF, 14 (31,1%) PHM, 5 (11,1%) outras patologias e 3 (6,7%) DDG. Entre os 32 pacientes sem registro civil definido, 11 (34,4%) eram PHM, 13 (40,6%) PHF, 4 (12,5%) DDG e 4 (12,5%) outras patologias (Tabela XXIII).

Tabela XXIII: Distribuição em relação aos diagnósticos sindrômicos e ao sexo social de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Diagnóstico sindrômico	Masculino		Feminino		Indefinido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
PHM	43	50,0	14	31,1	11	34,4	68	41,7
PHF	3	3,5	23	51,1	13	40,6	39	23,9
DDG	22	25,6	3	6,7	4	12,5	29	17,8
outros	18	20,9	5	11,1	4	12,5	27	16,6
Total	86	52,8	45	27,6	32	19,6	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa PHM = pseudo-hermafroditismo masculino
 PHF = pseudo-hermafroditismo feminino DDG = distúrbio da diferenciação gonadal
 Outros = patologias não relacionadas a alterações cromossômicas, hormonais ou gonadais

⇒ Relação entre os diagnósticos sindrômicos e a avaliação da genitália externa

Entre os 15 casos que apresentavam genitália externa de aspecto feminino, 11 (73,3%) eram PHM e os demais por outras patologias. Entre os 21 casos com genitália graus 1 e 2 de PRADER, 19 (90,5%) eram PHF e os demais por outras patologias. Nos casos com genitália de grau 3 não existiu diferença entre as frequências de DDG, PHM e PHF. Entretanto, naqueles com genitália graus 4 e 5 predominaram os casos de PHM, seguidos de DDG no grau 4 e outras patologias no grau 5. Entre aqueles que apresentavam genitália externa de aspecto masculino não ocorreram casos de PHF e não existiu diferença entre as frequências de DDG, PHM e outras patologias (Tabela XXIV).

Tabela XXIV: Distribuição em relação aos diagnósticos sindrômicos e à avaliação da genitália externa, de acordo com a classificação de PRADER, de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Genitália externa	Diagnóstico Sindrômico									
	PHM		PHF		DDG		Outros		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
F	11	73,3	0	0	0	0	4	26,7	15	9,2
1	0	0	13	86,7	0	0	2	13,3	15	9,2
2	0	0	6	100	0	0	0	0	6	3,7
3	8	24,2	13	39,4	11	33,3	1	3,0	33	20,2
4	28	68,3	4	9,7	7	17,1	2	4,9	41	25,2
5	13	52,0	3	12,0	2	8,0	7	28,0	25	15,3
M	8	28,6	0	0	9	32,1	11	39,3	28	17,2
Total	68	41,7	39	23,9	29	17,8	27	16,6	163	100

PHM = pseudo-hermafroditismo masculino

PHF = pseudo-hermafroditismo feminino

DDG = distúrbio da diferenciação gonadal

Outros = patologias não relacionadas a alterações cromossômicas, hormonais ou gonadais

n = frequência absoluta

% = frequência relativa

F = genitália externa de aspecto feminino

M = genitália externa de aspecto masculino

1 a 5 = graus de ambigüidade genital de acordo com a classificação de PRADER (1954)

⇒ Relação entre os diagnósticos sindrômicos e a palpação das gônadas

Quando ambas as gônadas eram palpáveis nas saliências lábioescrotais ou nas regiões inguinais, o diagnóstico de PHM foi o mais freqüente. Quando ambas as gônadas não eram palpáveis, o diagnóstico de PHF foi o mais freqüente, seguido de PHM, DDG e outras patologias (Tabela XXV).

Tabela XXV: Distribuição em relação aos diagnósticos sindrômicos e a palpação das gônadas de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

	não palpável	palpável SLE	palpável CI	Total
Diag. sindrômico	n	n	n	n
PHM	21D:17E	30D:29E	17D:22E	68
PHF	39D:39E	0	0	39
DDG	12D:15E	14D:11E	3D:3E	29
outros	7D:7E	15D:16E	5D:4E	27
Total	79D:78E	59D:56E	25D:29E	163

PHM = pseudo-hermafroditismo masculino

PHF = pseudo-hermafroditismo feminino

DDG = distúrbio da diferenciação gonadal

Outros = patologias não relacionadas a alterações cromossômicas, hormonais ou gonadais

n = freqüência absoluta

% = freqüência relativa

SLE = saliência lábio-escrotal

CI = canal inguinal

⇒ Relação entre os diagnósticos sindrômicos e o cariótipo

Dos 92 cariótipos 46,XY, 63 (68,5%) eram PHM, 19 (20,6%) outras patologias e 10 (10,9%) DDG. Entre os 48 cariótipos 46,XX, 37 (77,1%) eram PHF, 8 (16,7%) outras patologias e 3 (6,2%) DDG. Entre os 15 mosaicos ou quimeras, 12 (80%) eram DDG, 2 (13,3%) PHM e 1 (6,7%) PHF. Dos 8 com outras alterações no cariótipo, 4 (50%) eram DDG, 3 (37,5%) PHM e 1 (12,5%) PHF (Tabela XXVI).

Tabela XXVI. Distribuição em relação aos diagnósticos sindrômicos e ao cariótipo de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

D. Sind.	Cariótipo									
	46,XY		46,XX		mosaicos ¹		outros ²		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PHM	63	68,5	0	0	2	13,3	3	37,5	68	41,7
PHF	0	0	37	77,1	1	6,7	1	12,5	39	23,9
DDG	10	10,9	3	6,2	12	80,0	4	50,0	29	17,8
Outros	19	20,6	8	16,7	0	0	0	0	27	16,6
Total	92	56,4	48	29,4	15	9,2	8	4,9	163	100

¹ = alterações numéricas de cromossomos sexuais em mosaicismo ou quimerismo

² = outras aberrações de cromossomos

PHM = pseudo-hermafroditismo masculino

DDG = distúrbio da diferenciação gonadal cromossômicas, hormonais ou gonadais

n = frequência absoluta % = frequência relativa

PHF = pseudo-hermafroditismo feminino

Outros = patologias não relacionadas a alterações

D. Sind. = diagnóstico sindrômico

8. DEFINIÇÃO DO REGISTRO CIVIL:

Em relação ao sexo social definitivo foram 94 (57,7%) masculino e 69 (42,3%) feminino. Houve 8 mudanças de sexo social inicial masculino para feminino, e 2 do feminino para o masculino. Dos 32 pacientes sem registro civil inicial, 18 foram definidos no sexo feminino e 14 no masculino. Portanto, foram 78 manutenções de sexo social masculino e 43 de feminino.

⇒ Relação entre o sexo social definitivo e a avaliação da genitália externa

Todos os casos que apresentavam genitália de aspecto feminino e graus 1 e 2 de PRADER tiveram o sexo social feminino como definitivo. Todos aqueles com genitália de aspecto masculino tiveram o sexo social final masculino. Entre os casos com genitália grau 3, 21 (63,6%) de 33 receberam sexo social definitivo feminino; nos graus 4, 32 (78%) de 41 o masculino; e nos graus 5, 22 (88%) de 25 também o masculino (Tabela XXVII).

Tabela XXVII: Distribuição em relação aos casos de registro civil definitivo e à avaliação da genitália externa, de acordo com a classificação de PRADER, de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Genitália externa	Registro civil definitivo					
	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
Feminina	0	0	15	100	15	9,2
1	0	0	15	100	15	9,2
2	0	0	6	100	6	3,7
3	12	36,4	21	63,6	33	20,2
4	32	78,0	9	22,0	41	25,2
5	22	88,0	3	12,0	25	15,3
Masculina	28	100	0	0	28	17,2
Total	94	57,7	69	42,3	163	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa

1 a 5 = graus de ambigüidade genital de acordo com a classificação de PRADER (1954)

⇒ Relação entre o sexo social definitivo e a palpação das gônadas

Observou-se associação entre gônada palpável e sexo social masculino, e gônada não palpável e sexo social feminino. Entre os 84 pacientes com a gônada direita palpável, 71 (84,5%) foram registrados no sexo masculino; e entre os 79 sem esta gônada palpável, 56 (70,9%) foram registrados no sexo feminino ($\chi^2_{(1)} = 48,96; p < 0,05$). Em relação à gônada esquerda, dos 85 pacientes em que esta gônada era palpável, 75 (88,2%) foram registrados no sexo masculino; e entre os 78 em que não se palpava esta gônada, 59 (75,6%) foram registrados no sexo feminino ($\chi^2_{(1)} = 65,39; p < 0,05$) (Tabela XXVIII).

Tabela XXVIII: Distribuição em relação aos casos de registro civil definitivo e à palpação das gônadas de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

	Registro civil definitivo		
	Masculino	Feminino	Total
Palpação das gônadas	n	n	n
não palpáveis	23D:19E	56D:59E	79D:78E
palpáveis nas SLE	56D:53E	3D:3E	59D:56E
palpáveis nos CI	15D:22E	10D:7E	25D:29E
Total	94	69	163

n = frequência absoluta SLE = saliências lábio-escrotais CI = canais inguinais

⇒ Relação entre o sexo social definitivo e o cariótipo

Entre os 94 pacientes de sexo social masculino, 73 (77,6%) apresentavam cariótipo 46,XY; 11 mosaicos ou quimeras; 7 outros cariótipos; e 3 cariótipo 46,XX. Entre os 69 casos registrados no sexo feminino, 45 (65,2%) apresentavam cariótipo 46,XX; 19 cariótipo 46,XY; 4 mosaicos ou quimeras; e 1 outro cariótipo.

⇒ Relação entre o sexo social definitivo e os diagnósticos sindrômicos

Entre os casos de sexo social definitivo masculino não se observou nenhum caso de PHF; e sim, 56 (59,6%) de PHM; 19 (20,2%) de DDG; e o mesmo número de outras patologias. Entre os de sexo social definitivo feminino, foram 39 (56,5%) casos de PHF; 12 (17,4%) de PHM; 10 (14,5%) de DDG; e 8 (11,6%) de outras patologias (Tabela XXIX).

Tabela XXIX: Distribuição em relação aos casos de registro civil definitivo e aos diagnósticos sindrômicos de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Diagnóstico sindrômico	Registro civil definitivo					
	Masculino		Feminino		Total	
	n	%	n	%	n	%
PHM	56	59,6	12	17,4	68	41,7
PHF	0	0	39	56,5	39	23,9
DDG	19	20,2	10	14,5	29	17,8
Outros	19	20,2	8	11,6	27	16,6
Total	94	57,7	69	42,3	163	100

n = frequência absoluta

PHM = pseudo-hermafroditismo masculino

PHF = pseudo-hermafroditismo feminino

DDG = distúrbio da diferenciação gonadal

Outros = patologias não relacionadas a alterações cromossômicas, hormonais ou gonadais

9. PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS TERAPÊUTICOS (GONADECTOMIA E CORREÇÃO DA GENITÁLIA EXTERNA):

A gonadectomia foi indicada e realizada em 29 (17,8%) dos casos, sendo que em 1 paciente portador de hermafroditismo verdadeiro aos 7 anos de idade foi indentificado um gonadoblastoma, tanto no ovário do lado direito quanto no testículo do lado esquerdo.

Quanto à cirurgia corretiva da genitália externa, este procedimento foi indicado e realizado em 119 (73%) dos pacientes, sendo, em alguns, realizado de forma parcial, devido à faixa etária.

⇒ Relação entre os procedimentos cirúrgicos e a avaliação da genitália externa

A gonadectomia foi realizada em indivíduos com genitália externa de graus 3 a 5 de PRADER, e, principalmente, em pacientes com genitália de aspecto feminino. A cirurgia corretiva foi realizada em todos os casos de genitália de graus 3 e 4; em mais de

80% dos graus 2 e 5; em uma terça parte dos graus 1; em 42,8% das de aspecto masculino; e em apenas 2 casos (ovários encarcerados) naquelas de aspecto feminino (Tabela XXX).

Tabela XXX: Distribuição em relação aos procedimentos cirúrgicos realizados e à avaliação da genitália externa, de acordo com a classificação de PRADER, de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Genitália externa	Procedimentos cirúrgicos		
	Gonadectomia	Cirurgia corretiva	Total
	n	n	N
Feminina	10	2	15
1	0	5	15
2	0	5	6
3	11	33	33
4	6	41	41
5	2	21	25
Masculina	0	12	28
Total	29	119	163

n = frequência absoluta de casos submetidos à cirurgia corretiva

N = frequência absoluta de pacientes avaliados

1 a 5 = graus de ambigüidade genital de acordo com a classificação de PRADER (1954)

⇒ Relação entre os procedimentos cirúrgicos e o cariótipo

A indicação e realização das 29 gonadectomias estiveram diretamente ligadas aos cariótipos 46,XY (em 20 casos) e nos mosaicos ou quimeras (em 6 casos). Das 119 cirurgias corretivas, 70 (58,8%) foram realizadas em pacientes 46,XY; 34 (28,6%) em 46,XX; 10 (8,4%) em mosaicos ou quimeras; e 5 (4,2%) nos outros cariótipos (Tabela XXXI).

Tabela XXXI: Distribuição em relação aos procedimentos cirúrgicos realizados e ao cariótipo de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Cariótipo	Procedimento cirúrgico			
	Gonadectomia		Cirurgia corretiva	
	n	%	n	%
46,XY	20	69,0	70	58,8
46,XX	2	6,9	34	28,6
mosaicos¹	6	20,7	10	8,4
outras aberrações²	1	3,4	5	4,2
Total	29	100	119	100

n = frequência absoluta % = frequência relativa

¹ = alterações numéricas de cromossomos sexuais em mosaicismo ou quimerismo

² = outras aberrações de cromossomos

⇒ Relação entre os procedimentos cirúrgicos e os diagnósticos sindrômicos

As 29 gonadectomias somente foram realizadas em pacientes com DDG (18) e PHM (11). A cirurgia corretiva da genitália externa foi necessária em todas as patologias, independentemente do diagnóstico sindrômico e etiológico.

⇒ Relação entre os procedimentos cirúrgicos e o sexo social definitivo

A gonadectomia foi realizada em 21 (72,4%) de pacientes com sexo social definitivo feminino, contra 8 masculino. A cirurgia corretiva foi realizada em 74 (62,2%) de pacientes com sexo social definitivo masculino, contra 45 feminino.

10. GRUPOS DE FAIXAS ETÁRIAS DOS PACIENTES EM DETERMINADAS SITUAÇÕES:

⇒ Idade (em meses) à 1ª consulta

Em 18 (11%) casos a idade à 1ª consulta foi menor ou igual a 1 mês, em 21 (12,9%) entre 1 e 3 meses, 14 (8,6%) entre 3 e 6 meses, 13 (8%) entre 6 e 12 meses, 21 (12,9%) entre 12 e 24 meses, 41 (25,2%) entre 24 e 120 meses, e 35 (21,5%) com mais de 120 meses.

⇒ Idade (em meses) na data do procedimento cirúrgico diagnóstico

Em 33 (68,8%) casos a idade na data da realização da biópsia gonadal era de menos de 24 meses.

⇒ Idade (em meses) na data do registro civil

Em 40 (97,6%) casos, entre os pacientes que tiveram seu registro civil definido ou mudado, este procedimento foi realizado quando o paciente apresentava menos de 24 meses de idade.

⇒ Idade (em meses) na data do diagnóstico etiológico

Em 80 (49,1%) casos o diagnóstico etiológico foi definido antes que o paciente completasse 24 meses de idade, e 48 (29,4%) entre 24 e 120 meses.

⇒ Idade (em meses) na data da realização da gonadectomia

Em 16 (55,2%) casos a gonadectomia foi realizada entre 6 e 120 meses de idade, e os demais 13 (44,8%) casos após os 120 meses.

⇒ Idade (em meses) na data da correção cirúrgica da genitália externa

Em 105 (88,2%) casos a cirurgia corretiva da genitália externa foi realizada antes que o paciente completasse 120 meses de idade, sendo 35 (29,4%) antes dos 24 meses de idade.

11. TEMPO DECORRIDO DESDE A 1^ª CONSULTA ATÉ A REALIZAÇÃO DO PROCEDIMENTO:

⇒ Cirúrgico diagnóstico (biópsia gonadal)

Em 37 (77,1%) casos o tempo decorrido desde a 1^ª consulta até a data da realização da biópsia foi de menos de 12 meses.

⇒ Definição do registro civil

Em 161 (98,8%) casos o tempo decorrido para definição do registro civil foi de no máximo 12 meses.

⇒ Definição do diagnóstico etiológico

Em 127 (77,9%) casos o tempo decorrido para definição do diagnóstico etiológico foi de no máximo 6 meses, e em 154 (94,5%) casos este tempo foi de até 12 meses.

⇒ Realização da gonadectomia

Em 26 (89,7%) casos o tempo decorrido para realização da gonadectomia foi de até 24 meses.

⇒ Realização da cirurgia corretiva da genitália externa

Em 86 (72,3%) casos o tempo decorrido para realização da cirurgia corretiva da genitália externa foi de até 24 meses.

• CARACTERÍSTICAS DOS CENTROS UNIVERSITÁRIOS NACIONAIS DE ATENDIMENTO A PACIENTES COM DISTÚRBIOS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL:

Dos 78 questionários enviados a todas as universidades ou faculdades de medicina do país, 43 (55,1%) retornaram com resposta.

Para a Região Norte foram enviados 3 questionários e houve 1 resposta; para a Região Nordeste, 13 questionários e 9 respostas; para a Região Centro-Oeste, 4 questionários e 1 resposta; para a Região Sudeste, 43 questionários e 25 respostas; e para Região Sul, 16 questionários e 7 respostas (Tabela XXXII).

No entanto, dessas 43 respostas, 30 (69,8%) informaram existir serviço de atendimento a pacientes com distúrbios da diferenciação sexual naquela universidade ou faculdade de medicina; e 13 (30,2%) informaram não realizarem esse atendimento (Tabela XXXII).

Os serviços que realizam esse atendimento localizam-se nas regiões Nordeste (5); Centro-Oeste (1); Sudeste (18); e Sul (6). A frequência de respostas, por região, informando não realizarem esse atendimento foi: 1 na Norte; 4 na Nordeste; 7 na Sudeste; e 1 na Sul (Tabela XXXII).

Tabela XXXII: Distribuição das respostas dos questionários a respeito da existência de centros universitários nacionais de atendimento a portadores de ambigüidade genital de acordo com as regiões do Brasil.

Região	Questionários							
	Enviados		Respondidos		Sem serviço		Com serviço	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Norte	3	3,8	1	2,3	1	7,7	0	0
Nordeste	13	16,7	9	20,9	4	30,8	5	16,7
Centro-Oeste	4	5,1	1	2,3	0	0	1	3,3
Sudeste	43	55,1	25	58,2	7	53,8	18	60,0
Sul	16	20,5	7	16,3	1	7,7	6	20,0
Total	78	100	43	55,1	13	30,2	30	69,8

n = frequência absoluta

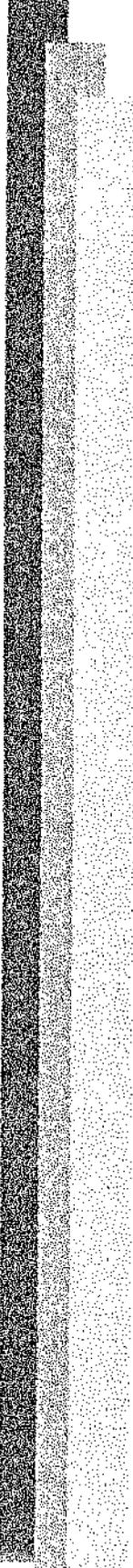
% = frequência relativa

Entre os 30 centros que realizam esse atendimento, 21 (70%) o fazem com todos os profissionais atuando de forma conjunta e 9 (30%) não. Entre os 21, nos quais o atendimento é conjunto, 16 (76,2%) o realizam de forma multidisciplinar por meio de interconsultas entre as várias especialidades; 1 (4,8%) realiza de forma pluridisciplinar com trabalho cooperativo porém não coordenado; e 4 (19%) de forma interdisciplinar.

As faixas etárias de maior procura do atendimento nesses centros foram: 8 (26,7%) no primeiro mês de vida (recém-nascido); 6 (20%) nos primeiros 2 anos de idade; 1 (3,3%) na puberdade; 13 (43,3%) sem faixa etária prevalente; e 2 (6,7%) sem essa informação.

As dificuldades diagnósticas relatadas foram: 8 (26,7%) com exames de biologia molecular; 19 (63,3%) com diversos exames, principalmente citogenético e biologia molecular; e 3 (10%) sem dificuldade nos exames citados.

Para 25 (83,3%) centros, o atendimento dos distúrbios da diferenciação sexual contribuiu tanto para apresentação de trabalhos em reuniões científicas e publicação de artigos, quanto para melhoria dos cursos de graduação e pós-graduação e organização de cursos de reciclagem. Para 4 (13,3%) centros, esse atendimento contribuiu apenas na melhoria do curso de graduação e para 1 (3,4%) apenas na apresentação de trabalhos em reuniões científicas.



5. Discussão

“O recém-nascido com genitália ambígua representa um problema urgente que deve ser resolvido rápida e precisamente. Caso contrário, pode-se instalar uma tragédia social duradoura por toda a vida, tanto para o paciente quanto para a família. Não há motivo para temporização ou para a atitude freqüentemente observada de deixar que a criança cresça para que estudos adequados sejam realizados”.

DONAHOE & HENDREN, 1976.

O nascimento de uma criança é um evento cercado habitualmente de expectativas alegres, e o primeiro questionamento dos membros da família e dos amigos costuma ser a respeito do sexo dessa criança. Por essa razão, perante uma criança com ambigüidade genital, é essencial que se explique aos pais que ela apresenta uma anormalidade que impede a definição imediata de seu sexo. O objetivo inicial é determinar o sexo de criação de forma apropriada e o mais rapidamente possível, e prosseguir na investigação adequada do diagnóstico etiológico.

Portanto, a detecção das crianças que apresentam ambigüidade genital deverá ser feita assim que possível, logo após o nascimento, não somente por motivos psicológicos e sociais, mas também pelas características potencialmente letais de algumas doenças, como a hiperplasia congênita das supra-renais na forma perdedora de sal.

No entanto, nem sempre essa investigação é iniciada ao nascimento, e desse modo a definição do sexo de criação não mais vai depender apenas dos achados clínico-laboratoriais, mas principalmente de aspectos sociais e psicológicos ligados à identidade sexual dessa criança.

A partir de 18 a 24 meses de idade, e até no máximo 3 anos, a criança já passa a definir psicologicamente a sua sexualidade por meio da comparação de sua genitália com a de outras crianças. Por isso, nessa faixa etária já deve não somente existir a definição do sexo de criação, mas também terem sido realizadas as correções cirúrgicas adequadas, evitando-se, assim, que esse indivíduo passe a apresentar um comportamento sexual ambíguo (MONEY, 1965).

Os registros civis inadequados, quer por pressão familiar, quer por erro médico no diagnóstico ou em uma definição apressada, acarretarão graves transtornos médicos e sociais para que sejam modificados.

Não existem publicações atuais na literatura descrevendo as casuísticas de portadores de distúrbios da diferenciação sexual com ambigüidade genital, tanto no aspecto de identificação e evolução dos pacientes, como em relação à frequência dos diagnósticos

etiológicos. As publicações existentes tomam por base o diagnóstico etiológico e, a partir desse dado, é feita a descrição dos portadores da patologia específica, como ocorre com os hermafroditismos verdadeiros (KROB *et al.*, 1994, DAMIANI *et al.*, 1997), as insensibilidades androgênicas (QUIGLEY *et al.*, 1995), as deficiências de 5- α -redutase 2 (WILSON *et al.*, 1993), as hiperplasias congênitas de supra-renais (MILLER & LEVINE, 1987), e assim por diante.

Portanto, optou-se pela comparação dos resultados deste estudo com aqueles teoricamente citados como ideais ou padrão pelos estudiosos do assunto.

Dentre os 163 portadores de ambigüidade genital incluídos neste trabalho, apenas 53,4% estavam com menos de 2 anos de idade à primeira consulta, e 80,4% já tinham sexo social definido. Entre aqueles sem definição do sexo de criação, 93,7% tinham 6 meses ou menos de idade. A grande maioria desses pacientes nasceram e procedem de cidades do estado de São Paulo, especialmente da região de Campinas.

Esses dados mostram que as crianças com ambigüidade genital na região de Campinas (SP) estão sendo avaliadas de forma inadequada ao nascimento, sendo liberados precocemente seus registros civis, sem a correta investigação ou o encaminhamento para os serviços de referência, o que tem ocorrido tardiamente na maioria dos casos.

A análise sócio-econômica desta casuística mostra que os casos são oriundos de uma população menos favorecida, caracterizada por renda *per capita* menor que 1 salário mínimo em 52,8% dos casos (e menor que 2 salários mínimos em 85,9%); em 65,7% as mães apresentavam 4 anos ou menos de escolaridade (e em 93,9%, 8 anos ou menos); e 86,5% pertenciam às classes sociais menos favorecidas. Estes dados são os esperados por se tratar de uma população atendida em hospital público universitário.

Seria lógico supor que nas populações de melhor nível sócio-econômico os casos de ambigüidade genital fossem conduzidos de forma mais adequada, precoce e ágil, e, portanto, esperar-se-ia que as crianças sem registro civil à primeira consulta pertencessem às famílias mais favorecidas do ponto de vista sócio-econômico. Por um lado, os resultados mostraram que quanto maior a escolaridade materna, a procura pelo serviço

médico ocorreu em idades mais precoces; no entanto, as classes sociais mais favorecidas apresentaram associação positiva com definição prévia à primeira consulta do sexo social. Isso sugere que a definição do sexo social nessa casuística tenha sofrido duas influências distintas: uma delas médica, caracterizada por despreparo de alguns desses profissionais no atendimento de recém-nascidos com ambigüidade genital, quer por não realizar o diagnóstico, quer por não orientar adequadamente a família, e a outra, social, mostrando que a pressão da sociedade, em especial nas classes econômicas mais favorecidas, pode influenciar na solicitação de um registro civil rápido, mesmo que inadequado.

Os achados de apenas 4,9% de consangüinidade entre os pais, e 13,5% de casos semelhantes na família são em parte inesperados, pois uma grande parcela das patologias diagnosticadas têm padrão definido de herança mendeliana; por outro lado, nem sempre é fácil obter essas informações em se tratando de pacientes e familiares com baixo nível de escolaridade.

O encontro de um maior número de casos de genitália externa mais “virilizada” (graus 4 e 5 de PRADER, e masculina malformada) em comparação com um menor número daquelas menos “virilizadas” (graus 1 e 2 de PRADER, e feminina malformada ou com gônada palpável) indica ter sido esse um dos motivos que levaram prematuramente a uma definição do registro civil, tendo em vista que a maioria dos pacientes com sexo social definido à primeira consulta tinham registro no sexo masculino e a minoria no feminino. No entanto, embora as características da genitália externa sejam importantes tanto na definição do sexo de criação quanto na investigação diagnóstica, este não deve ser o único aspecto a ser levado em consideração (PAGON, 1987; DAMIANI, 1989).

A palpação de gônada(s) em uma criança com ambigüidade genital é considerado, por sua vez, um dado clínico de extrema importância e, segundo alguns pesquisadores, como um dos norteadores da investigação etiológica (PAGON, 1987; DAMIANI, 1989; GRUMBACH, 1996; WITCHEL & LEE, 1996).

Os resultados deste trabalho mostram que a gônada direita era palpável em 51,5% dos casos; a gônada esquerda em 52,1%; e ambas eram palpáveis em 57,7%. Quando o sexo social inicial era masculino, ambas as gônadas eram palpáveis em aproximadamente 3/4 dos casos; e quando feminino, ambas não eram palpáveis também em 3/4 dos casos, indicando, assim, que esse também possa ter sido um critério para a definição do registro civil, juntamente com o grau de virilização da genitália externa.

Somente não foram palpadas as gônadas em genitálias de graus 1 e 2 de PRADER. Nos casos de genitália de aspecto feminino normal, a palpação de gônada(s) foi o sinal indicativo de ambigüidade genital, e em praticamente todos estes havia insensibilidade total aos andrógenos. Por outro lado, quanto maior o grau de virilização da genitália externa, maior a chance de se palpar uma gônada, quer na região inguinal, quer na saliência lábio-escrotal.

Estes resultados confirmam ainda as situações esperadas de que entre indivíduos com genitálias mais “virilizadas” sem gônadas palpáveis pode-se encontrar casos de distúrbios da diferenciação gonadal ou de pseudo-hermafroditas femininos; e, por outro lado, entre aqueles com genitálias menos “virilizadas” com gônada(s) palpável(is) encontram-se formas graves de pseudo-hermafroditismo masculino por insensibilidade androgênica ou por distúrbios na síntese de testosterona.

Malformações, dismorfismos e outras alterações importantes encontradas ao exame físico foram detectadas em 43% dos casos analisados. Esses achados eram esperados tendo em vista a associação de patologias genitais com outras anomalias congênitas, especialmente do trato urinário, gastrointestinal, coluna vertebral (JONES, 1988), e também por ter-se incluído na população estudada os casos malformativos de maior complexidade.

Segundo a maioria dos pesquisadores, a avaliação do sexo cromossômico por meio do cariótipo e a palpação de gônada(s) são atualmente os exames que devem nortear a investigação etiológica (PAGON, 1987; DAMIANI, 1989; GRUMBACH, 1996; WITCHEL & LEE, 1996). Frente a indivíduos com ambigüidade genital que apresentem

alterações de cromossomos sexuais ou cariótipo feminino com gônadas palpáveis deve-se indicar a biópsia gonadal para investigar, em especial, os distúrbios da diferenciação gonadal (GRUMBACH, 1996; WITCHEL & LEE, 1996).

Em cerca de 70% dos casos com cariótipo 46,XY ambas as gônadas eram palpáveis, e em aproximadamente 94% dos casos 46,XX as duas gônadas não eram palpáveis. Nos 3 casos 46,XX em que a(s) gônada(s) era(m) palpável(is), 2 eram hermafroditas verdadeiros e 1 sexo reverso. Nos demais cariótipos encontrou-se uma maior proporção de gônadas palpáveis que de não palpáveis (2 a 3:1). Estes resultados confirmam a necessidade da associação dos dois dados (cariótipo e palpação das gônadas) na avaliação inicial do paciente com ambigüidade genital.

A biópsia gonadal, como procedimento cirúrgico diagnóstico, foi indicada em 48 casos (portanto, 96 biópsias foram realizadas) e em cerca de 70% destes realizada antes de 24 meses de idade, como auxílio para o diagnóstico etiológico. As aberrações de cromossomos sexuais; os casos de cariótipo 46,XX com gônadas palpáveis ou após afastada as hipóteses de doença materna, iatrogenia, ou patologia adrenal fetal como causa da virilização; os portadores de hipogonadismo hipergonadotrófico; e os pacientes com cariótipo 46,XY após afastadas todas as possibilidades etiológicas de pseudo-hermafroditismo masculino foram as principais indicações de biópsia gonadal.

O exame anatomopatológico dessas gônadas revelou 65 testículos, 16 ovários, 6 casos de ausência de tecido gonadal, 5 gônadas disgenéticas e 4 ovotéstis. Quase a totalidade das gônadas palpáveis eram testículos, com exceção de 2 ovotéstis. A comparação do resultado das biópsias com o cariótipo mostra que foi possível o diagnóstico dos distúrbios da diferenciação gonadal: entre os indivíduos 46,XY com a presença de ovários e gônadas disgenéticas; entre os indivíduos 46,XX, com testículos e ovotéstis; e entre as aberrações de cromossomos sexuais, com testículos, ovários, ovotéstis e gônadas disgenéticas.

Nos anos 90, estudos revolucionários envolvendo a biologia molecular introduziram várias modificações na classificação dos distúrbios da diferenciação sexual, que certamente ainda virá a sofrer outras alterações. Portanto, não existem trabalhos recentes na literatura que digam respeito à frequência tanto dos diagnósticos sindrômicos como etiológicos. As publicações nesses últimos anos são, na sua totalidade, individualizadas por etiologia com descrição de descoberta de genes e suas alterações moleculares.

Entre os diagnósticos sindrômicos dos 163 portadores de ambigüidade genital encontrou-se 41,7% de pseudo-hermafroditismos masculinos (PHM); 23,9% de pseudo-hermafroditismos femininos (PHF); 17,8% de distúrbios da diferenciação gonadal (DDG); e 16,6% de outras patologias não atribuíveis a alterações gonadais, hormonais ou cromossômicas.

Quanto aos diagnósticos etiológicos, pode-se observar que entre os PHM são mais freqüentes os casos idiopáticos, os sindrômicos, e as insensibilidades androgênicas. A alta frequência de PHM idiopático associada a poucos casos de insensibilidade parcial aos andrógenos e deficiência de 5- α -redutase 2 indicam que essas duas últimas patologias necessitam de uma metodologia de investigação mais aprimorada com estudos moleculares, mostrando, assim, a necessidade de grandes investimentos nessa linha de investigação. Apenas cerca de metade dos pacientes tinham menos de 24 meses ao diagnóstico etiológico, o que está diretamente relacionado ao encaminhamento tardio desses pacientes ao serviço de referência.

Entre os PHF, de modo semelhante ao que é descrito na literatura, a hiperplasia congênita das supra-renais foi o diagnóstico etiológico mais freqüente, o mesmo ocorrendo, entre os distúrbios da diferenciação gonadal, com o hermafroditismo verdadeiro. Deve-se salientar que nesse estudo somente foram incluídos os casos de síndrome de Klinefelter que apresentavam como queixa ou achado clínico a microrquidia (como sinal de ambigüidade genital), e por isso essa síndrome, assim como a síndrome de Turner (que não apresenta ambigüidade genital), não foi o diagnóstico etiológico mais freqüente entre os DDG.

O estudo da relação entre o diagnóstico sindrômico, o grau de virilização da genitália externa, e a palpação de gônadas apresenta resultados que possivelmente poderão ser utilizados como indicadores clínicos na investigação dos portadores de ambigüidade genital.

Alguns desses achados, conforme os dados descritos na literatura, foram de que casos de genitália feminina com gônada palpável eram decorrentes ou por insensibilidade total aos andrógenos (DANISH, 1982; PAGON, 1987; DAMIANI, 1989; GRUMBACH, 1996) ou por ovário encarcerado; genitálias graus 1 e 2 de PRADER eram, na sua imensa maioria, decorrentes de PHF; genitálias graus 3, 4 e 5 podem ter as mais diferentes origens (DANISH, 1982; DAMIANI, 1989), predominando nos graus 4 e 5 os PHM; quando ambas as gônadas são palpáveis nas saliências lábioescrotais o principal diagnóstico foi o lábio-escrotal PHM; e quando as 2 gônadas não eram palpáveis o principal diagnóstico foi o PHF (DANISH, 1982; PAGON, 1987; DAMIANI, 1989; GRUMBACH, 1996).

Segundo dados encontrados na literatura, a maior parte dos casos investigados de ambigüidade genital devem ser orientados para criação no sexo feminino por vários motivos, entre os quais se destacam: maior sucesso na correção cirúrgica da ambigüidade genital externa para sexo feminino; menor risco de malignização do ovário em comparação com o testículo, especialmente na presença do cromossomo Y no cariótipo; a função ovariana normal preserva-se por mais tempo que a testicular, possibilitando maior potencial de puberdade e fertilidade espontâneas; e a dificuldade de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários masculinos, especialmente o crescimento do pênis, nos indivíduos com insensibilidade androgênica total e parcial (GRUMBACH, 1996; WITCHEL & LEE, 1996).

Os resultados mostram um predomínio do sexo civil final masculino em relação ao feminino (cerca de 58% para 42%). Houve possibilidade de 8 mudanças do sexo inicial masculino para o feminino, e 2 no sentido contrário; e das 32 crianças sem registro civil inicial predominou o sexo social definitivo feminino em relação ao masculino (18:14). O predomínio do sexo social definitivo masculino ocorreu pelo fato de a maior parte dessas

crianças já virem à primeira consulta criadas como homens, numa faixa etária que impossibilitava qualquer modificação. Essa opção de sexo de criação antes da investigação, como já foi dito, deve ter ocorrido principalmente pelo maior número de casos de genitálias mais “virilizadas” e pelo maior número de pacientes com gônadas palpáveis, como se pode observar pela relação direta entre esses fatores.

A relação entre o sexo social definitivo e o diagnóstico sindrômico mostra que entre os de sexo masculino encontram-se casos de PHM e DDG; e entre os de sexo feminino, os casos de PHF, PHM e DDG. Os casos de PHM com sexo de criação feminino são todos por insensibilidade aos andrógenos. Tendo em vista os motivos que norteiam a decisão do sexo de criação entre os DDG, porém, dever-se-ia encontrar maior número de casos de sexo feminino, e não de masculino como ocorreu.

Várias das patologias que causam ambigüidade genital apresentam um risco maior de malignização gonadal, destacando-se, no entanto, os DDG, especialmente aqueles que apresentam gônadas disgenéticas e presença de material de cromossomo Y no seu genótipo, e os PHM com insensibilidade aos andrógenos (SCULLY, 1981; SAVAGE & LOWE, 1990).

A indicação da gonadectomia vai depender, portanto, desses riscos e da concordância entre a gônada e o tipo de desenvolvimento sexual secundário esperado na puberdade. A época de sua realização é um ponto discutido intensamente na literatura, pois apesar do risco de malignização gonadal aumentar a partir da puberdade, a presença do tecido gonadal nessa fase da vida é fundamental para desenvolvimento puberal espontâneo em algumas patologias, especialmente na insensibilidade total aos andrógenos e deficiência de 5- α -redutase 2 (SCULLY, 1981; SAVAGE & LOWE, 1990; GRUMBACH, 1996; WITCHEL & LEE, 1996).

Os resultados mostram que a gonadectomia somente foi realizada em pacientes portadores de PHM, nos casos criados no sexo feminino; e nos portadores de DDG, como definido na literatura (GRUMBACH, 1996; SAVAGE & LOWE, 1990; SCULLY, 1981;

WITCHEL & LEE, 1996). Esse procedimento cirúrgico, em geral, ocorreu no mesmo momento da correção cirúrgica da genitália externa. Em um paciente com hermafroditismo verdadeiro, cariótipo 46,XY, aos 7 anos de idade foi encontrado gonadoblastoma bilateralmente, tanto no tecido ovariano quanto no testicular.

A cirurgia corretiva da genitália externa foi realizada em 119 casos. Compreendeu todos os casos de ambigüidade graus 3 e 4; a maior parte dos graus 2 e 5; a metade das genitálias masculinas malformadas; um terço dos graus 1; e 2 casos de ovários encarcerados em genitálias femininas normais. Somente cerca de 30% dos casos tiveram correção cirúrgica da genitália externa antes de 24 meses de idade, devido, novamente, ao encaminhamento tardio desses pacientes.

Os casos de sexo social feminino em que não foi realizada a cirurgia corretiva compreenderam as genitálias femininas normais com gônadas palpáveis (as insensibilidades androgênicas) em que a gonadectomia foi suficiente; os casos grau 1 com leve aumento de clitóris e poucos casos grau 2, especialmente nos pacientes com PHF sindrômico, onde a cirurgia corretiva da genitália externa foi programada para se realizar no momento da correção de outras malformações associadas.

Entre os casos de sexo social masculino em que não foi realizada a cirurgia corretiva, destacam-se as hipospadias balânicas e as criptorquídias resolvidas com tratamento hormonal, além de alguns casos de PHM sindrômicos, onde a cirurgia corretiva da genitália externa foi também adiada para realização no momento da correção de outras malformações associadas.

Seria importante a comparação desses resultados com os obtidos em outros serviços no país, o que motivou a realização concomitante de uma pesquisa para, inicialmente, verificar a existência e as características dos centros universitários brasileiros responsáveis pelo atendimento dos distúrbios da diferenciação sexual.

Foram identificados um total de 30 desses centros, em todas as regiões do Brasil com exceção da região Norte, e cerca de um terço deles realizam o atendimento de

forma não integrada. Entre aqueles que o realizam de forma integrada, a metade localiza-se na região Sudeste (a de maior número de universidades, a mais populosa, e a mais rica), cerca de um terço na região Sul, e um quinto na região Nordeste. A grande maioria desses centros (cerca de três quartos) realizam o atendimento de forma multidisciplinar.

Em quase a metade dos serviços não existe uma faixa etária principal de procura por esse atendimento médico. Em apenas cerca de 30%, a faixa etária ideal (recém-nascido) é a mais freqüente.

Em relação à elaboração diagnóstica, quase todos os serviços apresentam dificuldades, concentrando-se especialmente nos exames citogenéticos e de biologia molecular. Basicamente, em todos os centros que realizam esse atendimento, os resultados têm contribuído na melhoria do ensino e da pesquisa.

Estes resultados mostram que o atendimento dos pacientes com ambigüidade genital no Brasil, fora das regiões Sudeste e Sul, e de alguns poucos estados da região Nordeste, ou inexistente ou não foi relatado. Nos centros em que existe esse atendimento, encontram-se dificuldades, como a procura tardia dos pacientes, a não realização de alguns exames laboratoriais, e a metodologia não integradora de abordagem desses pacientes.

Vários pesquisadores têm procurado desenvolver métodos que permitam avaliar a capacidade resolutiva dos programas de atenção primária, secundária e terciária (DENISTON *et al.*, 1969; SIMEANT, 1983a, 1983b, 1983c). Na área hospitalar, esses métodos são baseados, geralmente, na disponibilidade de recursos humanos, materiais e técnicos para a realização dos objetivos propostos (OPS/OMS, 1985).

A avaliação da capacidade resolutiva da atenção médica prestada por serviços de nível terciário no Brasil, especialmente nos hospitais universitários, tem recebido pouca atenção por parte dos coordenadores e administradores de saúde, especialmente em relação ao atendimento ambulatorial, não se definindo uma metodologia para essa abordagem (MORCILLO *et al.*, 1990).

O Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) é um hospital universitário, centro de referência de complexidade terciária, e atualmente um dos responsáveis pelo atendimento público de saúde de uma população que compreende não somente a região de Campinas (macrorregião IV do Estado de São Paulo), mas também outras regiões do Estado de São Paulo, sul de Minas Gerais e norte do Paraná. A marcação de consultas em muitas especialidades é demorada, tendo em vista essa grande demanda de atendimento.

Em relação ao atendimento dos distúrbios da diferenciação sexual com ambigüidade genital, a avaliação de sua capacidade resolutiva está diretamente ligada à presteza e à exatidão da definição do sexo de criação e dos diagnósticos etiológicos, bem como à uniformidade e coerência das informações a serem dadas para o paciente e sua família.

Parece claro que os resultados serão tanto melhores quanto mais integrado for o grupo responsável por esse atendimento, mostrando que a abordagem interdisciplinar é fundamental, pois além de agilizar o atendimento acentua a perspicácia diagnóstica e de conduta desenvolvida pelas discussões em grupo (PAGON, 1987).

Uma das características dessa população estudada no Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) do HC-UNICAMP foi o diagnóstico tardio dos casos de ambigüidade genital, fundamentalmente devido ao atraso no encaminhamento desses pacientes ao serviço de referência, tornando inviável a análise da presteza da definição do sexo de criação.

Porém, com a análise de outros dados, como a percentagem de casos em que foi possível a definição ou a mudança do sexo criação, assim como a percentagem de diagnósticos etiológicos obtidos, pode-se avaliar em parte a capacidade de resolução desses casos. Também, por meio da análise do tempo decorrido para definição do registro civil; da biópsia gonadal; do diagnóstico etiológico; da realização de gonadectomia; e da realização

de cirurgia corretiva da genitália externa pode-se avaliar a agilização no atendimento e resolução desses casos.

Dos 163 casos com ambigüidade genital avaliados, 32 não tinham registro civil à primeira consulta no GIEDDS, sendo possível, após adequada investigação, a definição do sexo social nesses pacientes (18 feminino e 14 masculino). Entre os demais 131 pacientes já com sexo social definido, apenas cerca de 40% tinham menos de 24 meses de vida, sendo possível 10 mudanças de registro civil, 8 do masculino para o feminino (3 casos de hermafroditismos verdadeiros; 3 de hiperplasias congênitas das supra-renais; e 2 de disgenesias gonadais mistas), e 2 no sentido contrário (1 deficiência de 5- α -redutase 2; e 1 pseudo-hermafroditismo masculino idiopático, filho de casal consanguíneo). Portanto, em cerca de 25% dos pacientes foi possível a definição ou mudança do sexo social.

O diagnóstico etiológico foi obtido na grande maioria dos casos, porém em cerca de 18% deles o diagnóstico foi de pseudo-hermafroditismo masculino idiopático. Esse dado está próximo daqueles descritos na literatura nos anos 80, no entanto, com os recentes avanços diagnósticos na área da biologia molecular, com certeza o número de casos de PHM idiopático deve diminuir. Tendo em vista o pequeno número de casos de insensibilidade parcial aos andrógenos e deficiência de 5- α -redutase 2 nesta casuística, pode-se imaginar que entre os casos idiopáticos devam estar alguns portadores dessas patologias, que necessitam de uma tecnologia mais aprimorada para seu diagnóstico.

Na avaliação da agilização na resolução dos casos de ambigüidade genital, segundo os parâmetros propostos, nota-se que no prazo de 12 meses de acompanhamento no GIEDDS cerca de 99% dos casos apresentam definição do registro civil; cerca de 80% das biópsias gonadais indicadas haviam sido realizadas; e a mesma percentagem de casos apresentavam diagnóstico etiológico definido. No prazo de 24 meses, cerca de 90% das gonadectomias indicadas haviam sido realizadas; e entre os casos que necessitavam de correção cirúrgica da genitália externa, mais de 70% dessas haviam sido realizadas.

Portanto, se todos os casos de ambigüidade genital fossem encaminhados no período neonatal, a grande maioria teria definição do sexo de criação e diagnóstico etiológico no primeiro ano de vida; e as condutas terapêuticas necessárias teriam sido tomadas antes de completarem 24 meses de idade, dados esses considerados aceitáveis por todos os autores que estudam o assunto.

É possível que a divulgação de resultados de serviços como o GIEDDS venha estimular a criação de outros centros, a mudança de abordagem daqueles já existentes, além da integração entre todos, especialmente na realização de exames que demandam tecnologia científica cara, como na área de biologia molecular.

No entanto, fica evidente que todos esses esforços não alcançarão seu objetivo principal caso os pacientes continuem a ser encaminhados tardiamente para a investigação. Para que isso não persista, parece necessário e urgente que se realize a reciclagem de todos os profissionais que atuam na sala de recepção ao nascimento das crianças, a fim de capacitá-los na identificação dos casos de ambigüidade genital e orientá-los sobre como devem agir nessas situações.

Portanto, esses resultados conseguidos pelo GIEDDS reforçam a importância do atendimento interdisciplinar na capacidade resolutiva de casos complexos que necessitam de agilização no diagnóstico e na conduta, e que não seriam alcançados dentro da rede de funcionamento normal de um hospital público universitário, com o atendimento disciplinar individualizado.

Com isso, é provável que a melhoria do atendimento em hospitais públicos possa ocorrer a partir da instituição de serviços interdisciplinares, possivelmente, também, com diminuição dos custos.

A ação interdisciplinar, além de poder melhorar os resultados do atendimento médico prático, também pode permitir uma maior atuação dos profissionais ligados a ela nas áreas de ensino e pesquisa.

Portanto, o esforço em prol da interdisciplinaridade deve ter um alcance maior do que a simples renovação da estratégia educativa, tão citada nos artigos do assunto (JAPIASSU, 1976; COIMBRA, 1980; SOBRAL, 1990).

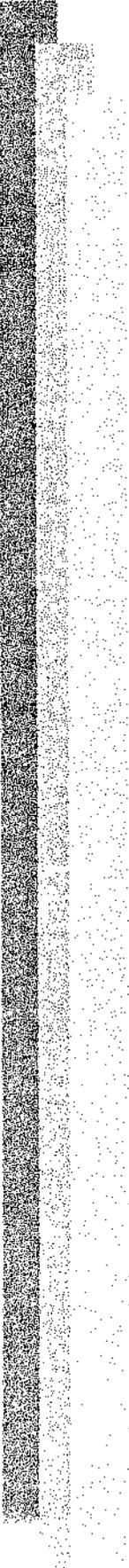
Para que alcance os objetivos pretendidos, a interdisciplinaridade deve estar apoiada em um processo de reestruturação institucional, baseado no desenvolvimento docente e vinculado ao compromisso da formação do médico com perfil adequado para atender, de modo eficaz e humano, às necessidades dos fenômenos oriundos do complexo saúde-doença (SOBRAL, 1990).

No entanto, longe de ser um assunto totalmente resolvido e elucidado, a interdisciplinaridade ainda é uma temática que gera polêmica, necessitando um aprofundamento dos estudos no assunto.

“Entre os pressupostos para a continuidade dessa discussão, destaca-se que a interdisciplinaridade é uma questão de saber e poder. De um lado, pode-se entender que um campo científico delimita o conhecimento para melhor exercer domínio sobre esse, enquanto objeto de estudo. Por outro lado, quanto maior a fragmentação dos campos científicos, menor será a possibilidade do exercício do poder num conjunto maior de conhecimento” (GOMES & DESLANDES, 1994).

“Outro pressuposto, segundo MORIN (*apud* GOMES & FERNANDES, 1994) é que complexidade não é necessariamente sinônimo de complicação. Pensar em direção da complexidade significa o não reducionismo. A lógica da complexidade, partindo de diferentes dimensões, procura tornar o pensamento mais complexo para dar conta da produção do conhecimento”.

“A interdisciplinaridade implica, antes de tudo, numa consciência dos limites e das potencialidades de cada campo do saber para que possa haver uma abertura em direção de um fazer coletivo. A situação de miséria, a alarmante concentração de bens e oportunidades, e a quase exclusão total de cidadania para a imensa maioria da população brasileira dão maior dimensão e gravidade à necessidade de abordagens de saúde que sejam eficazes, competentes, e que tenham uma face humana” (GOMES & DESLANDES, 1994).



6. Conclusão

1.a. Demonstrou-se que a maioria dos 163 portadores de ambigüidade genital, avaliados pelo Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995, apresentavam, à primeira consulta, sexo social previamente definido, com predomínio do sexo masculino; idade superior a 2 anos; baixo nível sócio-econômico; e pertenciam à região de Campinas (SP).

1.b. Verificou-se associação entre a maior escolaridade materna e a procura pelo serviço médico em idades mais precoces. No entanto, também, observou-se associação entre as classes sociais mais favorecidas e a definição prévia à primeira consulta do sexo social.

1.c. Observou-se relação entre o achado de maior número de casos de sexo social masculino previamente definido e a maior frequência de pacientes com genitália externa de aspecto mais virilizado e a presença de gônadas palpáveis.

1.d. Verificou-se, entre os diagnósticos sindrômicos desses pacientes, uma proporção de 40% de pseudo-hermafroditismos masculinos, e os outros 60% divididos, de modo praticamente equitativo, entre pseudo-hermafroditismos femininos, distúrbios da diferenciação gonadal, e outras patologias não relacionadas a alterações cromossômicas, gonadais ou hormonais.

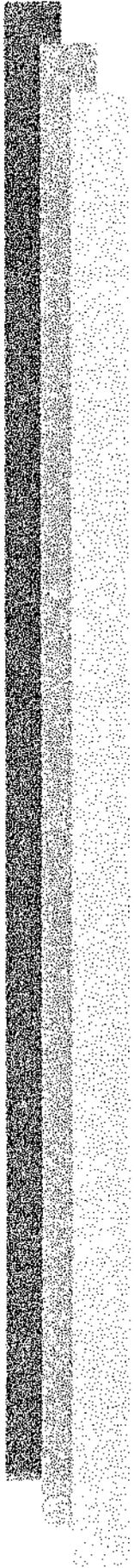
1.e. Em relação ao exame da genitália externa, à palpação das gônadas, e ao diagnóstico, demonstrou-se que nos pacientes com genitália de aspecto feminino com gônada palpável houve um predomínio de casos de insensibilidade total aos andrógenos; naqueles com genitálias de aspecto grau 1 e 2 de PRADER, os casos de pseudo-hermafroditismos femininos; nos grau 3 não ocorreu predomínio de qualquer patologia; nos grau 4 e 5 com gônadas palpáveis, os pseudo-hermafroditismos masculinos; e nestes sem gônadas palpáveis, os pseudo-hermafroditismos femininos.

1.f. Observou-se que entre os pseudo-hermafroditismos masculinos houve um predomínio dos casos idiopáticos, devido à falta de realização, na época deste estudo, de exames de biologia molecular para diagnóstico principalmente de deficiência de 5- α -redutase 2 e insensibilidade parcial aos andrógenos.

2. Demonstrou-se que a grande maioria destes pacientes passam a ter sexo de criação e diagnóstico etiológico definidos antes de 12 meses de acompanhamento no GIEDDS; e procedimento cirúrgico corretivo realizado antes de 24 meses.

3.a. Verificou-se que os centros universitários brasileiros de atendimento a portadores de ambigüidade genital concentram-se nas regiões Sudeste e Sul, com predomínio do atendimento multidisciplinar, e com dificuldades na procura tardia por esses pacientes, bem como na realização de determinados exames diagnósticos, especialmente os citogenéticos e os de biologia molecular.

3.b. Os resultados conseguidos com o atendimento interdisciplinar do GIEDDS devem estimular a mudança de abordagem de alguns desses centros existentes no Brasil, a criação de outros, assim como a integração entre todos eles.



7. Summary

Anomalies in sex differentiation can be detected at birth, due to sex ambiguity or at puberty, because of hypogonadism. These are urgent and complex problems which need several medical professionals to make diagnosis and therapy agile and accurate. The interdisciplinary approach arises as an alternative to the resolution of these anomalies. This is the aim of the Interdisciplinary Group of Study of Sex Determination and Differentiation (GIEDDS) of the Clinical Hospital (HC) of the State University of Campinas (UNICAMP).

The aims of this work were to characterize the group of patients with sex ambiguity referred to the GIEDDS; to evaluate the evolution and progress of these cases; and to situate and characterize other national university centers that perform this evaluation.

For this, the medical records of 163 patients with sex ambiguity, who were attended at GIEDDS between January, 1989 and December, 1995, were analysed retrospectively. Simultaneously, we mailed a standard questionnaire to all faculties of medicine in Brazil, to identify and characterize these national university centers which care for the attendance of patients with sex ambiguity.

In the majority of the cases examined the sex of rearing was defined prior to the first consultation. The subjects were predominantly males, more than 2 years old, who had a low socio-economic standing and lived in the region of Campinas (SP). In general, the better the level of maternal education, the earlier medical assistance was sought. Similarly, the higher the standard of living, the more frequently was the individual's sex defined prior to the first consultation.

The predominance of male cases reflected the greater frequency of more virilized external genitalia and palpable gonads.

Forty percent of the subjects were male pseudo-hermaphrodites (MPH), while the remaining 60% were equally divided among female pseudo-hermaphrodites (FPH), gonadal differentiation anomalies, and other disorders unrelated to chromosomes, gonads or hormones.

Among patients with female external genitalia and palpable gonads, there was a predominance of cases of complete androgen resistance; among those with grades 1 and 2 genitalia based on the criteria of PRADER, there were cases of FPH. In grade 3 genitalia, no disorder predominated, while in grades 4 and 5 with palpable gonads, MPH was the most common. In the absence of palpable gonads, FPH cases were the most common.

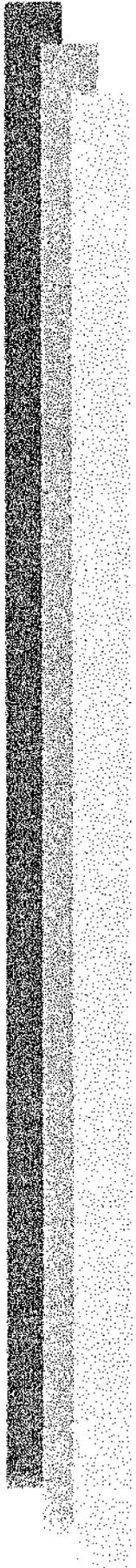
The predominance of idiopathic MPH cases reflected the lack of molecular biology procedures needed to the diagnosis of 5- α -reductase 2 deficiency as well as partial androgen resistance.

Most of the patients received a definition of the sex of rearing and a correct etiologic diagnosis within 12 months after the start of consultations. Surgery was performed within 24 months. These intervals represent the ideal time-scale for patients evaluated during the neonatal period.

The majority of the national university centers offering this form of attendance are located in Southeastern and Southern Brazil. In most cases, form of multidisciplinary approach is adopted for the treatment and diagnosis. The principal difficulties encountered include the delayed seeking of medical care by the patients and a lack of facilities for performing cytogenetic and molecular tests.

The results obtained by the interdisciplinary approach at the GIEDDS may stimulate changings in many national centers, the establishment of others, as well as the integration of all of them. However, these efforts to improve of the care of patients with sex ambiguity will not reach the expected results if there continues to exist a delayed referral.

It is suggested that university hospitals would benefit from the implantation of an interdisciplinary approach for improve the diagnosis and treatment of complex cases.



8. Referências Bibliográficas

- AARSKOG, D. - A familial syndrome of short stature associated with facial dysplasia and genital anomalies. J. Pediatr., 77: 856-861, 1970.
- AARSKOG, D. - Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. N. Engl. J. Med., 300: 75-78, 1979.
- AIMAN, J.; GRIFFIN, J.E.; GAZAK, J.M.; WISON, J.D. & MACDONALD, P.C. - Androgen insensitivity as a cause of infertility in otherwise normal men. N. Engl. J. Med., 300: 223-227, 1979.
- AITTOMAKI, K. - The genetics of XX gonadal dysgenesis. Am. J. Hum. Genet., 54: 844-851, 1994.
- ANDERSSON, M.; PAGE, D.C. & DE LA CHAPELLE, A. - Chromosome Y-specific DNA is transferred to the short arm of X chromosome in human XX males. Science, 233: 786-788, 1986.
- ANDERSSON, S.; GEISSLER, W.M.; WU, L.; DAVIS, D.L.; GRUMBACH, M.M.; NEW, M.I.; SCHWARZ, H.P.; BLETHEN, S.L.; MENDONÇA, B.B.; BLOISE, W.; WITCHEL, S.F.; CUTLER, G.B.Jr.; GRIFFIN, J.E.; WILSON, J.D. & RUSSELL, D.W. - Molecular genetics and pathophysiology of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab., 81: 130-136, 1996.
- BAKER, S.W. - Psychosexual differentiation in the human. Biol. Reprod., 22: 61-68, 1980.
- BARDONI, B.; ZANARIA, E.; GUIOLI, S.; FLORIDIA, G.; WORLEY, K.C.; TONINI, G.; FERRANTE, F.; CHIUMELLO, G.; McCABE, E.R. & FRACCARO, M. - A dosage-sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. Nature Genet., 7: 497-501, 1994.
- BARROS, M.B.A. - A utilização do conceito de classe social nos estudos dos perfis epidemiológicos: uma proposta. Rev. Saúde Publ. (SP), 20: 269-273, 1986.

- BEIGUELMAN, B. - A diferenciação sexual normal e anômala e as aberrações dos cromossomos sexuais. In: _____ - Citogenética Humana, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1982. p. 243-301.
- BERKOVITZ, G.D.; FECHNER, P.Y.; ZACUR, H.W.; ROCK, J.A.; SNYDER III, H.M.; MIGEON, J.C. & PERLMAN, E.J. - Clinical and pathologic spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis: its relevance to the understanding of sex differentiation. Medicine, 70: 375-383, 1991.
- BERKOVITZ, G.D.; LEE, P.A.; BROWN, T.R. & MIGEON, C.J. - Etiologic evaluation of male pseudohermaphroditism in infancy and childhood. Am. J. Dis. Child., 138: 755-759, 1984.
- BERTA, P.; MORIN, D.; POULAT, F.; TAVIAUX, S.; LOBACCARO, J.M.; SULTAN, C. & DUMAS, R. - Molecular analysis of the sex determining region from the Y chromosome in two patients with Fraiser syndrome. Horm. Res., 37: 103-106, 1992.
- BOUCEKKINE, C.; TOUBLANC, J.E.; ABBAS, N.; CHAABOUNI, S.; OUAHID, S.; SEMROUNI, M.; JAUBERT, F.; TOUBLANC, M.; McELREAVEY, K.; VILAIN, E.; FELLOUS, M. - Clinical and anatomical spectrum of 46,XX reversed patients. Relationship to the presence of Y specif DNA-sequences. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 40: 733-42, 1994.
- BREEDLOVE, S.M. - Sexual differentiation of the human nervous system. Annu. Rev. Psychol., 45: 389-418, 1994.
- CHANG, H.J.; CLARK, R.D. & BACHMAN, H. - The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. Am. J. Genet., 46: 156-167, 1990.
- CLEARY, R.E.; CARAS, J.; ROSENFELD, R.; YOUNG, P.C. - Endocrine and metabolic studies in a patient with male pseudohermaphroditism and true gonadism. Am. J. Obstet. Gynecol., 128: 862-867, 1977.

- COIMBRA, C.C.C. - O problema da interdisciplinariedade nas ciências humanas e suas repercussões na filosofia. In: _____ - Interdisciplinariedade nas ciências humanas. Núcleo de Altos Estudos Amazônicos, Belém, 1980. p.6-43. .
- CONNORS, M.H. & STYNE, D.M. - Familial functional anorchism: a review of etiology and management. J. Urol., 133: 1049-1051, 1985.
- CONTE, F.A. & GRUMBACH, M.M. - The pathophysiology, genetics, nosology, and diagnosis of male pseudohermaphroditism. Front. Endocrinol., 20: 153-172, 1996.
- COPPEs, M.J.; HABER, D.A. & GRUNDY, P.E. - Genetic events in the development of Wilms' tumor. N. Eng. J. Med., 331: 586-590, 1993.
- COPPEs, M.J.; HUFF, V. & PELLETIER, J. - Denys-Drash syndrome: relating a clinical disorder to genetic alterations in the tumor supressor gene WT1. J. Pediatr., 123: 673-678, 1994.
- CROCKER, M.; COGHILL, S.B. & CORTINHO, R. - An unbalanced autosomal translocation (7;9) associated with feminization. Clin. Genet., 34: 70-73, 1988.
- DABOVIC, B.; CALVARI, V.; BARDONI, B.; ZANARIA, E.; FRACCARO, M.; ZUFFARDI, O. & CAMERINO, G. - A genetic link between adrenal and gonadal development. Front. Endocrinol., 20: 13-21, 1996.
- DAMIANI, D. - Contribuição ao estudo das ambigüidades genitais. São Paulo, 1984. (Tese - Mestrado - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo).
- DAMIANI, D. - Anomalias da diferenciação sexual. In: SETIAN, N. (ed.) - Endocrinologia Pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1989. p. 341-382.
- DAMIANI, D.; FELLOUS, M.; McELREAVEY, K.; BARBAUX, S.; BARRETO, E.S.A.; DICHTCHEKENIAN, V. & SETIAN, N. - True Hermaphroditism: clinical aspects and molecular studies in 16 cases. Eur J. Endocrinol., 136: 201-204, 1997.
- DANISH, R.K. - Intersex problems in the neonate. Indian J. Pediatr., 49: 555-575, 1982.

- DE LA CHAPELLE, A. - Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes. Am. J. Hum. Genet., 24: 71-105, 1972.
- DENISTON, O.L.; ROSENSTOCK, I.M.; WELCH, W. & GETTING, V.A. - Evaluación del rendimiento de programas de salud. Bol. Of. Sanit. Panam., 67: 389-398, 1969.
- DITTMANN, R.W.; KAPPES, M.E. & KAPPES, M.H. - Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. Psychoneuroendocrinology, 17: 153-170, 1992.
- DONAHOE, P.K. & HENDREN, W.H. - Avaliação do recém-nato com genitália ambígua. Clin. Pediatr. Am. Norte, 2: 361-370, 1976.
- DRISCOLL, S.G. & TAYLOR, S.H. - Effects of prenatal estrogen on the male urogenital system. Obstet. Gynecol., 56: 537-542, 1980.
- EHRHARDT, A.; GREENBERG, N. & MONEY, J. - Female gender identity and absence of fetal gonadal hormones: Turner's syndrome. Johns Hopkins Med. J., 126: 237-248, 1970.
- FELLOUS, M.; NUNES, M.; VEITIA-SARMIENTO, R.; ION, R.; TELVI, L. & McELREAVEY, K. - Pathology of sex determination in man: an approach to isolate non Y sex determining genes. Rev. Braz. Genet., 19 (suppl.): 85, 1996. (Abstract 553)
- FORBES, E.J. & FITZSIMONS, V. - Education: the key for holistic interdisciplinary collaboration. Holistic Nurse Pract., 7: 1-10, 1993.
- FRYNS, J.P.; KLECZKOWASKA, A.; CASAER, P. & VAN DER BERGHE, H. - Double autosomal chromosomal aberration (3 trissomy/9p monosomy) and sex reversal. Ann. Génét., 29: 49-52, 1986.

- GIESE, K.; PAGEL, J. & GROSSCHEDL, R. - Distinct DNA-binding properties of the HMG domain of murine and human SRY. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 3368-3372, 1994. .
- GOMES, R. & DESLANDES, S.F. - Interdisciplinaridade na saúde pública: um campo em construção. Rev. Latino-am. Enfermagem, 2: 103-114, 1994.
- GORDON, H. - Ancient ideas about sex differentiation. In: VALLET, H.L. (ed.) - Genetic mechanism of sexual development. Academic Press, New York, 1979. p. 1-32.
- GORSKI, R.A. - Sexual dimorphisms of the brain. J. Anim. Sci., 61: 38-61, 1985.
- GRIFFIN, J.E. - Androgen resistance: the clinical and molecular spectrum. N. Engl. J. Med. 326: 611-618, 1992.
- GRIFFIN, J.E.; McPAUL, M.J.; RUSSELL, D.W. & WILSON, J.D. - The androgen resistance syndromes: steroid 5 α -reductase 2 deficiency, testicular feminization and related disorders. In: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S. & VALLE, D. (eds) - The metabolic and molecular basis of inherited disease. McGraw-Hill, New York, 1995. p. 2967-2998.
- GRUMBACH, M.M. - Abnormalities of sex determination and differentiation. In: RUDOLPH, A.M.; HOFFMAN, J.I.E. & RUDOLPH, C.D. (eds) - Rudolph's Pediatrics, Appletos & Lange, Norwalk, 1996. p.1773-1789.
- GRUMBACH, M.M. & DUCHARME, J.R. - The effects of androgens on fetal development: androgen-induced female pseudohermaphroditism. Fertil. Steril., 11: 157-161, 1960.
- GUBBAY, J.; COLLIGNON, J.; KOOPMAN, P.; CAPEL, B.; ECONOMOU, A.; MÜNSTERBERG, A.; VIVIAN, N.; GOODFELLOW, P.N. & LOVEL-BADGE, R. - A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family embryonically expressed genes. Nature, 346: 245-250, 1990.

- HAQQ, C.M.; KING, C.Y.; DONAHOE, P.K. & WEISS, M.A. - SRY recognizes conserved DNA sites in sex-specific promoters. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 1097-1101, 1993.
- HARDELIN, J.P.; LEVILLIERS, J.; YOUNG, J.; PHOLSENA, M.; LEGOUIS, R.; KIRK, J.; BOULOUS, P.; PETIT, C. & SCHAISON, G. - Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 76: 827-831, 1993.
- HAWKINS, J.R. - The SRY gene. Trends in Endocrinol., 4: 328-338, 1993.
- HENSLEIGH, P.A. & WOODRUFF, J.D. - Differential maternal-fetal response androgenizing luteoma or hyperreaction luteinalis. Obstet. Gynecol. Surv., 33: 262-271, 1978.
- HERDT, G.H. & DAVIDSON, J. - Theambia "Turnim Man": sociocultural and clinical aspects of gender formation in male pseudohermaphroditism with 5-alpha-reductase deficiency in Papua New Guinea. Arch. Sex. Behav., 17: 33-56, 1988.
- HOUDAYER, C.; TOUTAIN, A.; RONCE, N.; LEFORT, G.; SARDA, P.; TAIB, J.; BRIAULT, S.; LAMBERT, J.C. & MORAINÉ, C. - X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome: linkage analysis in a new family further supports localization in proximal Xq. Ann. Genet., 36: 194-199, 1993.
- IMBEAUD, S.; CARRÉ-EUSÈBE, D.; REY, R.; BELVILLE, C.; JOSSO, N. & PICARD, J.Y. - Molecular genetics of the persistent Müllerian duct syndrome: a study of 19 families. Hum. Mol. Genet., 3: 125-131, 1994.
- IMBEAUD, S.; BELVILLE, C.; MESSIKA-ZEITOUN, L.; REY, R.; CLEMENTE, N.; JOSSO, N. & PICARD, J.Y. - A 27 base-pair deletion of the anti-Müllerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent Müllerian duct syndrome. Hum. Mol. Genet., 5: 1269-1277, 1996.

- IMPERATO-MCGINLEY, J.; PICHARDO, M. & GAUTIER, T. - Cognitive abilities in androgen-insensitive subjects: comparison with control males and females from the same kindred. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 34: 341-352, 1991.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IX Recenseamento geral do Brasil: São Paulo. Rio de Janeiro, IBGE, 1982. v.1 (4).
- ISHIZUKA, N.; KAWASHIMA, Y. & NAKANISHI, T. - Statistical observations on genital anomalies of newborns following the administration of progestins to their mothers. Obstet. Gynecol. Surv., 19: 496-501, 1964.
- JAPIASSU, H. - Interdisciplinaridade e patologia do saber. Editora Ltda., Rio de Janeiro, 1976. 220p.
- JIMÉNEZ, R.; SÁNCHEZ, A.; BURGOS, M. & DE LA GUARDIA, R.C. - Puzzling out the genetics of mammalian sex determination. Trends Genet., 12: 164-166, 1996.
- JONES, K.L. - Smith's recognizable patterns of human malformation. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 4th edition, 1988. 778p.
- JOSSO, N. - Anti-mullerian hormone. Baillieres Clin. Endocrinol. Metab., 5: 635-654, 1991.
- JOSSO, N. - Anti-mullerian hormone and Sertoli cell function. Horm. Res., 38: 72-76, 1992a.
- JOSSO, N. - Hormonal regulation of sexual differentiation. Semin. Perinatol., 16: 279-288, 1992b.
- JOSSO, N. & BRIAND, M.L. - Embryonic testicular regression syndrome: variable phenotypic expression in siblings. J. Pediatr., 97: 200-204, 1980.
- JOST, A. - Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de lapin. III Rôle des gonades foetales dans la differenciation sexuelle somatique. Arch. d'Anat. Micr. Morphol. Exper., 36: 271-315, 1947.

- KOOPMAN, P.; GUBBAY, J.; VIVIAN, N.; GOODFELLOW, P. & LOVEL-BADGE, R.
- Male development of chromosomally female mice transgenic for SRY. Nature, 351:
117-121, 1991.
- KREMER, H.; KRAAIG, R.; TOLEDO, S.P.A.; POST, M.; FRIDMAN, J.B.;
HAYASHIDA, E.Y.; VAN HEEN, M.; MILGRON, E.; ROPERS, H.H. &
MARIMAN, E. - Male pseudohermaphroditism due to homozygous missense mutation
of the luteinizing hormone receptor gene. Nature Genet., 9: 160-164, 1995.
- KROB, G.; BRAUN, A. & KUHNLE, U. - True hermaphroditism: geographical
distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. Eur. J. Pediatr.,
153: 2-10, 1994.
- LATRONICO, A.C.; ANASTI, J.; ARNHOLD, I.J.; RAPPAPORT, R.; MENDONÇA,
B.B.; BLOISE, W.; CASTRO, M.; TSIGOS, C. & CHROUSOS, G.P. - Testicular and
ovarian resistance to luteinizing hormone caused by homozygous inactivating mutations
of the luteinizing hormone receptor gene. N. Engl. J. Med., 334: 507-512, 1996.
- LEVAY, S. & HAMER, H. - Evidence for a biological influence in male homosexuality.
Science, 270: 44-49, 1994.
- LEVIN, J. - Estatística aplicada a ciências humanas. 2a. ed., Harbra, São Paulo, 1987.
392p.
- LIN, D.; SUGAWARA, S.; STRAUSS J.F. III; CLARK, B.J.; STOCCO, D.M.;
SAENGER, P.; ROGOL, A. & MILLER, W.L. - Role of steroidogenic acute
regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. Science, 267: 1828-1831,
1995.
- LUO, X.; IKEDA, Y. & PARKER, K.L. - A cell-specific nuclear receptor is essential for
adrenal and gonadal development and sexual differentiation. Cell, 77: 481-490, 1994.

- MACIEL-GUERRA, A.T. - Diferenciação sexual normal. Apostila. Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, 1994. 20p.
- MACIEL-GUERRA, A.T.; FARAH, S.B.; GARMES, H.M.; PINTO JR., W.; SILVA, J.M.B.; BAPTISTA, M.T.M.; MARQUES-DE-FARIA, A.P.; GUERRA JR., G. & MELLO, M.P. - True gonadism: report of a case analysed with Y-specific DNA probes. Am. J. Med. Genet., 41: 444-445, 1991.
- MENDONÇA, B.B.; RUSSELL, A.J.; VASCONCELOS-LEITE, M.; ARNHOLD, I.J.; BLOISE, W.; WAJCHENBERG, B.L.; NICOLAU, W.; SUTCLIFFE, R.G. & WALLACE, A.M. - Mutation in 3 β hydroxysteroiddehydrogenase type II associated with pseudohermaphroditism and premature pubarche or cryptic expression in females. J. Mol. Endocrinol., 12: 119-122, 1994.
- MILLER, W.L. & LEVINE, L.S. - Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. J. Pediatr., 111: 1-17, 1987.
- MONEY, J. - Psychologic evaluation of the child with intersex problems. Pediatr., 36: 51-65, 1965.
- MOORE, C.D. & GRUMBACH, M.M. - Sex determination and gonadogenesis: a transcription cascade of sex chromosome and autosome genes. Sem. Perinatol., 16: 266-278, 1992.
- MOORE K.L. - Sistema Urogenital. In: _____ - Embriologia Clínica, Interamericana, Rio de Janeiro, 1978. p. 219-258.
- MORCILLO, A.M.; MARMO, D.B.; BERNARDI, L. & SIQUEIRA, S.M. - Caracterização da população atendida e da capacidade resolutiva do Ambulatório Geral de Pediatria do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Rev. Fac. Cienc. Med. UNICAMP, 1: 25-32, 1989.

- MUSCATELLI, F.; STROM, T.M.; WALKER, A.P.; ZANARIA, E.; RECAN, D.; MEINDE, A.; BARDONI, B.; GUIOLI, S.; ZEHETNER, G.; RABL, W.; SCWARZ, A.P.; KAPLAN, J.C.; CAMERINO, G.; MEITINGER, T. & MONACO, A.P. - Mutations in DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. Nature, 372: 672-676, 1994.
- NIEKERK, V.W.A. & RETIEF, A.E. - The gonads of human true hermaphrodites. Hum. Genet., 58: 117-122, 1981.
- NORDQVIST, K. - Sex differentiation - gonadogenesis and novel genes. Int. J. Dev. Biol., 39: 727-736, 1995.
- NUNES, M.; ION, A.; BOURGERON, N.; SOULEYREAU, N.; BARBAUX, S.; VEITIA, R.; WEISSENBACH, J.; LE PALIER, D.; FELLOUS, M. & McELREAVEY, K. - Rearrangements of chromosome 8q associated with abnormal development of external genitalia. Rev. Braz. Genet., 19 (suppl.): 214, 1996. (Abstract 533)
- ODAME, I.; DONALDSON, M.D.C.; WALLACE, A.M.; COCHRAN, W & SMITH, P.J. - Early diagnosis and management of 5 α -reductase deficiency. Arch. Dis. Child., 67: 720-723, 1992.
- OPITZ, J.M.; RICHIERI-DA-COSTA, A.; AASE, J.M. & BENKE, P.J. - FG syndrome update 1988; note of 5 new patients and bibliography. Am. J. Med. Genet., 30: 309-328, 1988.
- ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - Método para determinar niveles de atención en establecimientos hospitalares. Washington, OPS/OMS, 1985.
- PAGE, D.C.; MOSHER, R.; SIMPSON, E.M.; FISHER, E.M.; MARDON, G.; MCGILLIVRAY, B.; DE LA CHAPELLE, A. & BROWN, L.G. - The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. Cell, 51: 1091- 1104, 1987.

- PAGE, D.C.; FISHER, E.M.; McFILLIVRAY, B. & BROWN, L.G. - Additional deletion in sex-determining region of the human Y chromosome resolves paradox of 46,X,t(Y;22) female. Nature, 346: 279-281, 1990.
- PAGON, R.A. - Abordagem diagnóstica do recém-nascido com genitália ambígua. Clin. Pediatr. Am. Norte, 4: 1073-1086, 1987.
- PARK, I.J.; JOHANSON, A. & JONES, H.W. - Special female hermaphroditism associated with multiple disorders. Obstet. Gynecol., 39: 100-104, 1972.
- PELLETIER, J.; BRUENING, W.; KASHTAN, C.E.; MAUER, S.M.; MANIVEL, J.C.; STRIEGEL, J.E.; HOUGHTON, D.C.; JUNIEN, C.; HABIB, R.; FOUSER, L.; FINE, R.N.; SILVERMAN, B.L.; HABER, D.A. & HOUSMAN, D. - Germline mutations in the Wilms' tumor supressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. Cell, 67: 437-447, 1991.
- PEREIRA, E.T.; de ALMEIDA, J.C.; GUNHA, A.C.; PATTON, M.; TAYLOR, R. & JEFFERY, S. - Use of probes for ZFY, SRY, and the Y pseudoautosomal boundary in XX males, XX true hermaphrodites, and an XY female. J. Med. Genet., 28: 591-595, 1991.
- PINSKY, L.; BEITEL, L.K.; KAZEMI-ESFARJANI, P.; LUMBROSO, R.; VASILIOU, D.M.; SHKOLNY, D.; ABDULLAH, A.A.R.; GOTLIEB, B. & TRIFIRO, M.A. - Lessons from androgen receptor gene mutations that cause androgen resistance in humans. Front. Endocrinol., 20: 95-114, 1996.
- PIVNIK, E.K.; WACHTEL, S.S.; WOODS, D.; SIMPSON, J.L. & BISHOP, C.E. - Mutations in the conserved domain of SRY are uncommon in XY gonadal dysgenesis. Hum. Genet., 90: 308-310, 1992.
- PRADER, A. - Der genital befund beim pseudohermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen syndrome. Helv. Paediatr. Acta., 9: 231-248, 1954.

- QIN, K.; ITO, Y.; FISHER, C.R.; CONTE, F.A.; GRUMBACH, M.M.; MORISHIMA, A. & SIMPSON, E.R. - Effects of aromatase deficiency on sexual development in the human. Front. Endocrinol., 20: 86-94, 1996.
- QUIGLEY, C.; DE BELLIS, A.; MARSCHKE, K.B.; EL-AWADY, M.; WILSON, E.M. & FRENCH, F.S. - Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspective. Endocrine Rev., 6: 271-321, 1995.
- REINISCH, J.M.; ZIEMBA-DAVIS, M. & SANDERS, S.A. - Hormonal contributions to sexually dimorphic behavioral development in humans. Psychoneuroendocrinology, 16: 213-278, 1991.
- ROBIN, N.H.; FELDMAN, G.J.; ARONSON, A.L.; MITCHELL, H.F.; WEKSBERG, R.; LEONARD, C.O.; BURTON, B.K.; JOSEPHSON, K.D.; LAXOVA, R.; ALECK, K.A.; ALLANSON, J.E.; GUION-ALMEIDA, M.L.; MARTIN, R.A.; LEICHTMAN, L.G.; PRICE, R.A.; OPITZ, J.M. & MUENKE, M. - Opitz syndrome is genetically heterogeneous, with one locus on Xp22, and a second locus on 22q11.2. Nature Genet., 11: 459-461, 1995.
- ROSE, E.A.; GLASER, T.; JONES, C.; SMITH, C.L.; LEWIS, W.H.; CALL, K.M.; MINDEN, M.; CHAMPAGNE, E.; BONETTA, L.; YEGER, H. & HOUSMAN, D.E. - Complete physical map of the WAGR region of 11p13 localizes a candidate Wilms' tumor gene. Cell, 60: 405-508, 1990.
- ROUSSEAU-MERK, M.F.; ATGER, M.; LOOSFELT, H.; MILGRON, M. & BERGER, R. - The chromosomal localization of the human follicle-stimulating hormone receptor gene (FSHR) on 2p21-p16 is similar of the luteinizing hormone receptor gene. Genomics, 15: 222-224, 1993.
- RUSSEL, A.J.; WALLACE, A.M.; FOREST, M.G.; DONALDSON, M.D.; EDWARDS, C.R. & SUTCLIFFE, R.G. - Mutation in the human gene for 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II leading to male pseudohermaphroditism without salt loss. J. Mol. Endocrinol., 12: 225-237, 1994.

- RUSSELL, D.W.; ANDERSSON, S. & WILSON, J.D. - The molecular genetics of male phenotypic sexual differentiation. Front. Endocrinol., 20: 76-85, 1996.
- RUSSEL, D.W. & WISON, J.D. - Steroid 5 α -reductase: two genes/two enzymes. Ann. Rev. Biochem., 63: 25-61, 1994.
- SAVAGE, M.O. & LOWE, D.G. - Gonadal neoplasia and abnormal sexual differentiation. Clin. Endocrinol., 32: 519-533, 1990.
- SCHWANZEL-FUKUDA, M.; BICK, D. & PFAFF, D.W. - Luteinizing-hormone-releasing-hormone (LHRH) expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome. Mol. Brain Res., 6: 311-316, 1989.
- SCHWARTZ, D. & ROOT, A.W. - The Klinefelter syndrome of testicular dysgenesis. Endocrinol. Metabol. Clin. N. Am., 20: 153-164, 1991.
- SCULLY, R.E. - Neoplasia associated with anomalous sexual development and abnormal sex chromosomes. Pediatr. Adolesc. Endocrinol., 8: 203-217, 1981.
- SHEN, W.H.; MOORE, C.C.; IKEDA, Y.; PARKER, K.L. & INGRAHAN, H.A. - Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the Müllerian inhibiting substance gene: a link to the sex determination cascade. Cell, 77: 651-661, 1994.
- SHOZU, M.; KAZUTOMO, A.; HARADA, T. & KUBOTA, Y. - A new case of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab., 72: 560-566, 1991.
- SIMARD, J.; RHÉAUME, E.; SANCHEZ, R.; LAFLAME, N.; DE LAUNOST, Y.; LUU-THE, V.; VAN SETERS, A.P.; GORDON, R.D.; BETTENDORF, M. & HEINRICH, V. - Molecular basis of congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. Mol. Endocrinol., 7: 716-728, 1993.
- SIMEANT, S. - Estudio de la capacidad resolutive de la demanda en atención de salud a nivel primario (area urbana). Quad. Med. Soc., 24: 156-169, 1983a.

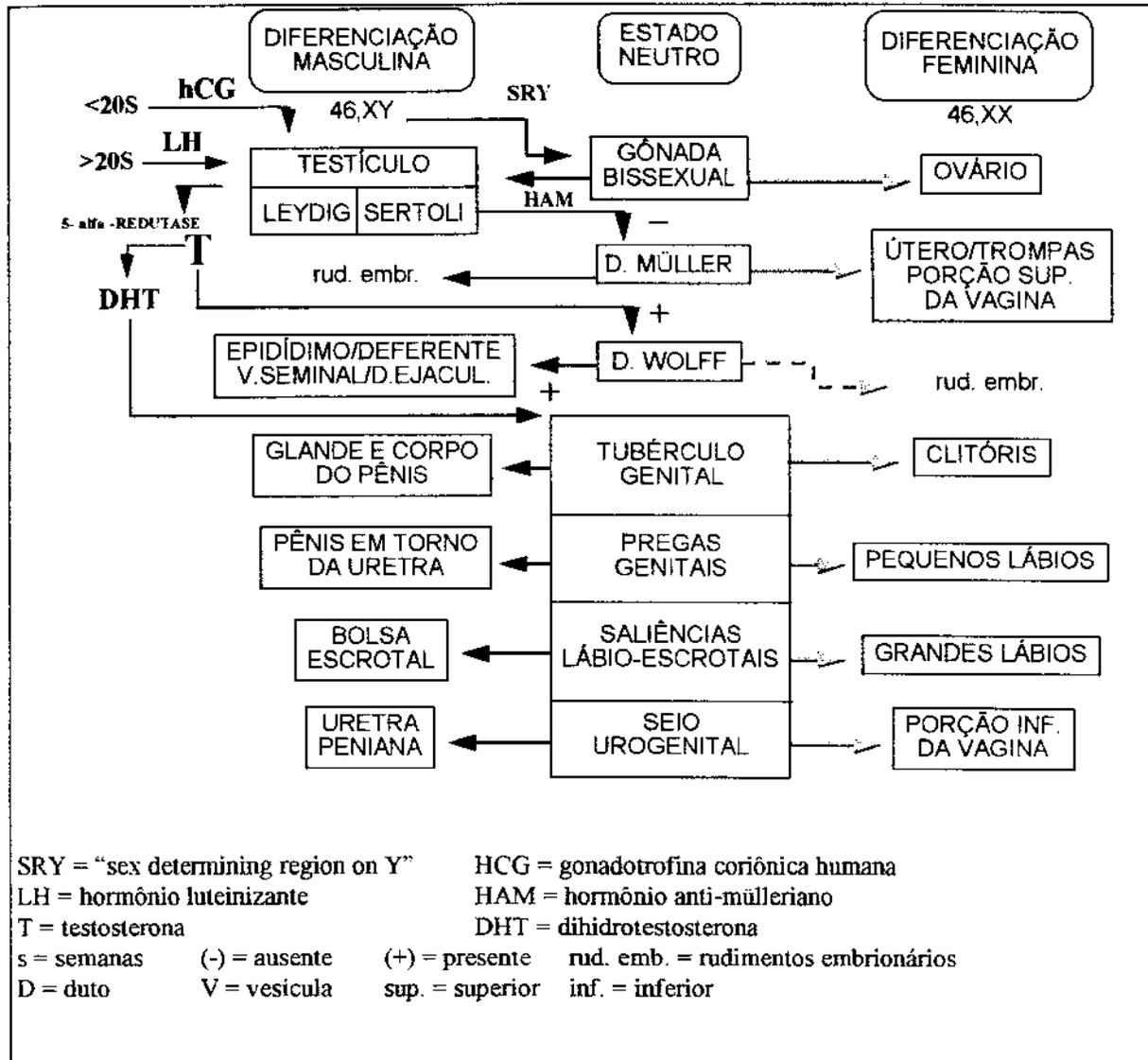
- SIMEANT, S. - Estudio de la capacidad resolutive de la demanda en atención de salud a
- SIMEANT, S. - Estudio de la capacidad resolutive de la demanda en atención de salud a nivel primario (area rural). Quad. Med. Soc., 24: 176-184, 1983c.
- SINCLAIR, A.H.; BERTA, P.; PALMER, M.S.; HAWKINS, J.R.; GRIFFITHS, BL.; SMITH, M.J.; FOSTER, J.W.; FRISCHAUF, A.M.; LOVEL-BADGE, R. & GOODFELLOW, P.N. - A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature, 346: 240-244, 1990.
- SINGER, P. - Dominação e desigualdades: estrutura de classe e repartição da renda no Brasil. Rio de Janeiro, Paz e Terra, 1981. 122p.
- SOBRAL, D.J. - A interdisciplinaridade no ensino médico: três aspectos de análise. Educ. Med. Salud., 24: 379-388, 1990.
- STYNE, D.M. - Puberty and its disorders in boys. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am., 20: 43-70, 1991.
- STYNE, D.M. - The testes: disorders of sexual differentiation and puberty. In: SPERLING, M.A. (ed.) - Pediatric Endocrinology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1st. edition, 1996. p. 423-476.
- THARAPEL, A.T.; ANDERSON, K.P.; SIMPSON, J.L.; MARTENS, P.R.; WILROY, R.S.Jr.; LLERENA, J.C.Jr. & SCHWARZ, C.E. - Deletion (X) (q26.1-->q28) in a proband and her mother: molecular characterization and phenotypic-karyotypic deductions. Am. J. Hum. Genet., 52: 463-471, 1993.
- TINT, G.S.; SALEN, G.; BATA A.K.; SHEFER, S.; IRONS, M.; ELIAS, E.R.; ABUELO, D.N.; JOHNSON, V.; LAMBERT, M.; LUTZ, R.; SCHANEN, C.; MORRIS, C.A.; HOGANSON, G. & HUGHES-BENZIE, R. - Correlation of severity and outcome with plasma sterol levels in variants of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. J. Pediatr., 127: 82-87, 1995.

- TOMMERUP, N.; SCHEMP, W.; MEINECKE, P.; PEDERSEN, S.; BOLUND, L.; BRANDT, C.; GOODPASTURE, C.; GULDBERG, P.; HELD, K.R. & REINWEIN, H. - Assignment of an autosomal sex reversal locus (SRA1) and camptomelic dysplasia (CMPD1) to 17q24.3-q25.1. Nature Genet., 4: 170-174, 1993.
- TONG, S.Y.; HUTSON, J.M. & WATTS, L.M. - Does testosterone diffuse down the wolffian duct during sexual differentiation? J. Urol., 155: 2057-2059, 1996.
- VELIANOFF, G.D.; NEELY, C. & HALL, S. - Developmental levels of interdisciplinary collaborative practice committees. J. Nurs. Adm., 23: 26-29, 1993.
- WAGNER, T.; WIRTH, J.; MEYER, J.; ZABEL, B.; HELD, M.; ZIMMER, J.; PASANTES, T.; BRICARELLI, F.D.; KEUTEL, J. & HUSTERT, E. - Autosomal sex reversal and camptomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. Cell, 79: 1111-1120, 1994.
- WARKANY, J. - Hermafroditism. In: _____ - Congenital malformations. Notes and Comments. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1971. p. 6-20.
- WHITE, P.C.; CURNOW, K.M. & PASCOE, L. - Disorders of steroid 11 beta hydroxylase isoenzymes. Endocr. Rev., 15: 421-438, 1994.
- WHITFIELD, L.S.; LOVEL-BADGE, R. & GOODFELLOW, P.N. - Rapid sequence evolution of the mammalian sex-determining gene SRY. Nature, 364: 713-715, 1993.
- WILKIE, A.O.; CAMPBELL, F.M.; DAUBENEY, P.; GRANT, D.B.; DANIELS, R.J.; MULLARKEY, M.; AFFARA, N.A.; FITCHETT, M. & HUSON, S.M. - Complete and partial XY sex reversal associated with terminal deletion of 10q: report of 2 cases and literature review. Am. J. Med. Genet., 46: 597-600, 1993.
- WILSON, D.R. - Fostering interdisciplinary research in a faculty of medicine: an integrated model. Clin. Invest. Med., 13: 367-369, 1990.

- WILSON, J.D.; GRIFFEN, J.E. & RUSSELL, D.W. - Steroid 5 α -reductase 2 deficiency. Endocrine Rev., 14: 577-593, 1993.
- WITCHEL, S.S. & LEE, P.A. - Ambiguous genitalia. In: SPERLING, M.A. (ed.) - Pediatric Endocrinology. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1st. edition, 1996. p. 31-49.
- YANASE, T.; SIMPSON, E.R. & WATERMAN, M.R. - 17 α hydroxylase/17,20 lyase deficiency . From clinical investigation to molecular definition. Endocrine Rev., 12: 91-108, 1991.
- ZANARIA, E.; MUSCATELLI, F.; BARDONI, B.; STROM, T.M.; GUIOLI, S.; GUO, W.; LALLI, E.; MOSER, C.; WALKER, A.P.; McCABE, E.R.B.; MEITINGER, T.; MONACO, A.P.; SASSONE-CORSI, P. & CAMERINO, G. - An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. Nature, 372: 635-641, 1994.

9. Anexos

Anexo A: Esquema da diferenciação sexual normal (das gônadas, genitais internos e externos) masculina e feminina (MACIEL-GUERRA, 1994).



Anexo B: Tabela com diagnóstico diferencial etiológico dos distúrbios da diferenciação gonadal que cursam com ambigüidade genital.

etiologia	cariótipo	GO	GI	GE	DP	anomalias associadas	observação
DGPa	46,XY	GD ou Tr	F/M	A	O ou MR	neo gonadal	variante da DGPXY - HRLX ou HAD (M)
DGM	45,X/46,XY	Tr + GD	F/M	A	O ou MR	sinais de S. Turner e neo gonadal	cariótipo 46,XY (casos raros)
Síndrome Dcnys-Drash	46,XY	Tr	F/M	A	O ou MR	doença renal e neo gonadal	mutação de ponto do gene WT1 (11p) - HAD
Síndrome WAGR	46,XY	Tr	F/M	A	O ou MR	retardo mental tu de Wilms, aniridia, neo gonadal	deleção do gene WT1 (11p) - HAD
Síndrome Fraiser	46,XY	Tr	F/M	F/A	O	insuficiência renal e neo gonadal	mutação de ponto do gene WT1 (11p) - HAD
HV	46,XX, 46,XY, XX/XY, etc.	O+T OT	F/M	A	F	risco de neo gonadal	alguns casos XX associam-se a Homem XX na mesma família
Homem XX	46,XX	Tm	M	M	MR	infertilidade	translocação do SRY para Xp ou autossomo
Displasia Camptomélica	46,XY	GD	F	F/A	O	BE, membros curtos, letal, malform. SNC	mutações no gene SOX9 (17q24.1-q25.1) - HAR
S. Klinefelter	47,XXY e XY/XXY	Tm	M	M	MR	infertilidade, ginecomastia e DM	
Quadros Klinefelterianos	48,XXXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY	Tm	M	M/A	MR	DM, malform. cardíaca, ocular, óssea	

A= ambigüa; BE = baixa estatura; DGM= disgenesia gonadal mista; DGP= disgenesia gonadal pura; DGPa = disgenesia gonadal parcial; DM= deficiência mental; DP = desenvolvimento puberal; F= feminino; GD= gônada disgenética; GE= genitália externa; GI= genitália interna; GO = gônada; HAD= herança autossômica dominante (M) limitada ao sexo masculino; HAR= herança autossômica recessiva; HRLX= herança recessiva ligada ao X; HV= hermafroditismo verdadeiro; malform. = malformação; M= masculino; MR = masculino com hipodesenvolvimento; neo = neoplasia; O= ovário; OT= ovotestis; SNC = sistema nervoso central; T= testículo; Tm = testículo microrquídico; Tr= testículo rudimentar ou disgenético; tu = tumor; Xp= braço curto do cromossomo X; Ø = ausente.

Anexo C: Tabela com diagnóstico diferencial das causas de pseudo-hermafroditismo masculino que cursam com ambigüidade genital.

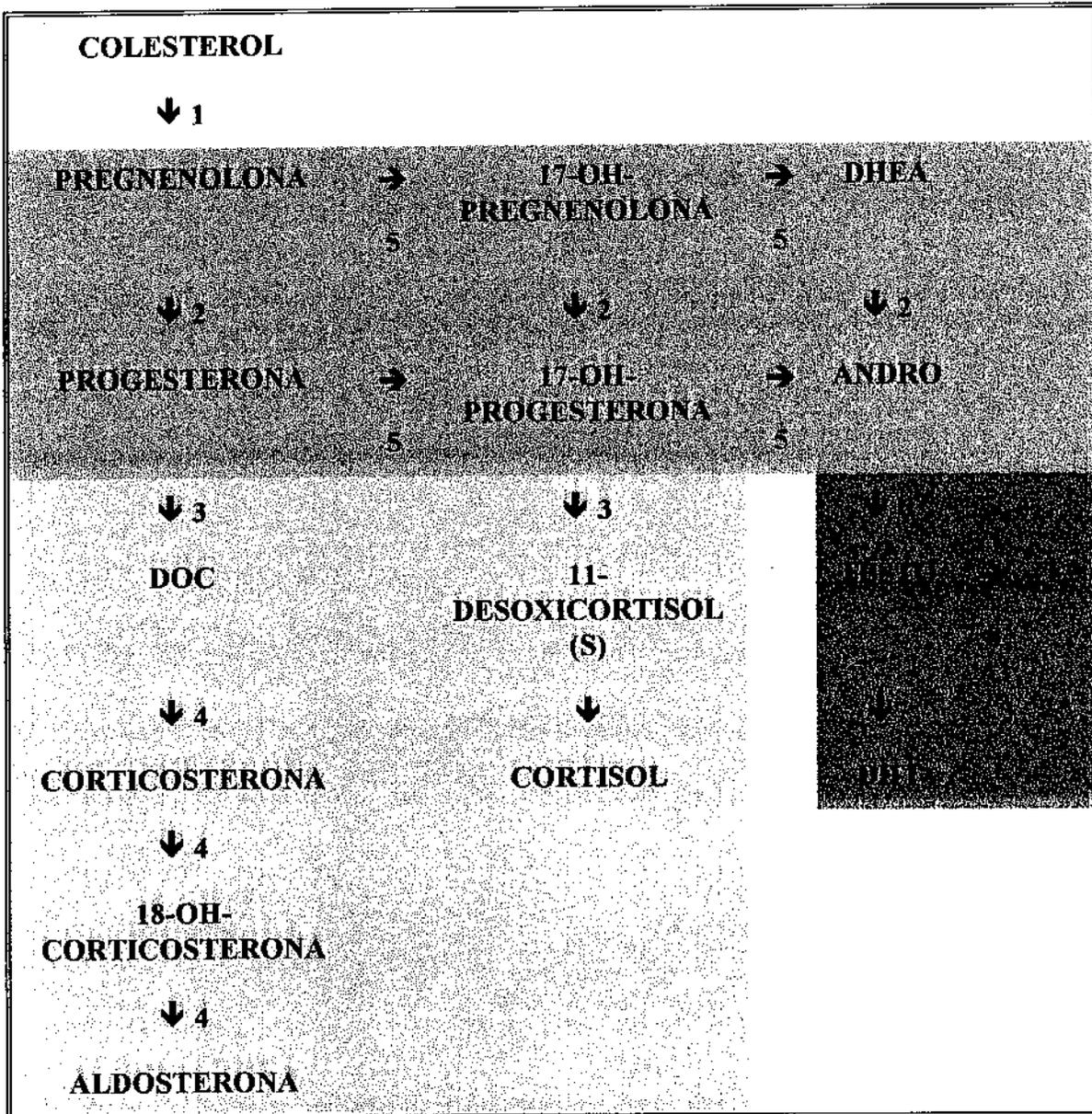
etiologia	GI	GE	DP	SSP	herança	observação
Hipogonadismo hipogonadotrófico	M	MH	O ou MR	M	HAR ou HRLX	Assoc. a anosmia / hiposmia na S. de Kallmann - gene Xp22.3
Hipoplasia ou agenesia de Leydig	M ou Ø	A/F	Ø ou MR	F (em geral)	HAD, limitada sexo masculino	mutações do gene do receptor de LH-hCG - 2p21
Deficiência da P450scc	MH ou Ø	A/F	Ø	F (em geral)	HAR	HCSR com grave perda de sal, gene que codifica STAR - 8p11.2
Deficiência da 3- β -OH-desidrogenase 2	MH ou Ø	A/F	M	M	HAR	HCSR com perda de sal, puberdade normal, gene em 1p13.1
Deficiência da P450c17	MH ou Ø	A/F	MR	M?	HAR	HCSR com HAS (17-OHase) e somente HAS (17-20 desmolase) - gene em 10q23.4
Deficiência da 17- β -OH-esteróide oxidoredutase 3	MH ou Ø	A/F	MR	M?	HAR	sem HCSR - gene em 9q22
Deficiência da 5- α -redutase 2	M	A	M	M	HAR	gene no cromossomo 2
Insensibilidade completa aos andrógenos	Ø	F (MI)	F (A1a)	F	HRLX	testículos geralmente palpáveis - gene em Xq11-Xq12
Síndrome de Reifenstein	M	A	MR (G)	M?	HRLX	espectro clínico extremamente variável - gene Xq11-Xq12
Síndrome do homem infértil	M	M	M	M	HRLX	criptorquidia e oligo ou azoospermia - gene Xq11-Xq12
Síndrome do homem fértil com virilização deficiente	M	M	M	MR	HRLX	aspecto eunocóide, ginecomastia, testículos criptorquídicos - gene Xq11-Xq12

Persistência de dutos de Müller	F e M	M (MI)	M	M	HAR	massa inguinal com trompa, útero e testículo - gene 12q e 19p
Agonadismo	Ø ou MH	F	Ø	F		regressão testicular entre 8a. e 12a. semana de gestação
Testículos rudimentares	M	A	Ø	M?		regressão testicular entre 14a. e 20a. semana de gestação
Anorquia	M	M ou MH	Ø	M		regressão testicular após 20a. semana de gestação
Iatrogênico	M	A ou MH	M	M		quadro clínico depende da dose, potência e época de uso
Síndrome ATR-X	M	A	M	M	HRX	α-talassemia, DM, dismorfismos, malf. GU - gene helicase 2 - Xq13
Síndrome RSH	M	A	M	M	HAR	BE, DM, malf. SNC, cardíaca, TGI. GU e dismorfismos - gene cromossomo 7 - colesterol baixo
Síndrome FG	M	A	M	M	HRX	BE, DM, malf. SNC, cardíaca, TGI. surdez e dismorfismos
Síndrome G/BBB tipo I	M	A	M	M	HRX	defeitos de linha média, DM, anomalias cardíaca, laringea, esofágica e GU - gene Xp22
Síndrome G/BBB tipo II	M	A	M	M	HAD	DM, anomalias cardíacas, GU, TGI e dismorfismos - gene 22q11.2
Síndrome de Seckel	M	A	M	M	HAR	DM, microcefalia e micrognatia, nariz proeminente, 11 pares de costelas e pancitopenia
Síndrome de Aarskog	M	A	M	M	HAD ou HRX	BE, hipodontia, hérnia umbilical e inguinal, dismorfismos e escroto em cachecol

Associação BBHA	M	A	M	M		blefarfimose e ptose, hipotireoidismo cong. e alterações genitais
Associação CHARGE	M	A	M	M		coloboma, cardiopatia, atresia de coana, DM e BE, alterações genitais e orelhas - surdez.
Associação VATER	M	A	M	M		anomalias vertebrais e ventriculares, ânus imperfurado, fistula traqueoesofágica, displasia do rádio e rins
Síndrome fetal alcoólico	M	A	M	M		BE, DM, microcefalia, anomalias cardíaca, articular e dismorfismos
Síndrome de Wolf	M	A	M	M		BE, DM, anomalias ocular, cardíaca e dismorfismos
Quadros com malformações complexas não esclarecidos	M	A	M	M		as mais variadas malformações e dismorfismos
Idiopático	Ø ou M	A ou M	MR ou M	M?		quadros não definidos - 20 a 50% dos casos de pseudo-hermafroditismo masculino

A= ambígia; Ala = amenorréia lária.; BE = baixa estatura; DM = deficiência mental; DP = desenvolvimento puberal; F= feminino; G = ginecomastia; GE= genitália externa; GI= genitália interna; GU = genito-urinária; HAD = herança autossômica dominante; HAR = herança autossômica recessiva; HAS = hipertensão arterial sistêmica; hCG = gonadotrofina coriônica humana; HCSR = hiperplasia congênita das supra-renais; HLX = herança ligada ao X; HRLX = herança recessiva ligada ao X; LH = hormônio luteinizante; M= masculino; malf. = malformação; MH = masculino hipoplásico; MI = massa inguinal; MR= masculino com hipodesenvolvimento; M? = masculino dependendo da GE; RLX= recessiva ligada ao X; SNC = sistema nervoso central; SSP = sexo social preferencial; TGI = trato gastro-intestinal; Ø = ausente

Anexo D: Esquema resumido da esteroidogênese adrenal e gonadal (adaptado de WITCHELL & LEE, 1996).



(cinza claro) = esteroidogênese adrenal (listrado) = esteroidogênese gonadal

(cinza escuro) = esteroidogênese adrenal e gonadal

DOC = desoxicorticosterona DHEA = dehidroepiandrosterona ANDRO = androstenediona

TESTO = Testosterona E2 = estradiol DHT = dihidrotestosterona

(1) = P450 scc (StaR) (2) = 3-β-OH-esteróide-desidrogenase 2 (3) = P450c21

(4) = P450c11 (e 18) (5) = P450c17 (e 17-20) (6) = 17-β-OH-esteróide-oxidoreductase 3

(7) = 5-α-redutase 2 (8) = P450aromatase

Anexo E: Tabela com diagnóstico diferencial das causas de pseudo-hermafroditismo feminino que cursam com ambigüidade genital.

etiologia	herança	observação
Deficiência 3- β -OH esteróide desidrogenase	HAR	HCSR com perda de sal, virilização pós-natal leve se não tratada - gene em 1p13.1
Deficiência P450c21	HAR	HCSR com ou sem perda de sal, virilização pós natal se não tratada - gene em 6p
Deficiência P450c11	HAR	HCSR com HAS, virilização pós natal se não tratada, gene em 8q 21-q22
Deficiência aromatase placentária	HAR	virilização materna e fetal que melhora progressivamente após o parto , gene em 15q21.1
Iatrogênico		depende da dose, potência e época de uso
Síndrome de Apert	HAD	craniosinostose, dismorfismos e malformações de TGI, GU, cardíaca e pulmonar
Leprechaunismo	HAR	BE, dificuldades alimentares, diminuição do tecido adiposo, DM e hipoglicemia
Síndrome de Bowen	HAR	BE, DM, malformações cardíaca, oculares e SNC
Associado a anomalias esqueléticas	HAR	hipoplasia de maxilares e mandíbula, fusão umeral e deslocamento ulnar
Síndrome de Seckel	HAR	DM, microcefalia, micrognatia, nariz proeminente, 11 pares de costelas e pancitopenia
Síndrome de Wiedemann-Beckwith		macrossomia, macroglossia, hipoglicemia, policitemia, onfalocele, indentações nas orelhas, displasia renal, pancreática e adrenal, hemihipertrofia, gonadoblastoma - há relatos de duplicação na região 11p15
Associação VATER		anomalias vertebrais, ventriculares, ânus imperfurado, fistula traqueoesofágica, displasia do rádio e rins, retardo de crescimento e mental
Síndrome de Wolf		BE, DM, malformações oculares e cardíaca, e dismorfismos - deleção 4p16.3
Síndromes não esclarecidas		malformações e dismorfismos variados
Idiopático		clitoromegalia leve e não progressiva

BE = baixa estatura, DM = deficiência mental, GU = genito-urinário, HAD = herança autossômica dominante; HAR = herança autossômica recessiva; HAS = hipertensão arterial sistêmica; HCSR = hiperplasia congênita das supra-renais; SNC = sistema nervoso central; TGI = trato gastro-intestinal

Anexo F: Protocolo utilizado no estudo retrospectivo dos prontuários médicos do GIEDDS e do HC-UNICAMP de pacientes portadores de ambigüidade genital atendidos no Ambulatório do GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Nome: _____	Sexo social inicial: [M] [F] [I]
HC: _____	RGM: _____
Data nasc.: _____	Data 1a. cons.: _____
Natural: _____	Procedência: _____
Nível sócio econ.: _____	renda famil.: _____ no. pessoas: _____
	escol. pai: _____ escol. mãe: _____
	ocupação: pai: _____ mãe: _____
	posição: pai: _____ mãe: _____
	número de empregados: _____
Data def. reg. civil (s/n): _____	Cariótipo: _____
Rgistro civil: definição ()	
mudança ()	
manutenção ()	
Sexo definitivo: masculino ()	feminino ()
Classificação de Prader GE: I ()	
	II ()
	III ()
	IV ()
	V ()
Gônada palpável: D () local: _____	
	E () local: _____
Malformações associadas: _____	

Casos semelhantes na família: _____	
Consangüinidade entre os pais: _____	
Consangüinidade na família: _____	
Cirurgia:	
diagnóstica: não ()	sim () data: _____
Biópsia: _____	
gonadectomia-indicação: não ()	sim ()
-realização: não ()	sim () data: _____
corretiva GE-indicação: não ()	sim ()
-realização: não ()	sim () data: _____
Diagnóstico (sindrômico-etiológico) final: _____	
	Data: _____

Anexo G: Esquema geral da composição das frações de classe social (BARROS, 1986).

Posição na ocupação	Outras variáveis discriminadoras	Fração de classe social	
Assalariados	Tipo de ocupação	Proletariado propriamente dito	
	escriturários e bancários viajantes e agentes vendedores trabalhador de transporte e comunicação trabalhador de serviços trabalhador de processos de produção		
	técnicos, profissionais e diretores		Burguesia gerencial
	construção civil, empregados domésticos, trabalhadores agrícolas		Subproletariado
Fora da PEA (do lar, afastados, doentes)			
Autônomos	Propriedade	Pequena burguesia	
	sem negócio estabelecido com negócio		
Empregadores	Renda e número de empregados	Burguesia empresarial	
	com < 9 SM ou até 4 empregados com ≥ 9 SM ou 5 ou + empregados		

PEA = população economicamente ativa SM = salário mínimo

Anexo H: Carta enviada às faculdades de medicina das universidades brasileiras para pesquisa dos centros universitários de atendimento aos distúrbios da diferenciação sexual.

Campinas, 30 de setembro de 1.996.
Cidade Universitária "Zeferino Vaz".
Faculdade de Ciências Médicas.
Univerdade Estadual de Campinas.

Ilmo. Sr.
Diretor do Curso Médico

Prezado senhor,

estamos realizando um levantamento sobre os serviços universitários nacionais que realizam atendimento de crianças com distúrbios da diferenciação sexual, especialmente com ambigüidades genitais. Em geral, tal atendimento é multidisciplinar, estando envolvidas, principalmente, as disciplinas de endocrinologia, pediatria, genética, ginecologia, cirurgia pediátrica e/ou urologia e psicologia e/ou psiquiatria.

É de fundamental importância para nós que o questionário abaixo seja respondido, por uma ou pelo conjunto das disciplinas acima relacionadas, para que possamos ter uma idéia da distribuição nacional dos centros de atendimento a esses problemas.

Tão logo tenhamos uma avaliação global desses centros reenviaremos o resultado a todos os serviços que tenham respondido o questionário.

Certo de contar com a vossa colaboração, antecipadamente agradeço a atenção dispensada.

Atenciosamente,

Dr. Gil Guerra Júnior
Prof. Assistente - Departamento de Pediatria
Coordenador do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e
Diferenciação do Sexo (GIEDDS) - FCM-UNICAMP

OBSERVAÇÃO: Aguardaremos a resposta do questionário anexo até **30 de outubro próximo**. Seguem anexos o questionário a ser respondido e o envelope para resposta (já selado e endereçado).

Anexo I: Questionário enviado às faculdades de medicina das universidades brasileiras para pesquisa dos centros universitários de atendimento aos distúrbios da diferenciação sexual.

Nome da Universidade:

Nome da Faculdade:

Nome do Hospital:

Endereço do local onde o atendimento é realizado:

Nome e função do responsável pelas respostas:

1. Em sua universidade/faculdade de medicina/hospital universitário é realizado algum tipo de atendimento a crianças com distúrbios da diferenciação sexual (DDS), especialmente ambigüidades genitais?

SIM

NÃO

OBS.: Caso sua resposta tenha sido SIM, por favor responda as demais perguntas.

2. Aproximadamente desde que ano é realizado tal atendimento?

Desde:

Não tenho tal informação.

3. No atendimento desses pacientes é necessária a atuação de vários profissionais da área médica (endocrinologistas, pediatras, ginecologistas, geneticistas, cirurgiões, psiquiatras, radiologistas, anátomo-patologistas, médico-legistas...). Em seu serviço esse grupo de profissionais médicos atua em sua maior parte conjuntamente?

SIM

NÃO

Caso sua resposta tenha sido SIM, por favor responda a questão 4. Caso tenha sido NÃO, por favor responda a partir da questão 5.

4. Essa atuação conjunta ocorre em que forma?

em forma de interconsulta com as diversas especialidades.

em um único local, com discussão/resolução do caso no momento do atendimento.

em um único local, porém com reuniões programadas para discussão de cada caso.

5. Qual a idade mais incidente desses pacientes na consulta inicial?

recém-nascido

de 1 a 24 meses

na pré-puberdade

na puberdade

não existe um grupo com maior incidência

não disponho de tal informação

6. Quais as dificuldades encontradas em seu serviço para confirmação diagnóstica desses casos (pode assinalar mais de um item)?

- () exame citogenético (cromatina/cariótipo)
- () dosagens hormonais
- () diagnóstico por imagem (genitografia, ultrassonografia...)
- () exame anatomopatológico
- () biologia molecular (*SRY*, receptor androgênico, 5-alfa-redutase...)
- () nenhum deles

7. Em que aspecto esse atendimento tem contribuído no progresso científico e/ou acadêmico do seu serviço (pode assinalar mais de um item)?

- () apresentação de trabalhos em reuniões científicas
- () publicação de artigos em revistas
- () fonte de pesquisa para iniciação científica e/ou pós-graduação
- () organização de cursos de reciclagem médica e/ou extensão universitária
- () organização de disciplina(s) de pós-graduação desse tema
- () melhoria do curso de graduação (disciplinas de endocrinologia/genética...)
- () nenhum deles

Anexo J: Distribuição em relação aos quadros malformativos, dismórficos e achados significativos ao exame físico encontrados em 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

Malformações, dismorfismos e doenças adquiridas	n	%
sinais <i>minor</i> de face	13	7,9
retardo de desenvolvimento neurológico	11	6,7
inversão peno-escrotal	11	6,7
microrquidia	10	6,1
hérnia inguinal	8	4,9
ginecomastia	8	4,9
microcefalia	7	4,3
refluxo vésico-ureteral	6	3,7
baixa estatura	5	3,1
epispadia	3	1,8
hidronefrose	3	1,8
má rotação peniana	3	1,8
rins em ferradura	3	1,8
crânio assimétrico	2	1,2
orelhas dismórficas	2	1,2
blefarofimose	2	1,2
blefaroptose	2	1,2
deficiência mental	2	1,2
síndrome convulsiva	2	1,2
desnutrição	2	1,2
ânus imperfurado	2	1,2
refluxo gastroesofágico	2	1,2
aderência peno-escrotal	2	1,2
comunicação interatrial	2	1,2
<i>átrio ventricularis comunis</i>	2	1,2
sindactilia	2	1,2
hérnia umbilical	2	1,2
cranioestenose; braquicefalia; aniridia; anoftalmia; exoftalmo; macroglossia; fissura labiopalatina; distrofia corneana; coloboma de íris; microrretrognatia; estrabismo; atraso de fala; hipoacusia; agenesia renal; atrofia renal; exclusão renal funcional; rim pélvico; má rotação renal; extrofia vesical; duplicação ureteral; megacólon; fistula reto-ureteral; fistula reto vaginal; lipoma em clitóris; tetralogia de Fallot; <i>situs inversus totalis</i> ; artéria umbilical única; aplasia de rádio; camptodactilia; pés tortos; pterígeo poplíteo; diminuição do número de costelas, hemivértebras; espinha bífida; anemia e plaquetopenia neonatais; tumor de Wilms; gonadoblastoma; hipotireoidismo primário congênito.	1	0,6

n = frequência absoluta % = frequência relativa

Anexo K: Distribuição em relação aos diagnósticos sindrômicos e etiológicos de 163 pacientes com ambigüidade genital, atendidos à 1ª consulta no GIEDDS entre janeiro de 1989 e dezembro de 1995.

diagnóstico etiológico	n	%
Pseudo-hermafroditismo masculino	68	41,7
1. idiopático	29	17,8
2. insensibilidade total aos andrógenos	10	6,1
3. quadro sindrômico não esclarecido	8	4,9
4. anorquia	5	3,1
5. insensibilidade parcial aos andrógenos	2	1,2
6. deficiência 3- β -OH-esteróide desidrogenase	2	1,2
7. síndrome de Aarskog	2	1,2
8. gonadismo	1	0,6
9. persistência dos dutos de Müller	1	0,6
10. deficiência 5- α -redutase	1	0,6
11. hipoplasia de células de Leydig	1	0,6
12. teratogênico	1	0,6
13. associação CHARGE	1	0,6
14. associação VATER	1	0,6
15. síndrome fetal alcoólico	1	0,6
16. síndrome de Wolf	1	0,6
17. associação blefarofimose e ptose	1	0,6
Pseudo-hermafroditismo feminino	39	23,9
1. hiperplasia congênita das supra-renais	23	14,1
2. idiopático	6	3,7
3. quadro sindrômico não esclarecido	3	1,8
4. teratogênico	2	1,2
5. associação VATER	1	0,6
6. síndrome de Wolf	1	0,6
7. síndrome de Seckel	1	0,6

8. síndrome de Apert	1	0,6
9. síndrome de Wiedmann-Beckwith	1	0,6
Distúrbios da diferenciação gonadal	29	17,8
1. hermafroditismo verdadeiro	10	6,1
2. klinefelter	8	4,9
3. disgenesia gonadal parcial	4	2,5
4. disgenesia gonadal mista	3	1,8
5. homem XX	1	0,6
6. associação WAGR	1	0,6
7. associação com tumor de Wilms	1	0,6
8. devido a aberração de cromossomos sexuais	1	0,6
Outras patologias	27	16,6
1. MGI - hipospádia isolada	7	4,3
2. MGI - criptorquidia isolada	4	2,5
3. MGU com epispádia	3	1,8
4. MGU sem epispádia	2	1,2
5. MGU e intestinal	2	1,2
6. MGI - agenesia de clitóris	2	1,2
7. ovário encarcerado	2	1,2
8. lipoma em clitóris	1	0,6
9. MGI - má rotação peniana	1	0,6
10. MGI - aderência peno-escrotal	1	0,6
11. MGI - aderência e inversão peno-escrotal	1	0,6
12. MGI - pterígeo poplíteo	1	0,6

n = frequência absoluta % = frequência relativa

MGI = malformação geniturinária e intestinal

MGU = malformação geniturinária