

GENITÁLIA AMBÍGUA: DESAFIOS E POSSIBILIDADES

AMBIGUA GENITALIA: CHALLENGES AND POSSIBILITIES

Antonio Carlos de Castro Junior¹; Ana Paula S. E. Esteves²

¹Discente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO - juniorsamonte@hotmail.com

²Docente do Curso de Graduação em Medicina da UNIFESO - anapaulaesteves@me.ufrj.br

RESUMO:

Introdução: Os transtornos de desenvolvimento sexual (DDS) definem-se como um conjunto de condições médicas congênitas coletivamente raras, com grandes desafios diagnósticos e terapêuticos, bem como problemas psicológicos do paciente e da sua família. Estes aspectos devem ser considerados desde o início em conjunto para a tomada de decisão terapêutica de cada criança. **Objetivos:** Compreender a necessidade e o momento correto de realizar as retificações do DDS pensando principalmente nas consequências cirúrgicas e psicossociais gerado sobre os pais do paciente e a si próprio. **Método:** Estudo com abordagem retrospectiva, na forma de revisão bibliográfica. Primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde para se definir as palavras-chave e realizar a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: "Ambiguous Genitalia" and "Surgery" and "Sexual development disorders". Após foi realizado uma pesquisa na plataforma Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED, com os seguintes filtros, ter a presença dos descritores, assunto principal, disponibilidade da versão completa do artigo, últimos 5 anos. **Resultados:** Encontrados 156 artigos, que ao final após criteriosa análise, foram utilizados 15 artigos que abordavam a necessidade e o momento correto de realizar as retificações do indivíduo com DDS. **Conclusões:** Para se compreender a necessidade e o momento da abordagem para a mudança, compreendeu-se que não se trata apenas de uma questão cirúrgica, mas abrange o mais primordial da vida do ser humano que é a sua autonomia. Observou-se o grande risco do egocentrismo paternal e profissional quando transforma o protagonista da situação sua decisão e não do indivíduo.

Descritores: Genitália ambígua; Transtornos de desenvolvimento sexual; Cirurgia geral.

ABSTRACT:

Introduction: Sexual development disorders (SDDs) are defined as a set of collectively rare congenital medical conditions, with major diagnostic and therapeutic challenges, as well as psychological problems of the patient and his/her family. These aspects should be considered from the beginning and together for the therapeutic decision-making of each child. **Objectives:** To understand the need and the correct moment to perform the corrections of the SDD, by thinking mainly about the surgical and psychosocial consequences generated on the patient's parents and himself. **Method:** Study with retrospective approach, in the form of a bibliographic review. At first, a consultation was made to the Descriptors in Health Science to define the keywords and search for the articles, reaching the descriptors: "Ambiguous Genitalia" and "Surgery" and "Sexual development disorders". After a research was carried out in the Virtual Health Library (VHL) and PUBMED platform, with the following filters, with the presence of descriptor: main subject, availability of the full version of the article, last 5 years. **Results:** We've found 156 articles, which at the end after a careful analysis, 15 articles were used that addressed the need and the correct time to perform the corrections of the individual with DDS. **Conclusions:** In order to understand the need and the moment of the approach to move, it was understood that it is not only a surgical issue, but covers the most primordial of human life, which is its autonomy. It was observed the great risk of paternal and professional egocentrism when they transform the protagonist of the situation their decision and not the individual.

Keywords: Ambiguous genitalia; Sexual development disorders; General surgery.

INTRODUÇÃO

Os transtornos do desenvolvimento sexual DDS são um conjunto de condições médicas congênitas coletivamente raras, com grandes desafios diagnósticos e terapêuticos, bem como

problemas psicológicos do paciente e da sua família.¹ As taxas de prevalência combinadas variam de 1:100 a 1:5.000, enquanto as taxas de indivíduos com genitália atípica secundária são de aproximadamente 1:5000.^{1,2} Os distúrbios do desenvolvimento sexual DDS condições

congênitas associadas ao desenvolvimento anormal das estruturas genitais sejam elas internas e / ou externas.³ Os indivíduos afetados podem ser reconhecidos no útero, no nascimento ou mais tarde na vida com ambiguidade da genitália externa.³ Os DDS são classificados em três categorias baseadas principalmente no cariótipo, especificamente 46XYDDS, 46XXDDS e cromossomo sexual DDS.^{3,4}

Em 2005, cerca de 50 especialistas, de 10 países, se reuniram para criação do consenso de Chicago, que se tornou um marco na história das malformações genitais. Dentre as diversas discussões ali estabelecidas, duas obtiveram destaques. A primeira foi em relação à terminologia, sendo, algumas, julgada como algo pejorativo (intersexo, pseudo-hermafroditismo, hermafroditismo), genitália ambígua, por sua vez, não se mostrou algo tão negativo, sendo dito um termo preciso e com limites claros.⁵ A segunda discussão relevante foi quanto ao momento cirúrgico adequado.⁵

É de grande valia compreender o desenvolvimento do trato reprodutivo masculino e feminino, que possui grande complexidade, ambos dependem tanto da ativação quanto da supressão de vários fatores em um padrão exato no espaço e no tempo.³ As gônadas bi potenciais adquirem características morfológicas masculinas ou femininas, fato esse, que ocorre por volta da sexta semana de desenvolvimento embrionário.³ A gônada se diferencia em testículos sob a influência do sexo, região determinante no cromossomo Y, o gene SRY, que codifica o fator determinante dos testículos.³ A produção de testosterona pelas células de *Leydig* preserva os ductos de *Wolff*, permitindo a descida dos testículos para o escroto.³ Enquanto a produção de hormônio mulleriano (AMH), pelas células de Sertoli causam regressão dos ductos.³

Diante de todos esses diferentes aspectos anatômicos, de desenvolvimento, psicológicos e sociais devem ser considerados desde o início a escolha de uma equipe multidisciplinar para atuarem em conjunto na tomada de decisão terapêutica de cada criança com suas devidas particularidades; a equipe tem variabilidade a depender de cada país.⁵ É imperativo, que, desde o início, ambos os pais estejam envolvidos em todas as discussões.⁵ Outro fator importante se trata do cuidado a como se direcionar a criança perante os pais, tendo grande cuidado para não atuar de forma indelicada.⁵

Além desses cuidados outro fato importante e muito discutido em inúmeros artigos científicos se trata do momento em se estabelecer a intervenção cirúrgica e/ou a necessidade dessa intervenção.^{5,6} Ativistas como *Zieselman* argumenta que, muitas vezes, essas cirurgias não são realmente necessárias por motivos médicos e têm apenas objetivos estéticos.⁶ Também afirmam que não há evidências suficientes de que, se não forem operadas quando crianças, pessoas intersexuais sofrerão problemas psicológicos no futuro.⁶ Portanto, somos confrontados com um paradoxo: estabelecer uma abordagem cautelosa e por que as operações não são realmente atrasadas? O objetivo do presente estudo é explorar esse paradoxo examinando as histórias de pais e profissionais que cuidam de crianças com DSD.⁷

OBJETIVO

Objetivo primário: Compreender a necessidade e o momento correto de realizar as retificações da DDS pensando principalmente nas consequências cirúrgicas e psicossociais gerado sobre os pais do paciente e a si próprio

Objetivos secundários:

- Entender a escolha da forma como se referir ao paciente com genitália DDS.
- Conhecer os principais cariótipos que determinam a genitália ambígua.
- Entender as técnicas cirúrgicas abordadas no indivíduo que possui genitália ambígua.
- Aprofundar no lado psicossocial da doença.
- Apresentar um olhar crítico nas decisões dos pais e dos especialistas.
- Avaliar como se fazer o diagnóstico precoce do indivíduo DDS.

REVISÃO TEÓRICA

Na investigação de genitália ambígua é de grande importância colher uma história obstétrica completa devem investigar qualquer exposição pré-natal a andrógenos e desreguladores endócrinos, como a fenitoína.³ A história ginecológica materna deve ser detalhada, pesquisando, oligomenorreia ou amenorreia que precede a concepção, o que pode sugerir hiperplasia adrenal congênita materna ou hiperandrogenemia subjacente. Uma história familiar completa deve investigar consanguinidade, infertili-

dade, aborto recorrente, mortes neonatais inexplicáveis e desenvolvimento puberal anormal em parentes próximos. 3

Embora a história possa ser útil, a predominância da avaliação reside no exame físico, avaliação laboratorial e avaliação radiológica. 3 O exame físico deve começar com uma avaliação de características dismórficas adicionais, incluindo anormalidades craniofaciais e cardíacas; atenção para avaliação da pressão arterial e da

hidratação no intuito de avaliar a presença de deficiência adrenal congênita, perdedora de sal. A escala de Prader pode ser usada para descrever a aparência geral da genitália externa. A avaliação laboratorial envolve uma combinação de testes genéticos, hormonais e eletrolíticos. 3 A tabela abaixo trata-se de como deve-se direcionar avaliação/investigação da genitália ambígua.

Tabela 1: Avaliação/investigação de genitais ambíguos

História	História obstétrica materna
História ginecológica materna	História de família
Exame físico	Sinais vitais
Características dismórficas	Genitália externa
Eletrólitos	a. Estrutura fálica (comprimento, largura)
Glicose	b. Pregas labioscrotais (fusão, agitação, hiperpigmentação)
17-OHP	c. Localização do meato uretral.
DHEAS	d. Localização das gônadas
Androtenediona	e. Relação AG
Testosterona	f. Seio urogenital
DHT	g. Escala de Prader
FSH	Avaliação laboratorial
LH	Cariótipo
AMH	Renina
Teste adicional (conforme necessário)	Eletrólitos na urina e creatinina
Aldosterona	Teste de estimulação ACTH
Proteína na urina: creatinina	Estudos de imagem
Teste de estimulação hCG	Ultrassom (abdômen, pelve, gônadas, adrenal)
	Genitograma

Fonte: Evaluation of ambiguous genitalia

O cariótipo e as causas de genitália ambígua devem ser entendidas para melhor compreender tal patologia. 3,4 Diante dos artigos revisados as variações que cada indivíduo pode apresentar

diante dessa doença, pode ser classificado em quatro grupos: deficiências enzimáticas, anor-

malidades no receptor androgênico, anormalidades no desenvolvimento da gônada e excesso de andrógenos maternos.^{3,4}

a) Deficiências enzimáticas: - de origem glandular (testículo e adrenal): como 46XY / 17 β -hidroxiestiróide-desidrogenase (17 β -HSD3) deficiência deficiência^{4,6}, XX / hiperplasia adrenal congênita (HAC) 46XY / deficiência StAR 46XY / β 46, XX / β desidrogenase hidroxisteróide (3 β -Deficiência HSD).⁴

-Origens periféricas: como deficiência de 46XY / 5-alfa redutase (5-AR2).⁴

b) Anormalidades no receptor de androgênio: como 46XY / Síndrome de Insensibilidade Andrógena Completa (CAIS) 46XY / Síndrome de Insensibilidade Andrógena Parcial (PAIS).⁴

c) Anormalidades no desenvolvimento da gônada: como 46, XX ou 46, XX / XY ou 46, XY / Ovo-testis (historicamente chamado hermafroditismo verdadeiro) 45X / 46 XY / disgenesia gonadal mista 46XY / disgenesia gonadal pura. 46XY / Hipoplasia de células de Leydig tipo 1 e 2 45X / síndrome de Turner 47XXY / Síndrome de Leydig tipo 1 e 2 45X / síndrome de Turner 47XXY / Síndrome de klinefelter.⁴

d) Excesso de andrógenos maternos (muito raro) :46XX / Virilizado por tumor materno 46XX / Virilizado por andrógenos exógenos.⁴

A avaliação genotípica comparativa a fenotípica pode se iniciar na vida intraútero, isso se deu com a crescente aceitação do teste pré-natal não invasivo (NIPT) entre gestantes de risco médio, a discordância entre genótipo e fenótipo

no útero é um momento potencial para o diagnóstico de genitais ambíguos.³ A NIPT com DNA fetal livre de células (cffDNA) pode ser realizada após 10 semanas de idade gestacional.³ O ultrassom após 12 semanas de idade gestacional pode demonstrar uma discrepância entre os cromossomos fetais e a aparência fenotípica da genitália externa, embora seja necessário observar a ambiguidade genital no ultrassom entre 13 e 15 semanas de gestação.³ Se a amostra fetal original for verificada, o cariótipo fetal deve ser confirmado com amniocentese.^{3,15} Por fim, deve se realizar o cariótipo pós-natal para confirmar o diagnóstico.^{3,15}

Outra forma de se fazer o diagnóstico é no período neonatal.³ A genitália ambígua pode apresentar uma série de achados, como micropênis, clitoromegalia com ou sem seio urogenital comum, genitália externa feminina com presença de massa labial ou inguinal, hipospádia com testículo não palpável e fusão labial posterior. A escala de Prader é um guia pictórico usado para descrever o grau de sub ou supervirilização da genitália externa. A razão anogenital é calculada medindo a distância entre o ânus e o quadrilátero posterior e dividindo esse número pela distância do ânus à base da estrutura fálica. Uma razão anogenital superior a 0,5 é sugestiva de virilização e merece avaliação adicional.³

Tabela 2: Diagnóstico diferencial de órgãos genitais ambíguos

Tabela 2: Diagnóstico diferencial de órgãos genitais ambíguos

Tabela 2: Diagnóstico diferencial de órgãos genitais ambíguos

46XX DDS	46XY DDS	DDS Cromossomos sexuais
CAH	Síndrome de insensibilidade	Síndrome de Turner (45, X)
DDS testicular	Deficiência de 5-alfa-redutase	variantes (47, XXY) e
Disgenesia gonadal	Síndrome persistente do ducto	mosaicismo
Deficiência de aromatase	Mulleriano	Disgenesia gonadal mista (45
Exposição ao androgênio	Falha das células de Leydig	, X/ 46, XY)
	Deficiência enzimática da	DDS quimérico (46, XX/ 46,
	biossíntese de testosterona	XY)
	CAH	
	Disgenesia gonadal completa	
	ou mista	
	Síndrome dos testículos em fuga	

Fonte: Evaluation of ambiguous genitalia-pagina

A abordagem de "gênero ideal" para o tratamento de crianças pequenas com DDS, desenvolvida e disseminada pelo Dr. John Money em meados do século 20, incluiu a suposição de que a anatomia genital da criança deveria corresponder ao seu gênero de criação para o desenvolvimento psicossocial ideal. 4 Todavia, mais recentemente, em resposta às controvérsias atuais em torno da genitoplastia precoce, alguns pais optaram por criar seus filhos afetados sem intervenção cirúrgica precoce. 4 São necessários estudos para determinar como essas crianças se desenvolvem ao longo da vida para testar se a concordância entre a aparência genital e o desenvolvimento de gênero é de fato necessária para uma saúde psicológica positiva.8

Dado que a genitoplastia geralmente ocorre para tipificar os órgãos genitais de uma criança, o impacto dessa cirurgia provavelmente é governado em parte por suas circunstâncias sociais. 8 Um estigma mais alto pode estar associado a piores resultados, enquanto a normalização e aceitação de anatomia genital diversa pode ser protetora.8 Os opositores podem achar que é inapropriado para um pai tentar determinar uma identidade de gênero, defendendo uma cirurgia irreversível de 'atribuição de gênero'

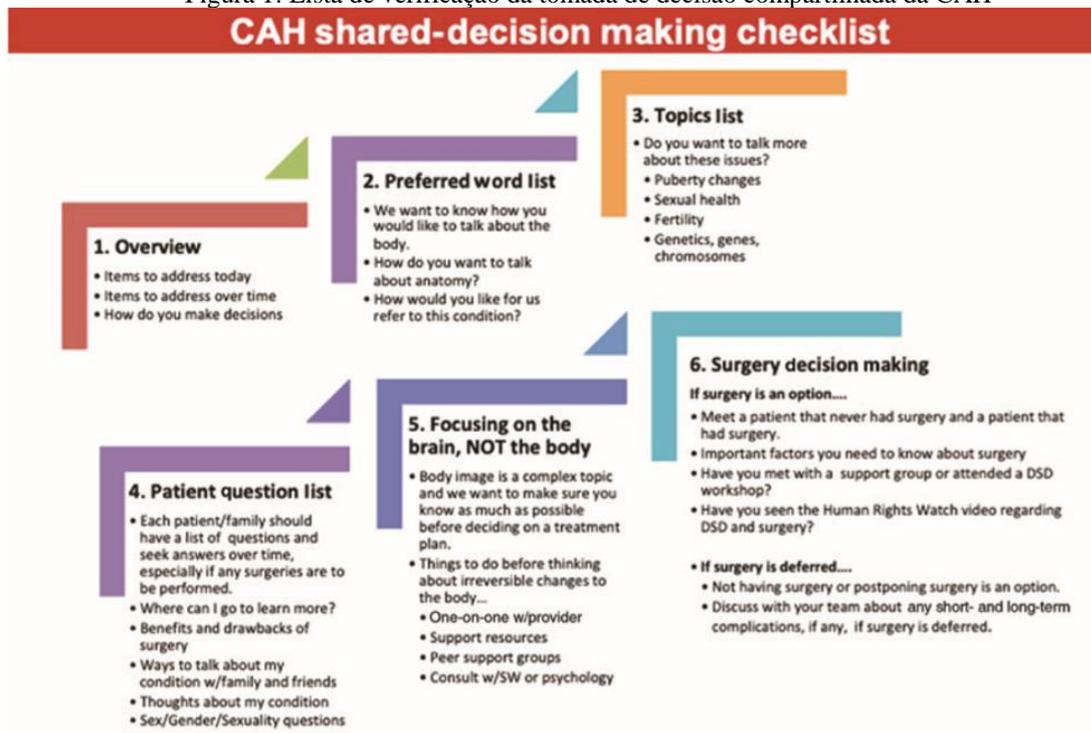
para seu bebê, antes que seus filhos possam expressar ou articular um gênero, porém dependendo da patologia de base, se pressupõe mais facilmente a tendência do gênero da criança, como acontece na Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC). 3,4,8 Para alguns esse risco é aceitável, enquanto outros podem ver essa taxa de incongruência de gênero 5-10% como uma preocupação em avançar com a cirurgia precoce.8 Além de benefícios questionáveis e dos riscos elevados, os procedimentos de genitoplastia são frequentemente considerados desnecessários no início da vida.6,8

Por fim, sabe-se que a decisão sobre a cirurgia de ambiguidade genital recaída sobre os pais é muito grande, todavia, cabe a uma equipe coletiva intervir e aconselhar. 5,9 Diante disso, um dos artigos utilizados para tal estudo realizou uma abordagem muito interessante a respeito da tomada de decisão compartilhada (SDM), determinando-a como um processo pelo qual paciente / familiares e prestadores de cuidados tomam decisões em conjunto com a saúde. 9 Nesse estudo foi formada uma equipe de distúrbios multidisciplinares do desenvolvimento sexual (DDS), que desenvolverem uma

ferramenta SDM para pais e pacientes com hiperplasia adrenal congênita (HAC) e atipia genital associada. Uma lista de verificação do SDM foi desenvolvida por uma equipe multidisciplinar com contribuições de médicos, coordenadores de clínicas, pacientes com HAC e

grupos de defesa de direitos humanos. 9 Formulando um cronograma de como tomar a decisão de forma multidisciplinar.

Figura 1: Lista de verificação da tomada de decisão compartilhada da CAH



Fonte:

Utilization of a shared decision-making tool in a female infant with congenital adrenal hyperplasia and genital ambiguity

A Parte 1 da lista de verificação inclui uma visão geral do diagnóstico e os objetivos da lista de verificação.⁹ A parte 2 inclui a verificação da nomenclatura preferida do paciente / família quando se trata de anatomia e descrição da condição subjacente.⁹ A Parte 3 inclui uma lista de tópicos para revisão em várias visitas e uma avaliação de quando e quanta discussão o paciente / família gostaria sobre o assunto.⁹ A Parte 4 inclui um questionário que um paciente / família deve fazer ao seu médico durante o atendimento contínuo, incluindo as consequências da interrupção da medicação, como monitorar a adequação do tratamento e as consequências do tratamento inadequado; também são fornecidas informações sobre grupos de apoio e advocacia. A parte 5 abrange uma discussão sobre imagem corporal e aborda a importância das interações

com profissionais de saúde mental com experiência em distúrbios do desenvolvimento sexual. A Parte 6 se concentra na cirurgia.⁹

MÉTODOS

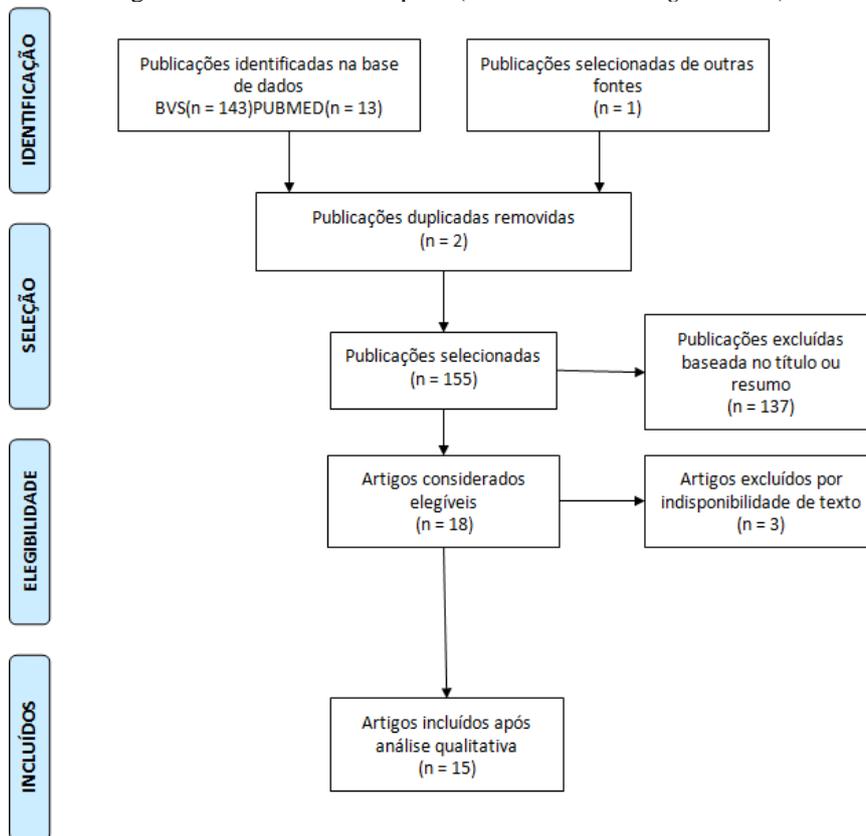
Estudo com abordagem quantitativa, com desenho de revisão bibliográfica. Onde primeiramente foi realizada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) com o intuito de se definir as palavras-chave para a busca dos artigos, chegando-se aos descritores: “*Ambiguous Genitalia*” and “*Sexual development disorders*” and “*Surgery*”. Após a definição dos descritores foi realizada pesquisa na plataforma do PUBMED encontrando 13 artigos, logo, foi selecionado o filtro dos últimos 5 anos, mostrando que nenhum dos artigos eram mais recentes. A segunda busca feita na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) contemplou os

descritores “Ambiguous Genitalia” and “Surgery”. Foram empregados os seguintes filtros para melhor direcionamento do tema em questão: (I) ter a presença dos descritores, (II) conter o assunto principal, (III) disponibilidade da versão completa do artigo, (IV) artigos publicados nos últimos 5 anos. Após estabelecidos os filtros foram encontrados 143 artigos e selecionados 18 artigos.

Os estudos selecionados foram lidos na íntegra a fim de serem extraídos conteúdos que respondessem ao objetivo proposto e embasassem a discussão. Foram seguidas então as seguintes etapas: na primeira fase realizou-se uma leitura exploratória (título mais resumo e introdução); na segunda fase realizou-se uma leitura eletiva escolhendo o material que atendia aos objetivos

propostos pela pesquisa; e na terceira fase realizou-se uma leitura analítica e interpretativa dos textos selecionados. Para que ao final chegasse a um resultado satisfatório para a redação desse trabalho. A partir da Estratégia PRISMA *Flow Diagram* para a pesquisa desta revisão um total de 156 estudos foram encontrados e destes, 139 estudos foram excluídos por serem duplicados, ou por não ser possível o acesso ao estudo completo, ou por apresentar no título ou resumo abordagem diferente do objetivo desta revisão, ou ate mesmo, por discutir sobre questões sem interesse para a revisão.

Figura 2: Protocolo de Pesquisa (PRISMA *Flow Diagram*2009):



Fonte: elaborado pelo autor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise quantitativa e qualitativa dos artigos encontrados por meio dos descritores “Ambiguous Genitalia” and “Surgery”. Observamos que a classificação padrão para in

divíduos com distúrbios da diferenciação sexual obedece a morfologia gonadal.² Um indivíduo DDS possui tecido ovariano e testicular.

Um ser 46XYDDS, possui testículos, mas a genitália externa e às vezes a interna assumem

aspectos fenotípicos femininos.² Já um indivíduo 46XXDDS possui ovários, mas o desenvolvimento genital apresenta características masculinas.²

Em 2005 foi proposto em Chicago EUA, a fim de minimizar os estigmas e desconforto dessa classificação novas terminologias, substituindo o termo intersexo por Anomalias da Diferenciação Sexual (ADS) ou Desordens da Diferenciação Sexual (DDS), pseudohermafroditismo masculino por 46 XY, ADS, pseudohermafroditismo feminino por 46 XX,ADS, e o hermafroditismo verdadeiro por ADS ovotesticular.⁵

Os homens incompletamente masculinizados possuem sexo genético masculino XY e testículos, mas a genitália externa possui graus de diferenciação de acordo com a alteração de base.^{2,3}

A DDS 46XY pode se estabelecer decorrente de alteração de algum desses fatores: Insensibilidade a andrógenos; Síntese anormal de andrógenos; Ausência ou deficiência do fator inibidor mulleriano (MIF):Deficiência da enzima 5 a redutase.^{2,3,4}

A síndrome de insensibilidade a andrógenos é influenciada por: concentração intracelular de andrógenos, afinidade dos mesmos aos receptores nucleares, capacidade de ligação do receptor, conteúdo de receptores no núcleo, concentração celular de enzimas relacionadas ao catabolismo e/ou síntese (5 a redutase, aromatase, 17 B hidroxisteróide desidrogenase), adequação do locus aceptor nuclear, adequação das moléculas regulatórias que controlam a leitura das mensagens androgênicas pela cromatina, processamento e tradução ao RNA, qualidade do produto genético proteico. A insensibilidade androgênica pode ser completa (feminilização testicular) ou incompleta.^{2,3,4}

Os andrógenos são fundamentais ao desenvolvimento sexual normal e as características masculinas só ocorrem se os mesmos estão disponíveis para atuar nos tecidos alvo de diferenciação.³ Os androgênios são responsáveis pelo desenvolvimento dos ductos de *Wolff*. Formação do epidídimo, canais deferentes, vesículas seminais, genitália externa masculina, incluindo o pênis e escroto. A produção, secreção de testosterona e a sua conversão em di-hidrotestosterona começa no primeiro trimestre, por volta de 7 a 8 semanas.³ A gonadotrofina humana coriônica placentária (hCG) medeia a

produção inicial de testosterona através das células de *Leydig*.³ Por volta da 16ª semana de gestação, o hCG placentário diminui seus níveis e a secreção de LH e fetal começa a controlar os andrógenos circulantes.^{2,3,4}

O fator inibidor mulleriano (MIF), e o fator like a insulina³ também são críticos ao desenvolvimento reprodutivo fetal. MIF é produzido pelas células de Sertoli dos testículos fetais e controla regressão dos ductos de Müller. Na ausência de MIF, desenvolve útero, trompas e parte superior da vagina. No entanto, na insensibilidade completa a andrógenos, o MIF é produzido normalmente pelos testículos, resultando em inibição de crescimento do útero e as trompas de Falópio. O fator *like* a insulina também produzido pelos testículos, controla a primeira fase de descida escrotal no período pós-natal, os andrógenos são MIF e produz útero e as trompas de Falópio.³ No sexo feminino os androgênios de origem suprarrenais e ovariana provoca o desenvolvimento de pelos pubianos e axilares e no sexo masculino, engrossamento da voz, aumento do falo, desenvolvimento de cabelo típico masculinizado.³

Embora reconhecida com advento das técnicas modernas, a insensibilidade completa a andrógenos foi relatada no século XIX que descreveu o fenótipo clínico da "feminização testicular" depois de analisar 82 casos, que incluiu um corpo feminino com o desenvolvimento púbico mínimo, mamas normais, pelos axilares, genitália externa dentro dos limites da normalidade, vagina tipicamente ausente ou rudimentar, útero ausente, presença de gônadas em grandes lábios, anel inguinal ou intra-abdominal.³

A mudança na nomenclatura de feminização testicular para insensibilidade completa a andrógenos foi motivado pela constatação de níveis urinários de 17-cetosteroides normais, um metabólito de androgênio, bem como pela ausência de resposta ao tratamento com metil testosterona, sugerindo resistência androgênica ao invés de deficiência.⁴

A prevalência estimada da insensibilidade completa a andrógenos é de um a cada 20.000 nascidos do sexo masculino e um 1 em 99.000 dos homens geneticamente alterados."^{2,4} Embora transmitida por um gene materno ligado ao X, especificamente localizado na parte proximal do braço longo desse cromossomo, até

30% dos casos são resultantes de mutações esporádicas" sendo assim não ocorre a indução androgênica dos dutos de *Wolff* e há atividade do MIF, prejudicando a formação da genitália interna.^{2,3,4} A vagina é curta terminando em fundo cego, não há útero e trompas. Um estudo "brasileiro propõe uma média de 2,5 a 3,0cm de comprimento vaginal". Essa síndrome é responsável por 10% dos casos de amenorreia.^{2,3,4} O diagnóstico requer cariótipo e exame de imagem, a ressonância magnética é o padrão ouro." O perfil hormonal é típico: LH alto, testosterona normal ou discretamente elevada, estradiol alto (para homens) e FSH normal para elevado. A forma completa indica que não há qualquer resposta androgênica, o sexo externo é feminino e essas crianças devem receber tratamento de mulheres. Os testículos podem estar presentes no canal inguinal.^{2,3} Os tumores gonadais são relativamente raros e a gonadectomia deve ser realizada entre 16/18 anos, após as modificações corporais da puberdade, a partir desse momento deve-se instituir a reposição hormonal feminina, associado a cálcio e vitamina D, quando necessário bifosfonados devem ser acrescentados devido à densidade óssea diminuída e para desenvolvimento de caracteres sexuais secundários femininos.⁴

A reposição hormonal feminina, associado ao cálcio e vitamina D, quando necessário bifosfonados deve ser acrescentado devido densidade óssea diminuída e para desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários femininos.^{2,3,4}

As outras formas de DDS 46 XY e diagnósticos diferenciais da insensibilidade androgênica completa englobam: Insensibilidade androgênica incompleta: a mesma está ligada a um traço recessivo relacionado ao cromossomo X, o quadro clínico varia desde casos de ausência completa de virilização a casos com fenótipo completamente masculinizados. Pode representar 40% dos casos de infertilidade.^{2,3,4} No entanto o defeito no receptor androgênico pode ser tão sutil que alguns dos homens afetados são férteis.² A determinação do sexo genético pode ser um problema nos casos em que há genitália ambígua relacionada com resposta parcial do receptor. A gonadectomia deve ser precoce caso determine o sexo feminino para evitar aparecimento de neoplasia.² O perfil endócrino é idêntico a forma completa.³ O uso de androgênios exógenos mostra-se ineficaz.³ De-

ficiência de 5 alfa redutase: essa enzima é responsável pela conversão de testosterona em dihidrotestosterona, hormônio que promove efetivamente a masculinização periférica; é uma forma familiar e se deve a um traço autossômico recessivo, caracteriza-se por hipospádias perineais graves e hipodesenvolvimento da vagina.³ A diferença da forma incompleta é que ocorre masculinização na puberdade dependendo do grau de deficiência da enzima, a função testicular é normal e há resposta a administração de andrógenos exógenos.^{3,4} Esses pacientes têm sido tratados como mulheres com clítoris hipertrofiado, no curso natural da doença. O diagnóstico pode ser feito pela relação elevada da testosterona pela dihidrotestosterona plasmática.⁴ O cariótipo é XY. Preconiza-se por um diagnóstico precoce a fim de criar esses indivíduos como do sexo masculino, pois sempre haverá algum grau de virilização. Na ausência de diagnóstico precoce a gonadectomia é indicada antes da puberdade para evitar transformação maligna e a masculinização.^{3,4}

Outras condições que podem levar a um desenvolvimento masculino alterado são: falhas na função testicular secretória. Como: Agenesia ou diferenciação anormal das células de *Leydig* levando a resposta diminuída a LH/HCG são considerados testículos resistentes a gonadotrofinas.⁴ Síndrome da hérnia uterina que pode ser causada pela falta de secreção do MIF pelas células de *Sertoli*, nessa condição estruturas mullerianas geralmente incluindo trompa, útero estão presentes em um saco hermitário inguinal.⁴

Séculos passados conceituava-se as DDS como "monstruosidades", revestida por mistérios e com forte teor mitológicos, associava a questões religiosas e filosóficas; progressivamente no século XIX esses indivíduos passaram a ser abordados como doentes, objetos de estudos científicos e suas patologias começaram a ser descritas e classificadas.^{5,8} No início do século XX, com o advento da anestesia, as cirurgias que eram realizadas em casos de absoluta inevitabilidade, tornaram-se um ato médico convencional.^{5,8} O momento para a cirurgia é a questão mais controversa sabendo que com base nos arts. 1º e 2º do Código de Ética Médica, o médico fica autorizado a praticar cirurgias corretivas com vistas a melhor definir o sexo do paciente.^{5,8} A cirurgia precoce proposta no passado, com a visão de trazer tudo "voltar à normalidade" em um estágio inicial de

desenvolvimento físico e emocional; atualmente é questionada a ponto de causar comprometimento na qualidade de vida do indivíduo se a mesma for empregada em momento inoportuno.⁸ A gravidade do defeito vaginal tem dirigido a escolha do procedimento.⁸

O objetivo da cirurgia é abrir a vagina inferior e o procedimento escolhido depende se a confluência entre uretra e vagina é alta ou baixa. Avaliação pré-operatória é essencial para determinar o tipo de vaginoplastia mais adequada para o paciente. Porém a cirurgia precoce não é a única opção, especialmente em pacientes com alta confluência do complexo vaginal.⁸ Em pacientes não operados na puberdade, pode ser observado um aumento do tamanho da vagina com descida da confluência do seio urogenital da vagina para o períneo.⁸

O alargamento natural da vagina presumivelmente ocorre no ambiente hormonal apropriado na puberdade.⁸ Os métodos de dilatação progressivas não operatórios incluem o qual propõe a criação de uma neovagina pela aplicação de pressão progressiva no períneo ou vagina em pacientes com agenesia vaginal, por 30 minutos a 2 horas por dia. Tem demonstrado ser uma técnica eficaz, embora o tratamento de dilatação possa levar vários meses para atingir o resultado final.⁸

Trata-se de moldes de inserção vaginal aumentando gradualmente de comprimento e largura para a ondulação vaginal, aplicando pressão local, e aumentando o espaço entre o recesso vesico-retal.⁸ Não exibindo riscos cirúrgicos e anestésicos. No entanto, geralmente é um exercício consumidor de tempo, tendo vários meses para atingir um comprimento e amplitude vaginal adequado.⁸ O sucesso está diretamente relacionado com a compreensão do paciente, e apoio psicológico apropriado é essencial.^{2,5,8} Modificaram essa técnica a partir dos motivos que levavam ao insucesso do método anterior, incluindo a falta de motivação do paciente, imaturidade emocional, necessidade de se agachar, uso da sua própria mão e dedo, e a incapacidade de realizar outras atividades produtivas durante as horas de pressão exigida.⁸ Os pacientes foram instruídos a se sentar em um assento de bicicleta com dilatadores especialmente concebidos para permitir a dilatação progressiva pelo peso do tronco do paciente.⁸

Embora muitas vezes oferecido como terapia de primeira linha, parece que o candidato

ideal para o método de dilatação deve ser altamente motivado, presente mais de 18 anos, seja emocionalmente maduro e deseje evitar a cirurgia. Talvez encontrassem aqui a resposta para nossa falha terapêutica, sabendo que muitas vezes o paciente envolvido não se adaptava ao método dilatador até o momento.⁸

A criação de neovagina no espaço retovesical com revestimento com diferentes tipos de tecidos é descrita por outras variáveis técnicas como a vaginoplastia de *McIndoe-Reed*, o procedimento *Davidov* inicialmente descrito como aberto, mas cada vez mais realizado por laparoscopia; a vulvovaginoplastia inicialmente em 1976, essa técnica caiu em desuso geral até serem modificadas em 2001; pela vaginoplastia intestinal, esse método por via laparoscópica está começando a ganhar popularidade, mas tem sido mais frequentemente feito através de uma laparotomia.⁷

O corpo além de sua dimensão biológica, é um corpo simbólico, no sentido de que a imagem que cada um tem de si é construída na relação com os adultos que ocupam a função de pais.^{2,5} Compete deste modo, ao adulto reconhecer a forma de comunicação da criança, sua demanda de amor e, não interpretar a sexualidade infantil com significados adultos.^{2,7,5,9}

A sexualidade infantil é reconhecida por Freud como estruturante, as teorias sexuais permitem que criança interprete o enigma da sua existência, construindo através de suas fantasias um lugar subjetivo que lhe permite participar do convívio parental.^{2,5,9,10} Assim sendo, o conhecimento que cada um tem de si é construída na relação com os adultos que ocupam a função de pais.^{3,10} Compete deste modo, ao adulto reconhecer a forma de comunicação da criança, sua demanda interpretar a sexualidade infantil com significados adultos.^{9,10}

A sexualidade infantil é reconhecida por Freud como estruturante, as teorias sexuais permitem que criança interprete o enigma da sua existência, construindo através de suas fantasias um lugar subjetivo que lhe permite participar do convívio parental.^{9,10} Assim sendo, o conhecimento da sexualidade infantil ampliada e extragenital permite o estabelecimento da relação com seus fundamentais, excluindo que a sexualidade é uma condição humana biológica, instintiva e natural.^{9,10} Segundo Freud, o desenvolvimento libidinal, oral, anal e fálica deve ser encarado não apenas como zonas erógenas do

corpo, mas como introdução ao psiquismo, a partir da relação com os pais. É preciso que a mãe faça a criança se reconhecer além de seu corpo biológico, orgânico como um indivíduo dotado de importância para o outro.^{10,11}

Na tentativa do melhor desenvolvimento da sexualidade e com objetivo de auxiliar o manejo clínico dos pacientes com DDS foram criadas duas teorias, que embora contrapostas estejam focalizadas na decisão de quando intervir para a mudança de sexo, sem que haja prejuízo na qualidade de vida.^{2,3,7,11}

Na Teoria da Neutralidade Psicosexual ao Nascimento, defende que uma criança criada sem ambiguidade em relação ao sexo designado, desenvolve sua identidade de gênero de forma relevante.^{7,8,11} Tal abordagem sugere que a designação sexual seja efetuada o mais rápido possível, preferencialmente antes dos 24 meses de idade, período no qual a identidade de gênero ainda seria inconstante e passível de alteração. Após esse período qualquer modificação poderia acarretar o surgimento de Desordem de Identidade de Gênero.^{11,12}

A Teoria da Tendência Interacionista após o nascimento, proposta por *Milton Diamond* julga uma predisposição ou tendência inata que favorece o desenvolvimento da sexualidade do indivíduo em sua interação com o mundo na formação da identidade. Supõe-se que os indivíduos não são psicosexualmente neutros ao nascimento.¹¹ Seus adeptos criticam a abordagem nos primeiros dois anos de vida e se preocupam com as repercussões clínicas da adoção de condutas baseadas na proposta de *Money*.^{11,12} Destaca-se a necessidade de adequar a informação ao momento do desenvolvimento da criança, defendem após a puberdade, visando a sua participação na tomada de decisão quanto ao tratamento. A redesignação sexual não deve estar apoiada apenas no prognóstico anatômico ou em adequado funcionamento sexual, mas sim, no desenvolvimento psicológico do indivíduo.^{11,12}

Contudo as DDS devem ser assistidas no aspecto psicológico desde o diagnóstico e ao longo do ciclo vital, abordando questões de acordo com a demanda e o desenvolvimento cronológico da criança. Esclarecendo indagações sobre possibilidade menstrual, fertilidade, de contraceptivos, orientação sexual e vida conjugal. Na puberdade deve-se ainda serem apre-

sentadas técnicas cirúrgicas caso haja insatisfação com a apresentação fenotípica.¹¹ Se a mudança de gênero for considerada *Diamond* sugere que o paciente simule viver por um tempo de acordo com o sexo almejado, na tentativa de possibilitar uma adaptação e construção progressiva de uma nova identidade de gênero e um novo papel social.^{11,12,13}

Outras partes interessadas no manejo de crianças com genitália ambígua, incluindo a Sociedade Norte-Americana de Ginecologistas Pediátricos e Adolescentes (NASPAG), as Sociedades de Urologia Pediátrica e a Sociedade Pediátrica Endócrina (PES) afirmam que quando a cirurgia pode ser atrasada com segurança, é ideal permitir que a criança afirme sua identidade sexual e participe ativamente do processo de consentimento para qualquer intervenção irreversível.¹³ Além disso, foi feito um esforço para preservar a fertilidade, quando possível é ideal permitir que a criança afirme sua identidade sexual e participe ativamente do processo de consentimento para qualquer procedimento irreversível.^{12,1}

O apoio psicológico deve ser extensivo a toda a família, inclusive na aceitação e enfrentamento da criança frente à sua condição, em relação aos pais, o apoio psicológico auxilia-os a solidificar o gênero designado de seus filhos, evitando que tenham uma percepção ambígua.^{5,14} É importante que os pais sejam consistentes com o sexo no qual a criança está sendo criada - menino ou menina - além de serem congruentes com a escolha de brinquedos, jogos, amizades e aspirações futuras.^{5,14} Nesse sentido se faz necessário que as informações lhes sejam transmitidas de maneira detalhada e adaptada a cada momento particular do ciclo de desenvolvimento individual e familiar.^{5,12}

Fatores psicológicos, biológicos, sociológicos e éticos são fundamentais diante da complexidade envolvida e apontam a necessidade de enfoques multidisciplinares, na tentativa de evitar posicionamentos rígidos que acabem por comprometer a qualidade de vida do indivíduo com a condição de DSD.^{2,3,5,7,8,11,12} No momento atual, radicalizar se torna um erro.^{5,13} O que se espera é a junção dos conhecimentos anteriores já amadurecidos, à adequação dos conhecimentos atualizados, de maneira contextualizada, personalizada, propiciando a estes pacientes, melhor qualidade de vida, ao invés de

encaixá-los a um modo de vida conveniente, técnico e ideológico.^{5,14}

Por fim outro importante estudo revisado, foi em relação ao exame de imagem ultrassonográfico.^{5,14} O advento da triagem de rotina de cfDNA fornece informações do genótipo sexual fetal que podem ser comparadas com o ultrassom da genitália externa, geralmente na varredura morfológica no segundo trimestre.¹⁵ A discordância sexual pode ser devida a várias causas, algumas das quais são facilmente diagnosticadas, enquanto outras são incapazes de serem diagnosticadas antes do nascimento.¹⁵ A inclusão de geneticistas e uma equipe de DDS ajudará no diagnóstico e no gerenciamento contínuo.^{5,15}

O diagnóstico pré-natal de discordância sexual é um fenômeno relativamente novo.¹⁵ Antes do teste de DNA sem células, o diagnóstico de um distúrbio de diferenciação sexual era acidental, seja através da identificação de genitais ambíguos no ultrassom de morfologia no meio do trimestre ou da descoberta de discordância genótipo-fenótipo.¹⁵ A detecção precoce da discordância sexual fenótipo-genótipo é importante, pois pode indicar uma condição genética, cromossômica ou bioquímica subjacente e também permite tratamento pós-natal com tempo crítico.¹⁵

CONCLUSÃO

Apesar dos Distúrbios da Diferenciação Sexual ser considerado, de uma maneira geral, incomum entre os quadros patológicos diversos, as informações podem ser agregadas a um corpo mais abrangente de conhecimento. Lembrando, até mesmo que se trata de uma questão muito além do espírito cirúrgico, abrangendo o mais primordial da vida do ser humano que se trata do seu reflexo como indivíduo e não da padronização social, que às vezes nesse estudo acarretou no indivíduo uma mutilação do seu sexo original e social. Logo, vejo o grande perigo do egocentrismo paternal e profissional quando transforma o protagonista da situação sua decisão e não do indivíduo indefeso que pode ter seu futuro todo contorcido devido a uma decisão nunca próxima da sua. Nesse sentido, o presente trabalho não se prendeu a indicar conclusões, e sim contribuir com reflexões no campo tanto teórico, como prático e do lado psicossocial de tal patologia.

REFERÊNCIAS

- 1- Perez MN, Delozier AM, Aston CE, et al. Predictors of Psychosocial Distress in Parents of Young Children with Disorders of Sex Development. *J Urol*. 2019. ANO; 202(5):1046-1051. (1046-51)
- 2- Szarras-Czapnik MS, Bajszczak K, Walczak-Jędrzejowska R, Marchlewska K, Slowikowska-Hilczer J, et al. The risk of mental disorders in patients with disorders/differences of sex differentiation/development (DSD) and Y chromosome. *Endokrynologia Polska*. 2020; 251: 92– 213
- 3-Stambough K, Magistrado L, Perez-Milicua G. Evaluation of ambiguous genitalia. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. (USAR A ABREVIATURA OFICIAL DA REVISTA) 2019 Oct 15;31(5):303-308. 2019; 31(5):303-8.
- 4- Acimi S. What term to choose: ambiguous genitalia or disorders of sex development (DSD)? *Front Pediatric*. 2019; 7(316): 1-3.
- 5- Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development e With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*. 2019; 33: 1-15.
- 6- BBC News - Brasil [homepage na internet]. Crianças intersexuais precisam ser operadas ainda bebês? A polêmica discussão nos EUA. 1 fev 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-51274707>. (Acesso em: 15/05/2020)
- 7- De Clercq E, Streuli J. Special Parents for "Special" Children? The Narratives of Health Care Providers and Parents of Intersex Children. *Narrat Inq Bioeth*. 2019; 9(2): 133-47.
- 8- Wisniewski AB, Tishelman AC. Psychological perspectives to early surgery in the management of disorders/differences of sex development. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 31(4): 570-574.
- 9- Chawla R, Weidler EM, Hernandez J, Grimbsy G, van Leeuwen K. Utilization of a shared decision-making tool in a female infant with congenital adrenal hyperplasia and genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019; 32(6): 643-646.
- 10- Project Muse [homepage na internet]. Special parents for "special" children? 2019. Disponível em: <https://muse.jhu.edu/article/731467>. (Acesso em: 28/05/2020)
- 11- Giudice MG, Del Vento F, Wyns C. Male

fertility preservation in DSD, XXY, pre-gonadotoxic treatments - Update, methods, ethical issues, current outcomes, future directions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019; 33(3): 101261.

12- Sani AM, Soh KL, Ismail IA, Arshad MM. Experiences of People Living with Disorders of Sex Development and Sex Re-assignment: Meta-ethnography of Qualitative Studies. *Exp Dis Sex Dev.* Incompleta

13- Carpinteiro M. Intersex Variações, Direitos

Humanos e Classificação Internacional de Doenças. *Direitos de saúde.* 2018 Dez; 20 (2): 205-214.

14- Tamar-Mattis S, Gamarel KE, Kantor A, Baratz A, Tamar-Mattis A, Operario D. Identifying and Counting Individuals with Differences of Sex Development Conditions in Population Health Research. *LGBT Health.* 2018; 5(5): 320-324.

15- Smet ME, Scott FP, McLennan AC. *Journals Prenatal Diagnosis. Discordant Fetal Sex on Nipt And Ultrasound.* 2020 Mar 03; Incompleta