



Características clínicas de pacientes com ambiguidade genital encaminhados sem definição do sexo social e suas relações com o sexo social adotado

Palavras-Chave: cariótipo; etiologia; sexo

Autores:

Henrique Couto dos Santos (bolsista PIBIC-CNPq) – Faculdade de Ciências Médicas (FCM) – UNICAMP
Prof. Dr. Gil Guerra-Júnior (orientador), Prof. Titular do Departamento de Pediatria – FCM – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Na maioria dos nascimentos, a definição do sexo social é realizada de maneira correta e sem qualquer dificuldade verificando apenas as características da genitália externa. Entretanto, nos casos de Distúrbio da Diferenciação do Sexo (DDS), a definição do sexo social somente pode ser alcançada se forem levados em conta outros dados [1].

Na realidade, a definição do sexo social 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). É imprescindível considerar 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. 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 (sexo social) desses indivíduos em um ou outro sexo [1-3].

Diante de um paciente com DDS, principalmente as crianças com ambiguidade genital, o objetivo principal é o diagnóstico preciso de sua etiologia. Esse diagnóstico permitirá a correta definição do sexo, a definição quanto à época e ao tipo de correção cirúrgica reconstrutiva da genitália externa, a previsão quanto ao desenvolvimento de caracteres sexuais secundários espontâneos, a necessidade de terapia hormonal de reposição, a estimativa do risco de malignização gonadal e da época adequada para a realização da gonadectomia (se necessária), e, ainda, quanto à possibilidade de fertilidade futura. Do diagnóstico etiológico depende, ainda, o aconselhamento genético da família, e do próprio indivíduo, nos casos em que a fertilidade é preservada [1-3].

Nos casos de DDS com ambiguidade genital, o diagnóstico incorreto pode gerar no futuro discordância entre o sexo social e psicológico do indivíduo. Portanto, a identificação de um caso de DDS inclui a pronta investigação, com avaliação ágil e rápida, com definição de um diagnóstico preciso,

minimizando os problemas psicológicos e sociais da família em relação à incerteza quanto ao sexo do seu (sua) filho (a) [1-3].

Alterações em qualquer fase do desenvolvimento embriológico podem culminar com ambiguidade genital de variados graus. Sendo assim, no Consenso de 2006 [1] e reforçado pela sua revisão de 2016 [2], a ambiguidade genital foi definida como a forma precoce de apresentação de DDS e que compreende os seguintes aspectos: ambiguidade genital óbvia; genitália aparentemente feminina com aumento do clitóris, fusão labial posterior ou massa em região inguinal/labial; genitália aparentemente masculina com criptorquidia bilateral, hipospádia proximal isolada ou hipospádia leve com criptorquidia; história familiar de DDS; ou discordância entre a aparência genital e o cariótipo pré-natal e/ou ultrassonografia gestacional.

No aspecto clínico dos DDS, em especial a ambiguidade genital, sempre teve a avaliação propedêutica como o primeiro grande desafio do seu manejo. Os primeiros esforços para normatizar essa abordagem começaram na década de 1950. Destaca-se, nesse sentido, a criação por Prader de uma escala para avaliação genital das meninas com Hiperplasia Adrenal Congênita [4] e, somente em 2000, Ahmed e cols criaram a Escala de Masculinização Externa (EMS) cujo foco, ao contrário de Prader, eram os meninos com DDS, mas que tornava a avaliação genital mais abrangente, objetiva e completa [5].

As publicações na literatura têm tentado mostrar a mudança da definição do sexo social ao longo do tempo e de acordo com a etiologia de DDS [6,7], no entanto, não encontramos nenhuma que avaliasse as características clínicas e laboratoriais de crianças com ambiguidade genital sem registro social e as relações destas características com o sexo social adotado num único serviço de atendimento de casos de DDS.

OBJETIVOS:

Neste sentido, a partir de uma experiência uniforme e casuística ampla, o objetivo do presente projeto foi verificar, entre os pacientes com ambiguidade genital e sem registro social atendidos no Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) de junho de 1988 a dezembro de 2018, as relações das características clínicas e laboratoriais destas crianças com o sexo social adotado.

CASUÍSTICA E MÉTODOS:

A casuística foi composta por todos os casos de DDS que procuraram o GIEDDS – UNICAMP de junho de 1988 a dezembro de 2018 por terem ambiguidade genital [1,2] e que já têm diagnóstico etiológico confirmado [1,2] e que na primeira consulta ainda não tinham a definição do sexo social.

Os dados foram obtidos a partir de levantamento dos prontuários do Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP. Os seguintes dados foram coletados:

- ano de nascimento (agrupados em ≤ 1999 , 2000 a 2006 e > 2006), ano da primeira consulta (agrupados em ≤ 1999 , 2000 a 2006 e > 2006), idade na primeira consulta (agrupados em 0 a 1 mês e 2 a 12 meses), gravidade da ambiguidade genital por Prader [4] (agrupados em 1 a 2, 3 e 4 a 5), presença de gônada(s) palpável(eis) (agrupados em sim e não), presença de útero na ultrassonografia (agrupados em sim e não), cariótipo (agrupados em anomalia de cromossomos sexuais, 46,XY e 46,XX), diagnóstico etiológico confirmado (agrupados em distúrbio da determinação gonadal, 46,XY testicular e 46,XX ovariano).

Para este estudo não houve critério de exclusão, exceto quando o prontuário não foi localizado ou quando as informações necessárias estivessem incompletas, sendo solicitada e aprovada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) – UNICAMP, por ser apenas um estudo de revisão de prontuários (CAAE: 97392018.0.0000.5404). Por se tratar de estudo retrospectivo com levantamento apenas dos dados já existentes nos prontuários dos pacientes, não implicou em nenhum risco aos mesmos. Os pesquisadores garantiram que a identidade (nome) dos pacientes não seria divulgada em nenhum momento da pesquisa.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, Inc., Chicago, IL, USA) versão 20.0. Os dados foram apresentados em tabelas. A análise inicial foi feita da variável dependente (sexo final) em relação às independentes (grupo ano de nascimento, grupo ano da consulta, grupo idade, grupo Prader, presença de útero na ultrassonografia, grupo cariótipo, grupo diagnóstico final) pelo teste qui-quadrado, com nível de significância menor que 0,05. Os valores de *Odds Ratio* ajustados foram estimados por regressão logística multivariada, método *Forward Stepwise (Wald)* com probabilidade de inclusão de 0,05 e de exclusão de 0,10.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Foram incluídos 133 casos, dos quais 74 tiveram o sexo definido como masculino e 59 como feminino. Não houve exclusão ou não inclusão de nenhum caso. Nenhum dado estava indisponível nos prontuários. A Tabela 1 mostra a associação das variáveis independentes analisadas em relação ao sexo social definido.

Tabela 1: Associação entre o sexo social definido de 133 casos de ambiguidade genital com variáveis clínicas e laboratoriais.

		Sexo Social		GL	χ^2	p
		Masculino	Feminino			
Grupo Ano de Nascimento	≤ 1999	26	26	2	1,325	0,516
	2000 a 2006	20	12			
	> 2006	28	21			
Grupo Ano da Consulta	≤ 1999	26	26	2	1,420	0,492
	2000 a 2006	19	11			
	> 2006	29	22			
Grupo Idade na 1ª Consulta	0 a 1 mês	47	28	1	8,338	0,006
	2 a 12 meses	49	9			
Grupo Prader	1 a 2	2	18	2	21,809	0,0001
	3	32	24			
	4 a 5	40	17			
Gônada(s) Palpável (eis)	Sim	69	15	1	59,190	0,0001
	Não	6	43			
Presença de Útero	Sim	15	52	1	60,480	0,0001
	Não	59	7			
Grupo Cariótipo	ACS	6	8	2	86,195	0,0001
	46,XY	67	8			
	46,XX	1	43			
Grupo Diagnóstico	DDG	21	11	2	78,701	0,0001
	46,XY testicular	54	6			
	46,XX ovariano	0	41			

ACS = Anomalia de Cromossomos Sexuais; DDG = Distúrbio da Determinação Gonadal;

GL = Graus de Liberdade; χ^2 = qui-quadrado

Não houve associação entre ano de nascimento e ano da primeira consulta com a definição do sexo social, mas houve associação da idade na primeira consulta, grau da ambiguidade genital por Prader,

presença de gônada(s) palpável(eis), presença de útero na ultrassonografia, cariótipo e diagnóstico com a definição do sexo social (Tabela 1).

Para análise multivariada por regressão logística, foram desenvolvidos três modelos levando-se em consideração o sexo masculino (Tabela 2)

Tabela 2: Modelos propostos a partir de análise multivariada por regressão logística para definição do sexo masculino de 133 casos de ambiguidade genital de acordo com variáveis clínicas e laboratoriais.

Modelo 1: apenas avaliação clínica				
		p	OR	IC95%
Gônada(s) palpável(eis)	Sim	0,001	25,70	9,01 – 73,32
	Não	-	1,00	
Grupo Prader	4 a 5	0,015	9,66	1,54 – 60,56
	3	0,041	6,68	1,08 – 41,39
	1 a 2	-	1,00	
Modelo 2: avaliação clínica com ultrassonografia				
Gônada(s) palpável(eis)	Sim	0,001	14,19	3,85 – 52,36
	Não	-	1,00	
Grupo Prader	4 a 5	0,002	39,15	3,70 – 413,75
	3	0,007	23,59	2,39 – 232,57
	1 a 2	-	-	
Presença de Útero	Não	0,001	24,95	6,64 – 93,80
	Sim	-	-	
Modelo 2: avaliação clínica com ultrassonografia e cariótipo				
Gônada(s) palpável(eis)	Sim	0,966	-	-
	Não	-	-	-
Grupo Prader	4 a 5	0,007	28,14	2,50 – 316,78
	3	0,009	25,17	2,24 – 282,43
	1 a 2	-	1,00	-
Presença de Útero	Não	0,014	8,22	1,53 – 44,29
	Sim	-	1,00	-
Grupo Cariótipo	46,XY	0,001	123,80	12,39 – 1237,44
	ACS	0,006	26,11	2,49 – 273,33
	46,XX	-	-	-

ACS = Anomalia de Cromossomos Sexuais; OR = *Odds Ratio*; IC = Intervalo de Confiança

No modelo 1 (de avaliação apenas clínica), a chance de uma criança com ambiguidade genital ter tido o sexo masculino (ao invés do feminino) como sexo social definido foi 25,7 vezes maior quando pelo menos uma das gônadas era palpável, e 9,66 vezes maior se a gravidade da ambiguidade genital era do grupo 4 ou 5 de Prader e 6,68 vezes maior se era do grupo 3 de Prader.

No modelo 2 (de avaliação clínica associada a ultrassonografia), a chance de uma criança com ambiguidade genital ter tido o sexo masculino (ao invés do feminino) como sexo social definido foi 14,9 vezes maior quando pelo menos uma das gônadas era palpável, 39,15 vezes maior se a gravidade da ambiguidade genital era do grupo 4 ou 5 de Prader, 23,59 vezes maior se era do grupo 3 de Prader, e 24,95 vezes maior se não tivesse útero na ultrassonografia.

No modelo 3 (de avaliação clínica associada a ultrassonografia e ao cariótipo), a chance de uma criança com ambiguidade genital ter tido o sexo masculino (ao invés do feminino) como sexo social definido foi 28,14 vezes maior se a gravidade da ambiguidade genital era do grupo 4 ou 5 de Prader, 25,17 vezes maior se era do grupo 3 de Prader, 8,22 vezes maior se não tivesse útero na ultrassonografia, 123,80

vezes maior se cariótipo fosse 46,XY, e 26,11 se fosse anomalia de cromossomos sexuais. Neste modelo, a variável gônada(s) palpável(eis) não foi preditora da definição do sexo masculino.

CONCLUSÕES:

Dados clínicos e laboratoriais simples estiveram associados fortemente à definição do sexo social de crianças com ambiguidade genital sem sexo definido na primeira avaliação.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006; 118(2):e488-500
- [2] Lee PA, Nordenström A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global Disorders of Sex Development update since 2006: Perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(3):158-80.
- [3] Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G. Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo. Rubio: Rio de Janeiro, 2010.
- [4] Prader A. Der genitalbefund beim pseudohermaproditus feminus des kongenitalen adrenogenitalen syndromes. *Helv Paediatr Acta*. 9:231-48, 1954.
- [5] Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int*. 85(1):120-4, 2000.
- [6] Cox K, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Alkhawari M, et al. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):E348-55.
- [7] Kolesinska Z, Ahmed SF, Niedziela M, Bryce J, Molinska-Glura M, Rodie M, et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development. *Pediatrics*. 2014;134(3):e710-5.
- [8] Supremo Tribunal Federal - Medida Cautelar da Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental (ADPF 0038270-72.2021.1.00.0000 DF 0038270-72.2021.1.00.0000) de 30/06/2021.
- [9] Nota Técnica nº 195/2021-CGIAE/DASNT/SVS/MS de 21/09/2021.
- [10] Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 75(1):12-26, 2011.
- [11] Spinola-Castro AM. Importance of ethical and psychological features in the intersex management. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 49(1):46-59, 2005.
- [12] Bullough VL. The contributions of John Money: a personal view. *J Sex Res*. 40(3):230-6, 2003.
- [13] Haller KB. When John became Joan. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 27(1):11, 1998.
- [14] Kuhnle U, Krahl W. The impact of culture on sex assignment and gender development in intersex patients. *Perspect Biol Med*. 2002;45:85-103.
- [15] Daminani D, Guerra-Junior G. As novas definições e classificações dos estados intersexuais: o que o consenso de Chicago contribui para o estado da arte? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51(6):1013-7.
- [16] Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. O pediatra frente a uma criança com ambiguidade genital. *J Pediatr (rio J)*. 2007;83(Supl 5):S184-9