



23

DIFERENCIAÇÃO SEXUAL ANORMAL: “ESTADOS INTERSEXUAIS”

ALBANY BRAZ

Capítulo 23

DIFERENCIAÇÃO SEXUAL ANORMAL: “ESTADOS INTERSEXUAIS”

ALBANY BRAZ

INTRODUÇÃO

O recém-nascido (RN) com genitália ambígua (GA) constitui uma emergência médica ou mesmo clínico-psicológica, que deve ter diagnóstico rápido e preciso. Caso contrário, poderão ocorrer consequências graves, de imediato e no futuro, tanto na esfera individual como na familiar.

A genitália ambígua (Figura 23.1) é resultado de uma alteração durante o desenvolvimento embrionário-fetal e pode ser caracterizada por erros de embriogênese, anormalidades de cromossomos ou erros bioquímicos, ocorrendo aproximadamente numa proporção de 1:10.000 nascimentos. Por ocasião do nascimento, a genitália está incompleta ou ambígua, caracterizada pela presença de componentes masculinos e femininos, resultando numa posição intermediária (intersexuada) entre os dois sexos.

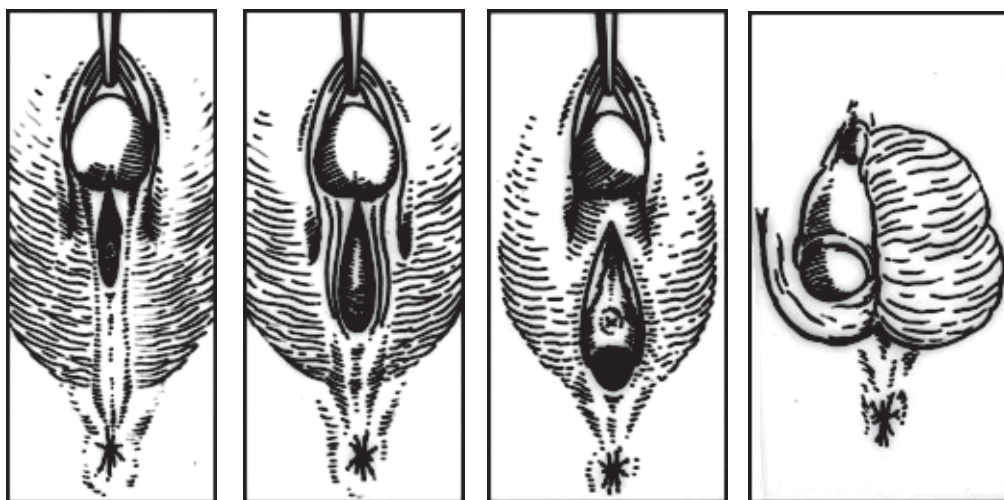


FIGURA 23.1: Desenhos da expressividade clínica variada dos diferentes estágios dos estados inter-sexuais onde observa-se fusões lábio-escrotais variadas com pertuito do seio urogenital e situação de assimetria.

A determinação e diferenciação sexual é um processo seqüencial que envolve, no mínimo, quatro estágios:

1. *Sexo genético* é determinado na fertilização (genótipo).
2. *Sexo gonadal* é determinado pelo sexo genético (ovário ou testículo); este processo é regulado por 30 genes específicos, localizados nos cromossomos sexuais e autossomos.

3. *Sexo fenotípico* é determinado pelo sexo gonadal, diferenciando as genitálias interna e externa, em feminina e masculina.
4. *Sexo psicológico* é adquirido depois do nascimento, através do desenvolvimento social da personalidade, conjuntamente com influências hormonais pré-natais e identificação sexual pós-natal.

O processo de desenvolvimento do *sexo feminino* é autônomo e passivo, isto é, não requer a presença de gônadas nem de hormônio algum. Por volta da nona semana de vida embrionária, devido à ausência do hormônio ou fator ou substância inibidora Mülleriana (SIM) - *Müller inhibiting substance* (MIS), os ductos de Müller se desenvolvem e apresentam como resultado final as trompas de Falópio, o útero, a cérvix e o terço superior (proximal) da vagina e há, automaticamente, regressão dos ductos de Wolff. A formação da genitália externa ocorre como consequência da falta de estímulo hormonal, isto é, o tubérculo genital forma o clitóris, as pregas genitais (urogenitais) se convertem em pequenos lábios, as eminências ou tumefações genitais (pregas lábio-escrotais) se transformam em grandes lábios e o sulco urogenital permanece aberto e forma o vestíbulo da vulva e terço inferior (distal) da vagina.

No *sexo masculino*, o processo de desenvolvimento que se inicia por volta da sétima semana de vida intra-uterina depende, inicialmente, do antígeno H-Y (antígeno de histocompatibilidade Y, que é uma proteína de superfície celular produzida pelas células de Sertoli, contendo 162 aminoácidos e com peso molecular entre 16.500 e 18.000) ou do fator ou gene de diferenciação testicular, conhecido também como gene SRY (**S**ex-determining **R**egion of the **Y**), para diferenciar a gônada primitiva em testículo; secundado por um hormônio placentário, denominado de gonadotrofina coriônica, para realizar a síntese da testosterona (**T**) e estimular a migração destes testículos aos escrotos e posteriormente de três outros hormônios testiculares com ações sobre o desenvolvimento das genitálias interna e externa:

1. A MIS ou SIM (glicoproteína de peso molecular 124.000, produzida pelas células de Sertoli) é responsável pela regressão dos referidos ductos Müllerianos (paramesonéfricos).
2. A testosterona, produzida pelas células de Leydig, é responsável pela diferenciação dos ductos de Wolff (mesonéfricos) em epidídimos, ductos deferentes, vesículas seminais e ductos ejaculatórios.
3. A diidrotestosterona (DHT), resultante da redução periférica da testosterona pela 5 α -redutase, que se liga a um receptor citoplasmático nas células-alvo da genitália externa, promovendo a virilização e, conseqüentemente, a transformação do tubérculo genital em glândula do pênis, do *sinus* urogenital (SUG) em próstata e uretra prostática, das pregas urogenitais ou genitais em uretra e corpo do pênis e as tumefações ou eminências urogenitais em escrotos.

CLASSIFICAÇÃO

Devido à evolução, nestas duas últimas décadas, no campo da genética, da bioquímica e da embriologia experimental foram descritos novos tipos de

estados intersexuais. Assim, várias classificações vêm sendo propostas, que utilizamos com modificações da classificação de Braz (1998) Quadro 23.1.

Quadro 23.1:
CLASSIFICAÇÃO DAS ANORMALIDADES DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

DISGENESIA GONADAL (erros no sexo gonadal)

1. Aneuploidias: Síndrome de Turner (ST) e síndrome de Klinefelter (SK).
2. Disgenesia gonadal pura (DGP) com cariótipo 46,XX ou 46,XY (síndrome de Swyer: nesta última se inclui a síndrome da agenesia testicular, familiar ou esporádica, com antígeno H-Y negativo).
3. Disgenesia gonadal unilateral ou assimétrica ou mista (DGM).
4. Hermafroditismo verdadeiro (HV).
5. Síndrome do sexo reverso (SSR) ou Homem XX.

PSEUDO-HERMAFRODITISMO FEMININO (PHF)

1. *ADRENAL* (defeito da síntese do cortisol, causando hiperplasia congênita da adrenal - HCA)
 - a) Deficiência da 21-hidroxilase (forma pura ou completa);
 - b) Deficiência da 21-hidroxilase com perda de sal (forma incompleta);
 - c) Deficiência da 11-β-hidroxilase (forma hipertensiva arterial – devido ao acúmulo do composto S ou da 11-deoxicorticosterona);
 - d) Deficiência da 3-β-ol-hidroxiesteróide deidrogenase (forma com insuficiência adrenal).
2. *NÃO ADRENAL*
 - a) Hormonal: devido à produção de hormônios através de tumores materno (ovariano ou adrenal) ou iatrogênico, que é decorrente da ingestão materna de hormônio sintético;
 - b) Idiopático (etiologia desconhecida);
 - c) Outros distúrbios masculinizantes não induzidos por hormônios e associados a malformações urinárias

PSEUDO-HERMAFRODITISMO MASCULINO (PHM)

1. *Defeitos na ação periférica da testosterona*
 - a) Forma completa – resistência ou insensibilidade periférica total à testosterona (antiga síndrome de Morris);
 - b) Forma incompleta e suas variantes:
 - Tipo I - resistência ou insensibilidade periférica parcial a testosterona (antigas síndromes de Lubs, Gylbert-Dreyfus, Reifenstein e Rosewater);
 - Tipo II - diminuição na síntese da diidrotestosterona (deficiência da 5-α-redutase).
2. *Erros inatos da biossíntese da testosterona* (Deficiências da 3-β-hidroxiesteróide deidrogenase; 17-hidroxiesteróide deidrogenase; 17-α-hidroxilase; colesterol desmolase; 17,20-desmolase).
3. *Alteração na síntese ou na secreção ou da resposta ao fator ou substância inibidora dos ductos Müllerianos* (síndrome da persistência dos ductos Müllerianos ou hérnia útero-inguinal - HUI).
4. *Síndrome da regressão testicular* (SRT)
 - a) Precoce (forma pura);
 - b) Tardia (Anorquia congênita bilateral).
5. *Síndrome dos testículos disgenéticos, displásticos ou rudimentares.*
6. *Agenesia ou hipogenesia (displasia) das células de Leydig.*
7. *Idiopático:* sem causa aparente, em pacientes com criptorquia uni ou bilateral, hipospádia e uretra contendo vagina em fundo cego, ou melhor, remanescente Mülleriano ou utrículo prostático persistente.
8. *Ingestão materna de progestágenos ou estrógenos-* devido à interferência transplacentária.

FORMAS NÃO CLASSIFICADAS

1. *SEXO MASCULINO*
 - a) Genitália ambígua associada com anomalias múltiplas: síndromes malformativas (síndrome de Aarskog, síndrome de Optiz etc.);
 - b) Agenesia de pênis (afalia) associado a anomalia ano-retal (AAR);
 - c) Transposição penescrotal (TPE), com ou sem remanescentes Müllerianos e (ou) AAR;
 - d) Micropênis;
 - e) Epispádias e hipospádias?;
 - f) Pênis bifendido ou duplo que pode estar associado a extrofia de bexiga ou de cloaca;
 - g) Outras síndromes de causas gênicas ou de cromossomos, ver Quadro 2.
2. *SEXO FEMININO*
Defeito hereditário dos ductos de Müller ou agenesia vaginal: síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

DIAGNÓSTICO

A avaliação do RN com genitália ambígua constitui uma emergência, devendo seu diagnóstico, portanto, ser feito nas primeiras horas de vida; do contrário, poderá até levar ao êxito letal (HCA com perda de sal). De início, deverão ser feitos uma anamnese e um exame físico detalhado. A anamnese deve ser dirigida para obtenção dos seguintes dados (Quadro 23.2):

- a) Ingestão de medicamentos pela mãe durante a gravidez, no intuito de saber se houve ingestão de testosterona, progestágenos ou estrógenos (por exemplo, orexígenos, anabolizantes, anticoncepcionais, medicamentos para atraso menstrual, abortivo ou antiabortivo, principalmente no período entre a 8ª e 14ª semana de gestação);
- b) História de tumor adrenal ou ovariano na genitora;
- c) Ocorrência de abortos ou de óbito, em partos prévios, nas primeiras semanas de vida, fato que se verifica nos portadores de HCA com perda de sal;

História familiar materna, inquirindo sobre parentes (do pai e da mãe do RN), consangüinidade, esterilidade, amenorréia ou presença de hérnia, contendo gônada anormal no sexo feminino, uma vez que certas síndromes são autossômicas recessivas (Quadro 23.3).

ESTADOS INTERSEXUAIS		FORMAS NÃO CLASSIFICADAS	
CAUSAS GÊNICAS		CAUSAS CROMOSSÔMICAS	
I- SEQÜÊNCIA DE ANIRIDIA COM TUMOR DE WILMS II- SÍNDROME DE: 1. Criptoftalmia 2. Dubowitz 3. Johnson-Bizzard 4. Opitz 5. Opitz-Frias 6. Rieger 7. Roberts 8. Robinow 9. Smith-Lemli-Opitz		I- SÍNDROME DE TRIPLOIDIAS II- SÍNDROMES DAS TRISSOMIAS DOS CROMOSSOMOS: 1. do 4p 2. do 9p 3. do 10q 4. do 9 (mosaico) 5. do 18 III- SÍNDROME DOS CROMOSSOMOS: 1. do 4p- 2. do 9p- 3. do 18p- 4. do 13q- 5. do 47,XYX 6. do 49,XXXXY	

Quadro 23.3:**PROTOCOLO-HOSPITAL INFANTIL DARCY VARGAS (HIDV).(NASC= NASCIMENTO)**

NOME:				REGISTRO:	
NATURAL:	DATA NASC.: ____/____/____	RAÇA:	SEXO:	1ª CONSULTA: ____/____/____	
ENDEREÇO:				TELEFONE:	
DIAGNÓSTICOS:					
ANTECEDENTES GESTACIONAIS:					
ANTECEDENTES FAMILIARES:					
CONSANGUINIDADE: SIM () NÃO ()		GENITÁLIA: SIMÉTRICA () ASSIMÉTRICA ()			
PREGAS LÁBIO-ESCROTAIS - FENDIDA: SIM () NÃO ()				MASCULINA () FEMININA ()	
PÊLOS: AUSENTES () PRESENTES ()		LOCALIZAÇÕES: PUBE () FACE () AXILAS ()			
FALUS: ()	COMPRIMENTO: cm	LARGURA: cm	ÍNDICE: cm ²		
MEATO URETRAL (POSIÇÕES): FALUS ()		PENESCROTAL ()		ESCROTAL () PERINEAL ()	
GÔNADAS: DIREITA	LOCALIZAÇÃO:			DIÂMETROS: cm X cm	
ESQUERDA	LOCALIZAÇÃO:			DIÂMETROS: cm X cm	
TOQUE RETAL (ÚTERO PALPÁVEL): SIM () NÃO ()			ESTRINIZAÇÃO SIM () NÃO ()		
CROMATINA: POSITIVA () NEGATIVA ()		CARIÓTIPO:		H-Y ou SRY ()	
ECOGRAFIA:		GENITOGRAFIA:			
UROGRAFIA:		URETROCISTOGRAFIA:			
LAPAROSCOPIA:		URETROCISTOSCOPIA:			
IDADA ÓSSEA: anos	PESO: g	ESTATURA: m	ENVERGADURA: cm		
17-α-OH-PROGESTERONA: µg/ml		SÓDIO: meq/l		POTÁSSIO: meq/l	
ANOMALIAS ASSOCIADAS:					
LAPAROTOMIA (BIOPSIA/RESULTADOS):					
HEREDOGRAMA:					
Obs. Quando houver falta do antígeno H-Y ou do gene SRY, todo diagrama a direita da linha vertical pontilhada não considerar para roteiro diagnóstico. Também no diagrama abaixo da linha horizontal interrompida a conduta é opcional, considerá-lo quando houver dúvida de diagnóstico.					

O exame físico da genitália externa é o que desperta atenção. Durante o exame se nota um falo em geral hipoplástico com hipospadia (o pênis tem apenas um frênulo na superfície ventral medial) ou micropênis (o meato da uretra está situado no ápice da glândula e as gônadas são palpáveis) ou uma clitoromegalia (o clitóris tem, na superfície ventral, duas pregas que descem lateralmente à linha mediana). As pregas lábio-escrotales podem ser simétricas ou assimétricas, com maior ou menor grau de enrugamento, fundidas na linha mediana ou bifendidas, tendo um ou dois orifícios para a genitália. Quando da presença de apenas um orifício genital, deve-se assinalar a sua correta posição: peniana, peniano-escrotal, escrotal ou perineal. Orifício único pode representar o meato da uretra ou abertura do *sinus* urogenital e seu diâmetro será tanto maior quanto mais posterior for sua localização (Figura 23.2).



FIGURA 23.2: Exame da genitália ambígua: apresenta orifício perineal único, clitoromegalia (falo encurvado e com duas pregas laterais na superfície ventral). Notar a assimetria e uma gônada na prega lábio-escrotal.

Pela inspeção e palpação das pregas lábio-escrotais e regiões inguinais, procura-se verificar a presença de gônadas. Quando presentes (geralmente é testículo), anotar a consistência, tamanho, forma, mobilidade, número e localização. A ausência (gônadas impalpáveis) é interpretada como de localização intra-abdominal e, neste caso, se a genitália for masculinizada ou masculina (fenótipo masculino externo), deve ser diagnosticado como estado intersexual, o mesmo ocorrendo quando se palpa(m) gônada(s) nas regiões inguinais ou lábio-escrotais numa genitália feminina (fenótipo feminino externo). Para reforçar estas premissas, podemos mentalizar que toda gônada intraperitoneal, até que se prove o contrário, é ovário; a recíproca também é verdadeira, isto é, toda gônada palpável, até que se prove o contrário, é testículo (Figura 23.2).

O falo será examinado quanto: a) à implantação alta (pubiana) ou baixa (entre as pregas lábio-escrotais, nestas com frequência alojam gônadas) (Figura 23.3); b) ao grau de curvatura ventral, aspecto trófico da glândula e formato do prepúcio; c) ao índice clitoriano ou fálico, obtido pela medida em centímetros do comprimento e largura. O índice é resultante do produto destas duas medidas e deverá ser igual a 6cm^2 (o pênis normal no RN deve medir mais que 2,5cm e o clítoris até 1cm de comprimento).



FIGURA 23.3: Inspeção da genitália externa: falo hipodesevolvido com implantação baixa e localizado entre as pregas lábio-escrotais contendo gônadas.

A avaliação da genitália interna será feita pelo toque retal bimanual, sentindo-se a dimensão, a localização, a consistência e o número de gônadas. É o exame mais simples e precoce para descobrir tumor gonadal e determinar também a presença e tamanho do cérvix (útero), em geral, bem desenvolvido no RN. A compressão do útero de encontro ao pube, ao toque bimanual no RN, promove a eliminação de uma secreção branca-amarelada pelo orifício genital (ação dos estrógenos maternos intra-útero sobre o feto, estrinização materno-fetal), sinal de presença da cérvix (fenótipo feminino interno).

O primeiro exame complementar é a determinação da cromatina sexual, ou melhor, a cromatina de Barr, facilmente visível nas células obtidas do esfregado da mucosa oral. As células dos indivíduos que contêm dois cromossomos X possuem uma partícula extra, o corpúsculo de Barr. Assim, em geral, o sexo feminino é denominado de cromatino-positivo (genótipo feminino), porém esta cromatina ***não serve para fazer diagnóstico nem para designar sexo***, serve apenas para orientação. Segue-se a dosagem, no plasma, da 17- α -hidroxiprogesterona: índice acima de 3,6 μ g/ml no RN confirma a suspeita do diagnóstico de HCA, fato que ocorre em 70% dos casos de GA investigados no período neonatal. Na impossibilidade de se obter a dosagem no plasma de 17- α -hidroxiprogesterona, procede-se então à dosagem urinária de 24 horas de 17-cetoesteróides (17-KS) e 17-hidroxiesteróides (17-OH) e do pregnanetriol (níveis elevados também são indicativos de doença adrenal).

O RN, nas primeiras semanas de vida (entre 6º e 14º dias de vida), deve ser mantido sob rígida vigilância clínica e laboratorial, enquanto se aguardam as provas laboratoriais, como dosagens no plasma de sódio e potássio (quadros clínicos de HCA com perda de sal, ou melhor, diabetes sódio pode apresentar-se com anorexia, vômitos persistentes, diarreia e desidratação grave; o achado laboratorial é o de uma hipernatriúria, hiponatremia, hipercalemia e acidose metabólica. A forma grave deve ser rapidamente reconhecida e tratada com urgência, caso contrário o óbito ocorre subitamente na maioria dos casos). Para se identificar corretamente as formas de HCA, serão dosados os precursores do cortisol, estabelecendo-se desta forma o nível do bloqueio metabólico. Isto será feito pelo método do radioimunoensaio e compreende dosagens de androstenediona ($\Delta 4$), 11-desoxicortisol (composto S), sulfato de diidroepiandrosterona (DHEA-S), desoxicorticosterona (DOC) e, também, testosterona, aldosterona, cortisol e renina.

Os defeitos de bloqueio enzimático na síntese hormonal dos esteróides podem resultar em deficiência da 21-hidroxilase, 11- β -hidroxilase; 3- β -ol-hidroxiesteróide deidrogenase; 17- α -hidroxilase; 17- β -hidroxiesteróide óxido-redutase; 3- β -hidroxiesteróide deidrogenase; 17-20-desmolase e colesterol-desmolase, que contribuem para a produção de várias síndromes (erros inatos de biossíntese da testosterona).

Demais exames, sendo alguns obrigatórios, outros de conformidade com cada caso, são:

- a) cariótipo - indispensável na determinação do sexo genético e cromossômico;
- b) exame de urina: tipo I e (ou) cultura - para avaliar a presença de infecção urinária, quase sempre presente em consequência da comunicação entre o trato urinário e o genital, ou seja, através do SUG ou também decorrente de anomalias do trato urinário alto;

- c) exame radiográfico simples de tórax e abdome, para diagnosticar anomalias associadas (p. ex. vertebrais etc.) e raios X de mão, para determinar a idade óssea, este último só tem utilidade após seis meses de idade;
- a) exame ultra-sonográfico ou urografia excretora, para diagnosticar provável anomalia do trato urinário alto (Quadro 23.2).

A uretrocistografia miccional ou genitografia ou sinografia ou vaginografia serve para melhor estudar as relações anatômicas entre o trato urinário baixo e o genital. Nem sempre se consegue avaliar com exatidão as relações anatômicas por estes exames, mas através da uretrocistovaginoscopia estas relações são possíveis de se obter (Figuras 23.4, 23.5, 23.6 e 23.7). O exame é conduzido sob anestesia geral e simultâneo com o radiológico e, assim, pode-se determinar a presença do SUG, o comprimento e o tipo da uretra, o canal vaginal e sua relação com a uretra e, finalmente, a visualização ou não da cérvix.



FIGURA 23.4: Uretrocistografia miccional: observa-se abaixo bexiga a vagina em fundo cego que se comunica com a uretra longa (tipo masculina).



FIGURA 23.5: Genitografia: obtida com injeção de contraste com uma seringa aplicada diretamente no orifício perineal. Pode-se observar a vagina por trás da bexiga, estas se comunicam adiante para constituir o sinus urogenital.



FIGURA 23.6: Vaginografia: realizada através da injeção de contraste por sonda. Vagina em fundo cego.

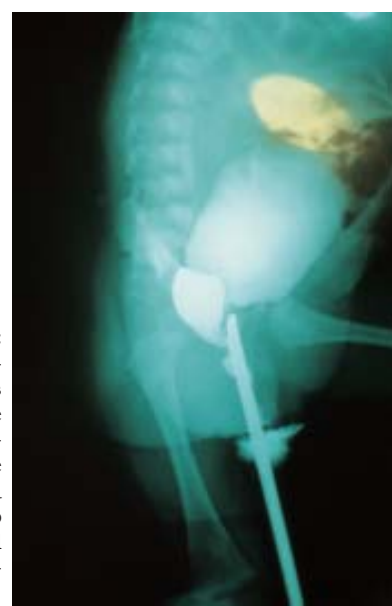


FIGURA 23.7: Uretrovaginocistoscopia: através deste aparelho e exame contrastado, consegue-se medir a distância da confluência do sinus urogenital ao orifício perineal.

A ultra-sonografia para encontrar útero, gônadas intra-abdominais e estruturas do SUG ainda tem-se mostrado inadequada em nosso meio, com alto índice de resultados falso-positivo e falso-negativo, muitas vezes dificultando o diagnóstico e (ou) a conduta a ser adotada, tanto para se designar o sexo como para indicar alguma cirurgia (por exemplo, laparotomia). Em geral poderá até ser dispensado, porque, na maioria das vezes, no toque retal é possível a palpação de alguma dessas estruturas.

A tomografia computadorizada e (ou) ressonância magnética têm se mostrado úteis na confirmação da presença de estruturas já percebidas ao exame físico ou através da ultra-sonografia.

A laparoscopia ou a videolaparoscopia é um método simples e eficiente, mas o custo operacional (material descartável etc.) ainda se torna alto em nosso país, além de ser um processo que despende de relativo tempo na sala de cirurgia e necessita de três pequenas incisões no RN para se fazer uma simples biopsia gonadal, ou gonadectomia e (ou) histerectomia. Por sua vez, nos hospitais que não possuem esta aparelhagem a minilaparotomia tem-se mostrado uma alternativa simples, rápida e também eficiente, sendo possível realizar os mesmos procedimentos através de uma pequena incisão de Pfannensteil e ter alta hospitalar dentro de 24 horas. Por outro lado, em determinados casos, como, por exemplo, nas meninas com pseudo-hermafroditismo masculino, a laparotomia ou laparoscopia é dispensável, bastando apenas inguinotomias (Figuras 23.8 e 23.9) para se efetuar as gonadectomias (Quadro 23.2).



FIGURA 23.8: Minilaparotomia por meio da incisão de Pfannensteil.

FIGURA 23.9: Inguinotomia por meio de uma incisão de 1,5cm, para extirpação de gônada inadequada ao sexo de designação.



CROMATINA SEXUAL (GENITALIA AMBÍGUA)

NEGATIVA

PHM, DGP, DGM ou HV

HISTÓRIA FAMILIAL

POSITIVA

PHM ou DGP (FAM)

Teste HGC — NÃO RESPONDE

FALO
RESPONDE
(T/DHT > 75)

PHM (INC)
(TIPO II)
(F/M ?)

GÔNADAS

PALPÁVEIS

PHM (INC)
(TIPO I)
(F)

Ñ PALPÁVEIS

PHM (SRT)

DGP⁺ (FAM)

CARIÓTIPO

MOSAICO
(45,X/46,XY ou outros)

DGM ou HV

LAPAROTOMIA ou LAPAROSCOPIA
INGUINOTOMIA ou VIDEOLAPARO
(BIOPSIA ou GONADECATOMIA)

FITA+ TEST.

DGM (F/M)

OV/OT TEST.

HV (F/M)

SEM GÓN

SRT (F)

DUAS FITAS

DGP (F)

DOIS OVÁRIOS

PHF(ID) (F)

POSITIVA

PHM - erro na biossíntese da T (dosar os precursores)

HV, SSR, DGP ou PHF

17-α-OH-PROGESTERONA

NORMAL

HV, SSR, DGP ou PHF (Ñ ADRENAL)
(HORM ou ID)

HORMÔNIO MATERNO (PRODUÇÃO/EXPOSIÇÃO)

AUSENTE

HV, SSR, DGP ou PHF (ID)

PRESENTE

PHF (HCA)
(ADRENAL)
(F)

PHF (HORM)
(Ñ ADRENAL)
(F)

46,XY

DGM, HV
PHM (SRT ou ID)
ou DGP⁺

ÚTERO

PRESENTE

DGM, HV, SRT,
DGP ou PHF(ID)

AUSENTE

PHM(ID) ou SSR

CROMATINA

NEGATIVA

PHM(ID)

POSITIVA

SSR

Teste HGC ou T (INGUINOTOMIA)

VIRILIZA

PHM(ID) (M)

Ñ VIRILIZA

PHM(ID) (F)

TEST.

SSR (M)

46,XX

HV, SSR, DGP⁺ ou PHF (ID)

FALTA do H-Y/SRY

H-Y ou SRY

POSITIVO

HV ou SSR

NEGATIVO

DGP⁺ ou PHF(ID)

HISTÓRIA FAMILIAL

POSITIVA

DGP(FAM)

NEGATIVA

PHF(ID)

(LAPAROTOMIA)

FITAS

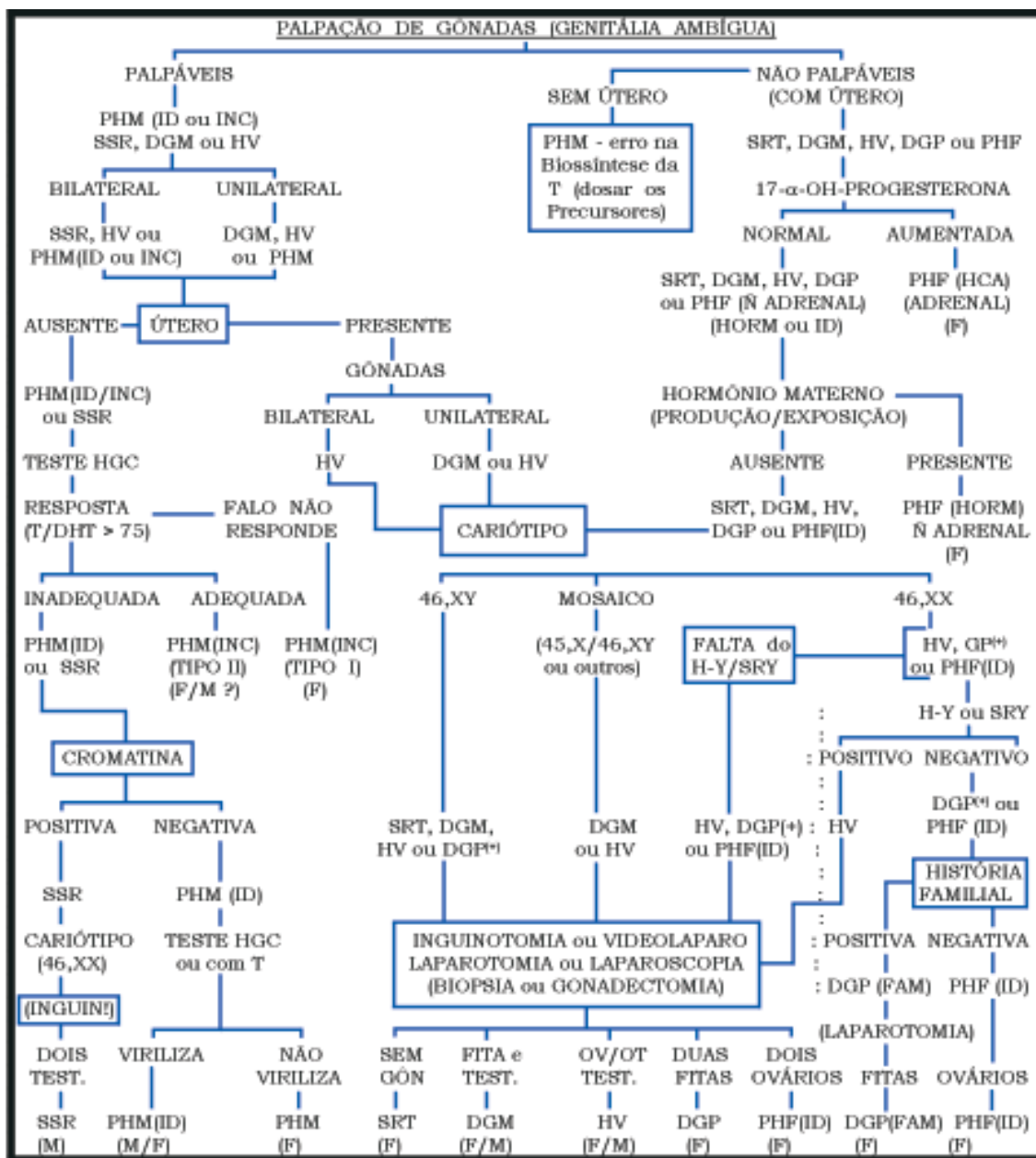
DGP(FAM) (F)

OVÁRIOS

PHF(ID) (F)

**Obs.- Quadros 3 e 4- Quando houver falta do antígeno H-Y ou do gene SRY, todo diagrama a direita da linha vertical pontilhada não considerar para roteiro diagnóstico. Também no diagrama abaixo da linha horizontal interrompida a conduta é opcional, considerá-lo quando houver dúvida de diagnóstico.

Quadro 23.5: ALGORITMO DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E DESIGNAÇÃO SEXUAL NA GA, BASEADO NO EXAME INICIAL DA PALPAÇÃO DE GÔNADAS. (OH= hidroxí; ID= idiopático; INC= incompleto; Ñ= não; HORM= hormonal; FAM= familiar; INGUIN= inguinotomia; TEST.= testículo; GÔN= gônada; OV= ovário; OT= ovotétis; (F/M)= sexo de designação (feminino ou masculino); (+) ou (-)= cromatina positiva ou negativa)**.



Outras formas de estados intersexuais, além das já descritas, necessitam de orientação do diagnóstico. Para tal, seguimos a classificação de Braz (1996) com modificações, que está descrita neste artigo. Distúrbios da diferenciação sexual não envolvendo ambigüidade genital, tais como síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, HCA no sexo masculino e micropênis não serão discutidos (Figura 23.10).



FIGURA 23.10: Micropênis: pênis diminuto e com conformação anatômica normal. Notar os escrotos hipoplásticos e embutidos no excesso de adiposidade perineal, que são características desta anomalia.

DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICOS DAS SÍNDROMES

1. A DGP é uma entidade rara e o diagnóstico no RN é extremamente difícil, a não ser que apresente GA (somente naqueles casos em que há alguma síntese de testosterona persistente), mas é caracterizada pela presença de duas gônadas *em fita* (banda de tecido fibroso sem células germinativas) ou duas gônadas displásticas ou tumor, útero rudimentar (hipoplástico) e a genitália externa pode se apresentar hipoplástica, com ou sem clitoromegalia e raramente ambígua.

A cromatina será positiva ou negativa, como também o antígeno H-Y, que pode ser negativo (síndrome da agenesia testicular familiar) ou positivo, nesta última condição (20% a 30% dos casos) apresenta alta incidência de tumores nas gônadas (gonadoblastoma ou disgerminoma). O cariótipo deverá ser 46,XX ou 46,XY. Quando apresentar o cariótipo 46,XX, se for familiar, a transmissão é autossômica recessiva ou de outra forma é esporádica. Por outro lado, se tiver o cariótipo 46,XY a transmissão genética ou é, autossômica dominante limitada ao sexo masculino (neste caso é familiar) ou, devido a um locus ligado ao cromossomo X ou, em algumas vezes é esporádica. Nos pacientes com cariótipo 46,XY existe duas formas: a completa (síndrome de Swyer) e a incompleta, esta tem ambigüidade genital.

Na DGP as dosagens do LH e FSH sempre estão elevadas, entretanto, a testosterona é baixa naquelas com cariótipo 46,XY e o estradiol é baixo naquelas com cariótipo 46,XX. Quando a genitália externa é feminina e normal, se diferencia clinicamente da síndrome de Turner por não apresentar os estigmas desta última. Os pacientes portadores de DGP na puberdade apresentam: amenorréia primária, mamas hipoplásticas, infantilismo genital, proporção eunucóide, altura elevada ou normal e escasso desenvolvimento de pêlos axilares e pubiano.

2. A DGM é conceituada pela evidência de um testículo com aplasia germinativa e uma gônada em fita ou tumor, cromatina negativa, cariótipo 45,X/46,XY (às

vezes é 46,XY), sempre existe a presença de útero unicórnio (fenótipo interno sempre é feminino), SUG e uma trompa situada no lado da banda fibrosa, algumas vezes pode apresentar resquícios dos ductos de Wolff ipsilateral ao testículo. A genitália externa se apresenta desde um fenótipo feminino normal até um fenótipo masculino normal, passando por graus variáveis de ambigüidade genital. Esta forma de estado intersexual habitualmente tem fenótipo feminino externo e apresenta clitoromegalia, no entanto, em casos mais raros, quando o cariótipo é 46,XY e tem dois testículos displásticos (ou tumor), pode ocorrer que a genitália externa pode estar mais próxima do fenótipo masculino, inclusive com uma das gônadas palpáveis (genitália assimétrica); embora possa existir esta correlação entre o achado citogenético e o grau de ambigüidade genital, muitos autores não têm aceito esta condição (Figura 23.11).



FIGURA 23.11: Disgenesia gonadal mista: genitália externa feminina assimétrica, sem gônadas palpáveis e com discreta clitoromegalia.

Tanto o testículo como a banda fibrosa apresentam potencial de malignidade (15% a 20% com cariótipo 45,X/46,XY e numa maior incidência com o cariótipo 46,XY e antígeno H-Y positivo). Com relação aos hormônios, LH e FSH estão elevados. Na puberdade pode haver virilização ou feminização; em ambas as situações, quando ocorrer, deverá ser pesquisado a presença de tumor gonadal. Talvez a DGM (testículo e vestígio de uma gônada ou dois testículos displásticos) seja um ponto de junção ou uma forma intermediária entre o HV (testículo e ovário - 45,X) a ST (dois vestígios de gônadas - 45,X) e o PHM (dois testículos displásticos - 46,XY).

3. O diagnóstico do HV se baseia na presença de tecido histologicamente ovariano e testicular no mesmo indivíduo, em gônadas distintas ou coexistindo numa mesma gônada, ou seja, um ovotéstis (44% a 66% dos casos), que poderão ser palpáveis ou não. A genitália externa freqüentemente é ambígua e assimétrica (45% dos casos apresentam hérnia inguinal unilateral) e 75% a 80% têm característica externa mais para o sexo masculino, mas, poderá também ter um

espectro desde uma genitália feminina normal até uma genitália masculina normal (Figura 23.12 e 23.13).



FIGURA 21.12: Hermafroditismo verdadeiro: genitália externa masculinizada assimétrica e com uma gônada na região lábio-escrotal.



FIGURA 21.13: Conformação macroscópica típica de um ovotéstis.

Com relação à cromatina, apresenta-se positiva (70% a 80%) ou negativa, quanto ao cariótipo pode ser 46,XX (60% a 80%) ou 46,XY ou mosaicos (10%), por exemplo, 45,X/46,XY. Por outro lado, quase sempre estão presentes o útero (pelo menos rudimentar) e o antígeno H-Y ou o gene SRY, principalmente nos casos com cariótipo 46,XY. A degeneração maligna é freqüente, mas somente quando há a presença de tecido testicular e do cromossomo Y. O HV responde por 10% dos estados intersexuais e provavelmente pode ser determinado por gene autossômico recessivo; mutação de um gene autossômico; quimerismo ou translocação de genes do cromossomo Y ou para um autossomo ou um cromossomo X. Na puberdade, 75% a 80% dos pacientes apresentam ginecomastia, a virilização é insuficiente e mais de 50% menstruam; com referência a este último sintoma, ocorre em dois terços dos casos com útero e poderão ser férteis ou não.

4. Na SSR (homem XX) há uma incidência de 1/20.000 nascimentos, não apresenta retardo mental e 80% a 90% dos casos não têm ambigüidade genital. No entanto, em dois terços dos pacientes apresentam GA o antígeno H-Y ou gene SRY estão presentes e o fenótipo interno é masculino. Pode resultar da transposição do gene do antígeno H-Y para um cromossomo X ou decorrente de um gene autossômico recessivo ou dominante. Na puberdade não apresenta proporções eunucóides, mas a distribuição da pilosidade pubiana, em geral, é do tipo feminino, 30% dos pacientes desenvolvem ginecomastia e os testículos são hipoplásticos e inférteis.

5. O PHF por definição é a combinação da presença de dois ovários, útero e trompas normais, cromatina positiva e cariótipo 46,XX. Ao exame da genitália externa verifica-se que as gônadas não são palpáveis, apresenta-se simétrica e sempre é feminina virilizada. Esta virilização pode variar num espectro desde uma genitália feminina com clitoromegalia e discreta fusão lábio-escrotal (neste caso a exposição a testosterona ocorreu após a 12ª semana de gestação) até uma genitália masculina e com o meato uretral localizado no ápice da glândula (ação da testosterona antes da 12ª semana de vida embrionária). Por outro lado, poderá estar associada à pilificação pubogenital e ao aumento da impregnação melanocitária (mamilos e genitália externa), fatos estes que não ocorrem nas outras formas de estados intersexuais, como também a maturação óssea e fertilidade, esta última pode estar presente em 100% dos casos (Figura 23.14).



FIGURA 23.14: Pseudo-hermafroditismo feminino devido a hiperplasia congênita adrenal. Observar a pilificação pubogenital, clitoromegalia, gônadas não palpáveis e aumento das pregas lábio-escrotais.

O PHF está representado principalmente pela HCA (80% a 90% dos casos de PHF), caracterizada por um defeito enzimático da síntese do cortisol (deficiência da 21-hidroxilase na camada fasciculada da adrenal- forma pura ou completa), com aumento do ACTH e ocasionando insuficiência de glicocorticóides (17- α -hidroxiprogesterona elevada e cortisol baixo), associada ou não a uma deficiência de mineralo-corticóides denominada de forma perdedora de sal (50% a 80% dos casos de HCA - forma incompleta). No entanto, pode haver também casos com insuficiência da 11- β -hidroxilase (hipertensão arterial) e deficiência da 3- β -hidroxiesteróide desidrogenase (insuficiência adrenal). O padrão genético é de herança autossômica recessiva (braço curto do cromossomo 6). Em contraposição, no homem com HCA a genitália externa é normal para este sexo (fenótipo masculino), mas apresenta macrogenitossomia e maturação óssea.

A HCA com perda salina (deficiência da 21-hidroxilase nas camadas fasciculada e glomerulosa da adrenal - diabetes sódico) apresenta valores elevados da 17- α -hidroxiprogesterona no plasma e da atividade da renina, associados a

hipernatriúria, hiponatremia, hiperpotassemia e aldosterona diminuída. O quadro clínico relacionado ao episódio de perda de sódio (50% dos casos ocorre entre o 6º e 14º dia de vida) é: observação do comprometimento do débito ponderal < 10g/dia entre o 10º e o 15º dia de vida, anorexia, vômitos com desidratação, acidose metabólica e choque hipovolêmico.

Na HCA com hipertensão arterial, além dos precursores da testosterona estarem elevados (17- α -hidroxiprogesterona), o composto S e a DOC estão também aumentados e há queda de atividade da renina plasmática e, conseqüentemente, redução na secreção de aldosterona.

O PHF idiopático será diagnosticado quando a dosagem da 17- α -hidroxiprogesterona for normal, na ausência de qualquer padrão familiar, história negativa de ingestão ou exposição hormonal pela mãe durante a gravidez, falta de progressão pós-natal da virilização e também o fenótipo interno é sempre feminino.

6. O PHM caracteriza-se pela presença de dois testículos, cromatina negativa, cariótipo 46,XY e a genitália externa poderá também variar, dentro de um espectro desde uma genitália feminina normal com gônadas palpáveis (testículos inférteis) ou com virilização incompleta (10% dos casos) até uma genitália masculina normal com hérnia inguinal contendo útero (HUI), mas, habitualmente, apresenta-se com fenótipo feminino externo, porém sem útero (fenótipo masculino interno) e vagina hipoplástica em fundo cego abrindo-se na vulva ou fazendo parte do SUG, às vezes, pode estar ausente (Figura 23.15).



FIGURA 23.15: Pseudo-hermafroditismo masculino decorrente da síndrome completa de insensibilidade periférica a testosterona. Notar a genitália feminina, sem clitoromegalia e gônadas palpáveis nas regiões lábio-escrotais.

O PHM decorrente dos defeitos da ação periférica da testosterona (formas completa e incompleta) ocorre numa proporção de 1/60 mil nascimentos em geral, embora em um terço dos pacientes a história familiar seja negativa (mutação genética); a transmissão é de herança recessiva ligada ao cromossomo X ou autossômica dominante ligada ao sexo. As gonadotrofinas (LH e FSH) estão elevados e devido à presença dos testículos os níveis de testosterona e estrógenos são elevados para o sexo feminino. Nestes casos, quando designados ao sexo

feminino, a gonadectomia deverá ser indicada ao diagnóstico. Na puberdade em geral são eunucóides, com amenorréia primária, escassez ou ausência de pêlos axilares ou pubiano, haverá desenvolvimento normal de mamas, com mamilos pequenos e não produzirão leite e, portanto, não dependerá da presença dos testículos para o desenvolvimento das mamas (Figuras 23.16 e 23.17).

Na deficiência da 5 α -redutase, que é decorrente de mutação genética ou transmissão autossômica recessiva, a genitália externa é ambígua e tende a desenvolver-se para o sexo feminino, embora apresente pregas lábio-escrotais

FIGURA 23.16: Pseudo-hermafroditismo masculino decorrente da síndrome incompleta de insensibilidade periférica a testosterona. Observar a genitália feminina, clitoromegalia e uma gônada palpável.



FIGURA 23.17: Pseudo-hermafroditismo masculino: testículos extirpados não condizentes com o sexo de criação.

enrugadas e gônadas inguinais ou escrotais. O clitóris sempre está aumentado (*falo hipodesenvolvido com hipospadia perineal*) e tem vagina em fundo cego ou abrindo-se no SUG, porém o fenótipo interno é sempre masculino. O diagnóstico é feito através das dosagens da T e DHT (estrógenos, T e o LH e FSH são normais) feitas antes e após administração do hormônio gonadotrófico coriônico (HGC), na dosagem de 400UI por kg de peso corpóreo, divididas em quatro aplicações IM a cada quatro dias; como resultado, a relação T/DHT tem de ser sempre maior que 75. Esta síndrome difere dos outros tipos de PHM, porque na puberdade não desenvolve ginecomastia, os pacientes não apresentam acne nem barba, mas virilizam incompletamente, com engrossamento da voz e desenvolvimento muscular, podendo até ser homens férteis, apesar de haver hipoplasia prostática.

Na HUI ou síndrome da persistência dos ductos Müllerianos ou síndrome da ausência ou deficiência de síntese do MIS, a transmissão genética é autossômica recessiva ligada ao sexo ou ao cromossomo X. A característica

principal é a presença de útero rudimentar e trompas num paciente com genitália externa masculina normal (fenótipo externo masculino), portador de hérnia inguinal e (ou) criptorquia. Os testículos freqüentemente são hipoplásticos, mas poderão ser férteis ou não (por exemplo, são inférteis quando há agenesia de epidídimo, embora haja virilização normal).

Na SRT (forma pura e precoce) a genitália externa é feminina ou ligeiramente hipoplástica ou raramente virilizada com clitoromegalia. A genitália interna, quando presente, está representada por útero rudimentar, às vezes apresenta ductos de Wolff rudimentares. Provavelmente, a SRT é de herança autossômica recessiva, com manifestação limitada ao sexo masculino e penetração incompleta; por outro lado, o antígeno H-Y está freqüentemente presente e as gonadotrofinas estão elevadas. Na puberdade ficam eunucóides. Na anorquia congênita bilateral (forma tardia), a atrofia do testículo ocorre após a 14ª semana de gestação.

O PHM idiopático se caracteriza pela presença de GA sem causa aparente, cujos pacientes são portadores de criptorquia uni ou bilateral, hipospadia e a uretra pode ter uma *vagina em fundo cego*, ou melhor, com remanescente Mülleriano ou utrículo prostático persistente. Para melhor diagnosticar o PHM idiopático, estabelecemos alguns critérios que servirão, também, para alertar sobre a possibilidade de outras formas de estados intersexuais (Quadro 23.6).

Outras formas de PHM, como as síndromes decorrentes da agenesia das células de Leydig, dos defeitos da síntese de testosterona e também outras formas não classificadas, como micropênis, agenesia de pênis, síndromes malformativas etc., em virtude da extrema raridade não serão abordadas neste artigo.

Quadro 23.6: CRITÉRIOS PARA SE DIAGNOSTICAR O PHM IDIOPÁTICO E OUTROS EVENTUAIS ESTADOS INTERSEXUAIS

- VEROMONTAMUM (VM) INDISTINGUÍVEL OU BIFENDIDO
- PRESENÇA DE UTRÍCULO PROSTÁTICO (REMANESCENTE MÜLLERIANO OU DIVERTÍCULO DE URETRA NO VM OU VAGINA EM FUNDO CEGO OU PSEUDOVAGINA)
- PERSISTÊNCIA DOS DUCTOS DE MÜLLER- COM OU SEM VAGINA
- GENITÁLIA AMBÍGUA COM OU SEM REMANESCENTES MÜLLERIANO
- CRIPTORQUIA UNILATERAL (TESTÍCULO NÃO PALPÁVEL) COM HIPOSPADIA
- CRIPTORQUIA BILATERAL COM PSEUDOVAGINA- COM OU SEM HIPOSPADIA
- GENITAL EXTERNO ASSIMÉTRICO COM HIPOSPADIA- SEM UTRÍCULO PROSTÁTICO
- PRÓSTATA SUBDESENVOLVIDA (HIPOPLÁSTICA) OU AUSENTE
- TRANSPOSIÇÃO PENESCROTAL COM OU SEM HIPOSPADIA E VAGINA EM FUNDO CEGO

Finalizando, devemos sempre estar alertas para outros diagnósticos que podem ser confundidos com os estados intersexuais, os quais estão relacionados ao comportamento psíquico-sexual dos pacientes que durante o desenvolvimento físico-psíquico passaram a ter comportamento inadequado ao sexo de criação. O diagnóstico diferencial dos estados intersexuais com esses distúrbios, que por sinal independe da vontade dos pacientes, segundo Money (1981) são definidos da seguinte forma:

- 1- Intersexuado: são aqueles nos quais o desenvolvimento dos órgãos sexuais tomou um rumo incompatível numa das encruzilhadas do caminho antes do nascimento.
- 2- Homossexual: são aqueles que tem a resposta erótica a indivíduos com o mesmo tipo de anatomia sexual externa que a própria pessoa.
- 3- Travesti: são aqueles que tem a necessidade compulsiva de vestir as roupas e assumir a personalidade do sexo oposto.

- 4- Transexual: são aqueles cuja identidade sexual voltou-se totalmente contra a sua anatomia, onde o típico transexual homem-para-mulher possui um corpo masculino normal.

Outro diagnóstico diferencial que deve ser feito, agora com relação a semântica, é entre bissexual e ambissexual, segundo Aurélio (Ferreira, 1995) o bissexual é o ser que reúne os dois sexos (hermafrodita, ou melhor, intersexuado) e, ambissexual é o que participa dos dois sexos (indivíduos que apresentam problemas psíquico-sexuais). Um resumo do diagnóstico diferencial e das variáveis de comportamento entre estas afecções foi elaborado por Braz (1995) (Quadro 23.7).

Quadro 23.7: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS ESTADOS INTERSEXUAIS COM DISTÚRBIOS OU AFECÇÕES RELACIONADAS AO COMPORTAMENTO SEXUAL. (HOMO= HOMOSSEXUAL; HETERO= HETEROSSEXUAL).

DIAGNÓSTICOS E VARIÁVEIS DE COMPORTAMENTO SEXUAL	INTER-SEXUADO	TRANSEXUAL	HOMOSSEXUAL (ASSUMIDO)	HOMOSSEXUAL (DISSIMULADO)	TRAVESTI
Genitais interno e externo	ambos sexos (ambígua)	normais	normais	Normais	Normais
Sexo biológico	Indeterminado	normal	normal	Normal	Normal
Sexo psicológico	normal (adotado)	oposto	normal	Normal	Normal
Aceitação do sexo	O determinado (quer um sexo)	rejeita ou nega	aceita o designado	Aceita o designado	se apraz
ato sexual	normal (sexo oposto)	não pratica ou é homossexual	pratica com os do mesmo sexo	pratica com os do mesmo sexo	Ambos sexos (homo/hetero)
Orgasmo	normal	não estimula	normal (homo/hetero)	normal (homo/hetero)	normal (homo/hetero)
Libido	normal	refere não ter	normal	Normal	normal
Ereção	normal	não estimula	normal	Normal	normal
Masturbação	normal	não pratica	variável	Variável	(homo/hetero)
Comportamento	normal	introvertido	extrovertido	Introvertido	Extrovertido
discutir o problema	não fala	não fala	fala normalmente	Não fala	fala demasiado
vestuário	normal	sexo oposto (simplicidade)	próprio sexo	próprio sexo	sexo oposto (exagerado)
trejeitos	sexo adotado	sexo oposto (discrição)	sexo oposto	Mesmo sexo	sexo oposto (grotesco)

ORIENTAÇÃO E CONDUTA

No RN com genitália ambígua se deve procurar estabelecer o mais precocemente possível a natureza exata da deficiência. Desta forma pode-se orientar o tratamento médico e o familiar, com o objetivo de se atribuir o sexo correto antes da alta do Serviço de Neonatologia ou berçário. A *orientação paterna* deve abordar os seguintes pontos:

1. Informação correta do problema que afeta a criança;
2. Solicitar que não façam o registro civil, este procedimento evita que se designe o sexo civil, que pode não ser o definitivo, trazendo implicações jurídicas futuras, se houver necessidade de redesignação do sexo. Em caso de transferência para um centro especializado, o encaminhamento deve ser processado como recém-nascido de...(nome da genitora); riscar apenas o nome sexo, mas sem mencionar sexo indefinido, indeterminado ou o diagnóstico, por exemplo hermafroditismo. Não fornecer documento algum que possibilite o registro da criança - com este procedimento, os pais se verão obrigados a procurar o serviço indicado;
3. Examinar a genitália da criança juntamente com os pais, a fim de que possam entender e colaborar, sempre que necessário. De maneira simples, descrever as estruturas anatômicas interna e externa, para melhor compreensão por parte dos pais;
4. As explicações serão simplificadas ao máximo; a linguagem acompanhar o nível sócio cultural, como por exemplo: os genitais não se desenvolveram por completo, estamos investigando para saber se existe um pênis que não se desenvolveu ou se é um clitóris com crescimento aumentado;
5. Não usar os termos intersexo, hermafrodita ou sexo ambíguo, nem tampouco fazer comentário algum de ordem médica diante dos pais. *Eles se comportam psicologicamente como ambíguos* e qualquer observação que não entendam aumentará a ansiedade e a dúvida;
6. Não permitir que seja dado nome algum à criança antes do diagnóstico e da designação sexual. Jamais consentir com ou sugerir a escolha de um nome *neutro*, que na verdade representa identidade ambígua, prejudicando de certa forma a designação futura do sexo. Quando forem orientados a fazer o registro civil, o médico deverá incentivar que se dê o nome escolhido antes do nascimento, para o sexo esperado, porém não permitir que este nome faça parte daqueles que, para passar de masculino para feminino, basta ser substituído **O** pelo **A**, por exemplos: Marcelo/Marcela, Claudio/Claudia.

O ideal, também, é que estas crianças sejam acompanhadas por um equipe multidisciplinar. O contato com os pais sempre deverá ser feito através do clínico e do psicólogo conjuntamente. Estes serão os responsáveis por todas as informações, assim como pela integração das opiniões da equipe para com os pais. Deverão expressar sempre a verdade, de maneira clara e precisa, dentro do limite de compreensão e entendimento dos genitores, usando termos acessíveis a estes. Tal atitude facilitará, no futuro, que os pais aceitem: a) o sexo sugerido pela equipe; b) a orientação de tratamento; c) as cirurgias que forem necessárias; d) o envolvimento médico-legal que, eventualmente, possa surgir.

Para atingirmos estas metas, acreditamos que, de acordo com o diagnóstico e o aspecto da genitália externa, podemos designar o sexo seguindo o esquema adaptado de Federman (1968) e Jones (1971) (Quadro 23.8). Para aquelas GA difíceis de avaliar, para saber exatamente qual sexo seria o mais adequado e apropriado para a designação sexual, principalmente nas DGM, PHM e HV, é importante e devemos sempre levar em consideração o tamanho do falo e não o tipo de gônada ou cariótipo e muito menos a cromatina sexual; sendo assim, o ideal para todos estes pacientes que suscitem dúvidas é que sempre *deveriam ser designados para o sexo feminino*, porque a transformação do falo

em clitoris é de fácil execução (clitoroplastia redutora), como também é mais simples construir uma vagina do que alongar um falo hipoplástico ou um micropênis, além de haver, no sexo masculino, a possibilidade de não ter ejaculação e também o pênis não se desenvolver o suficiente para poder realizar satisfatoriamente o ato sexual. Dinner (1979) enfatizou que “é errôneo acreditar que um pênis pequeno (menor do que 2cm de comprimento no RN) venha a se desenvolver adequadamente na vida adulta”.

Quadro 23.8: CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DA GENITÁLIA AMBÍGUA E RESPECTIVAS CONDUTAS PARA DESIGNAÇÃO OU REDESIGNAÇÃO SEXUAL. (FEM= feminino; MASC= masculino). Adaptado e atualizado de Federman DD - *Abnormal Sexual Development*. Philadelphia & London, W. B. Saunders Co., 1968, pp. 135, e de Jones HW & Scott WW - *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders*. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1971, pp. 75.

CLASSIFICAÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS	ESTRUTURA GONADAL	CROMATINA SEXUAL	TIPO DE CARIÓTIPO	GENITÁLIA EXTERNA	DESIGNAÇÃO / REDESIGNAÇÃO
DISGENESIAS GONADAIS					
1. SÍNDROME DE TURNER (APLASIA)	DUAS FIBROSES	NEGATIVA	45,X	FEMININA	FEMININO
2. SÍNDROME DE KLINEFELTER	2 TESTÍCULOS	POSITIVA	47,XXY	MASCULINA	MASCULINO
1. DISGENESIA GONADAL PURA- 46,XX OU 46,XY (SÍNDROME DE SWYER)	DUAS FIBROSES E(OU) TUMORES	POSITIVA NEGATIVA	46,XX 46,XY	FEMININA OU AMBÍGUA	FEMININO
1. DISGENESIA GONADAL MISTA (ASSIMÉTRICA OU UNILATERAL)	1 TESTÍCULO + FIBROSE/TUMOR	NEGATIVA	45,X/46,XY OU 46,XY	AMBÍGUA	FEM OU MASC - EVITAR MASC
5. HERMAFRO-DITISMO VERDADEIRO	1 TESTÍCULO, E(OU) OVÁRIO, E(OU) OVOTESTE	POSITIVA OU NEGATIVA	46,XX OU 46,XY OU MOSAICO	AMBÍGUA	FEM OU MASC, MELHOR FEM - EVITAR MASC
1. SÍNDROME DO SEXO REVERSO (HOMEM XX)	DOIS TESTÍCULOS	POSITIVA	46,XX (H-Y +)	AMBÍGUA	MASCULINO
PSEUDO-HERMAFRODITISMO FEMININO					
1. ADRENAL (HCA)	DOIS OVÁRIOS	POSITIVA	46,XX	AMBÍGUA	FEMININO
2. NÃO ADRENAL (HORMONAL/ IDIOPÁTICO)	DOIS OVÁRIOS	POSITIVA	46,XX	AMBÍGUA	FEMININO
PSEUDO-HERMAFRODITISMO MASCULINO					
1. RESISTÊNCIA A TESTOSTERONA					
a) SÍNDROME COMPLETA (TOTAL)	2 TESTÍCULOS	NEGATIVA	46,XY	FEMININA	FEMININO
b) SÍNDROME INCOMPLETA -					
TIPO I (PARCIAL)	2 TESTÍCULOS	NEGATIVA	46,XY	AMBÍGUA	FEMININO
TIPO II (DEFICIÊNCIA 5 α -REDUTASE)	2 TESTÍCULOS	NEGATIVA	46,XY	AMBÍGUA	FEM OU MASC
2. ERROS NA SÍNTESE DA TESTOSTERONA	2 TESTÍCULOS	NEGATIVA	46,XY	AMBÍGUA	FEMININO
3. HÉRNIA ÚTERO INGUINAL	2 TESTÍCULOS	NEGATIVA	46,XY	MASCULINA	MASCULINO
a) SÍNDROME DA REGRESSÃO TESTICULAR OU SÍNDROME DA ANORQUIA CONGÊNITA	AUSÊNCIA TOTAL DE GÔNADAS	NEGATIVA	46,XY	AMBÍGUA ou FEM ou MASC	FEMININO OU MASCULINO(?)
5. IDIOPÁTICO (VAGINA FUNDO CEGO)	2 TESTÍCULOS	NEGATIVA	46,XY	AMBÍGUA	MASC OU FEM
FORMAS NÃO CLASSIFICADAS					
1. TRANSPOSIÇÃO PENESCROTAL	2 TESTÍCULOS	NEGATIVA	46,XY	AMBÍGUA	MASCULINO
2. AGENESIA DE PÊNIS (AFALIA)	2 TESTÍCULOS	NEGATIVA	46,XY	AMBÍGUA	FEMININO
3. MICROPÊNIS (SEM HIPOSPADIA)	2 TESTÍCULOS	NEGATIVA	46,XY	AMBÍGUA	FEMININO

Desta forma, podemos propor as condições primordiais para se designar um paciente ao sexo masculino:

- a) Após estímulo com teste hormonal (HGC ou T, este último na dosagem de 25 a 50mg mensais, num total de até três aplicações IM) haver suficiente aumento do falo e apresentar características de pênis de que *futuramente venha a ter em repouso, no mínimo, cerca de 10cm de comprimento*;
- b) Presença da próstata, verificada através de ultra-sonografia, para poder ter ejaculação;
- c) Ter pelo menos um testículo;
- d) Falo com condições propícias para a reconstrução, a fim de se obter aparência estética mais próxima do normal e possibilitar ao paciente ter uma boa imagem de sua genitália externa, vindo assim ter condições para realizar o ato sexual satisfatoriamente, para manutenção do equilíbrio psicológico (isto é igualmente importante, mesmo em pessoas normais) e levar uma vida ativa, saudável e feliz;
- e) A fertilidade é desejável, porém não é fator determinante para designação sexual e pode ser prescindível a qualquer sexo designado, ou mesmo redesignado.

Em virtude de haver grande chance destes pacientes serem estéreis, Newman (1992) recomenda evitar comparações da criança com características geneticamente transmissíveis de parentes, como "ele tem os olhos se sua mãe" ou "ele tem o nariz do seu pai ou do tio" etc. Por que, futuramente, haverá uma série de famílias de adultos estéreis e a probabilidade de adoção será uma alternativa constante.

Estudos têm demonstrado que pacientes designados para o sexo impróprio ou com genitália externa inadequada ao coito e (ou) sem acompanhamento psicológico poderão apresentar, na vida adulta, distúrbios psicológicos graves e irreversíveis, que eventualmente poderão, inclusive, conduzir ao suicídio.

Quanto ao *tratamento cirúrgico*, é importante que alguns procedimentos sejam realizados durante ou logo após a elaboração do diagnóstico, como biopsia gonadal, gonadectomia etc.; por outro lado, as correções das genitálias externas poderão ser realizadas no período de RN ou em idades posteriores, isto é, até os seis meses de idade (clitoroplastia), primeiro ano de vida (orquiopexia), após o primeiro ano de vida (neofaloplastia) e puberdade (neovaginoplastia); esta última, eventualmente e dependendo do nível da implantação da vagina no SUG e das condições socioeconômicas, poderá ser efetuada na época da clitoroplastia. Por sua vez, na agenesia vaginal ou naquelas vaginas pequenas e de implantação alta poderá ser substituída por alça intestinal (íleo ou sigmóide) em qualquer idade (Figuras 23.18, 23.19, 23.20 e 23.21).

Nos últimos 28 anos, foram registrados 250 pacientes, assim distribuídos, de acordo com o diagnóstico: PHF, PHM, DGM, HV, ST, SK, SSR, DGP, TPE, micropênis, anomalias de cloaca e outros diagnósticos (Quadro 23.9). Relaciona também as estatísticas das principais cirurgias, das designações e redesignações do sexo, seguimento, óbitos, alta, casamento e prole nesses pacientes (Quadros 23.10 e 23.11).



FIGURA 23.18: Clitorolabioglandoplastia realizada numa menina portadora de pseudo-hermafroditismo masculino.

FIGURA 23.19: Orquiopexia, neofaloplastia e escrotoplastia realizadas num menino pseudo-hermafrodita masculino idiopático, que apresentava criptorquia bilateral, hipospádia perineal e escroto bifendido. Notar a cicatriz escrotal e o meato uretral no ápice da glândula.



FIGURA 23.20: Pseudo-hermafroditismo masculino numa menina na puberdade e com agenesia vaginal.

FIGURA 23.21: Neovaginoplastia: resultado estético obtido.



Quadro 23.9: DIAGNÓSTICO E CASUÍSTICA DOS 250 PACIENTES REGISTRADOS

DIAGNÓSTICOS	Nº CASOS	%
I- PSEUDO-HERMAFRODITISMO FEMININO (PHF)	81	32,4
1- HIPERPLASIA CONGENITAL ADRENAL (HCA)	67	82,7
(21- HIDROXILASE) COM PERDA DE SAL	34	50,7
(21- HIDROXILASE) SEM PERDA DE SAL	28	41,8
(11- HIDROXILASE) HIPERTENSÃO ARTERIAL	5	7,5
2- NÃO ADRENAL	14	17,3
IDIOPÁTICO (PHFI)	13	92,9
IATROGÊNICO	1	7,1
II- PSEUDO-HERMAFRODITISMO MASCULINO (PHM)	74	29,6
1- HERNIA UTERI INGUINALE (HUI)	5	6,8
2- SÍNDROME DA REGRESSÃO TESTICULAR (SRT)	3	4,0
3- ANORQUIA CONGÊNITA BILATERAL (ACB)	1	1,4
4- IDIOPÁTICO (PHMI)	26	35,1
5- INSENSIBILIDADE A TESTOSTERONA	39	52,7
SÍNDROME COMPLETA	7	18,0
SÍNDROME INCOMPLETA - TIPO I	32	82,0
III- HERMAFRODITISMO VERDADEIRO (HV)	9	3,6
IV- DISGENESIA GONADAL MISTA (MGD)	14	5,6
V- DISGENESIA GONADAL PURA (DGP)	2	0,8
VI- SÍNDROME DE TURNER (ST)	8	3,2
VII- SÍNDROME DE KLINEFELTER (SK)	3	1,2
VIII- SÍNDROME DO SEXO REVERSO (SRS)	1	0,4
IX- FORMAS NÃO CLASSIFICADAS	58	23,2
1- TRANSPOSIÇÃO PENESCROTAL (TPE)	33	56,9
2- MICROPÊNIS (MP)	5	8,6
3- ANOMALIA DE CLOACA (AC)	13	22,4
4- OUTROS DIAGNÓSTICOS	7	12,1
TOTAL	250	100%

Quadro 23.10: ESTATÍSTICA DAS PRINCIPAIS CIRURGIAS REALIZADAS NESSES PACIENTES COM GENITÁLIA AMBÍGUA

RESSECÇÃO DE TUMOR MALIGNO GONADAL	3
NEO-URETROPLASTIA (TPE- 25 CASOS)	59
HISTERECTOMIA	11
RESSECÇÃO DE REMANESCENTE MÜLLERIANO (PSEUDOVAGINA)	20
LAPAROTOMIA	28
CLITOROGLANDOLABIPLASTIA	54
CLITOROPEXIA	7
GONAECTOMIA (55 GÔNADAS)	45
IMPLANTE DE PRÓTESE TESTICULAR	8
PLÁSTICA DE GINECOMASTIA	8
VULVOVAGINOPLASTIA- VIA PERINEAL	29
ANORRETOVAGINOPLASTIA SAGITAL POSTERIOR (TÉCNICA DE PEÑA)	14
TRANSANORRETOVAGINOPLASTIA SAGITAL POSTERIOR (TÉCNICA DE PEÑA)	12
ABAIXAMENTO VAGINOPERINEAL (TÉCNICA DE HENDREN)	3
TOTAL	301

Analisando os diagnósticos, houve alguma concordância entre nossa estatística e a literatura pesquisada; assim o PHF foi o diagnóstico mais freqüente (32,4%) seguindo-se do PHM (29,6%); no entanto, o HV (3,6%) não correspondeu aos 10% citado por Damiani (1995), porém foi proporcionalmente menos freqüente que a DGM (5,6%). Com relação ao PHF, realmente a HCA foi a anomalia mais freqüente (82,7%) (existe uma variação de 80% a 90% dentre os casos de PHF), como também nas pacientes perdedoras de sal, que incidiu em 50,7% (há uma variação de 50% a 80% nos casos de HCA).

Quanto ao PHM, 52,7% dos pacientes eram portadores da síndrome de resistência periférica e 35,1% eram idiopáticos. Com referência à TPE (forma não classificada dos estados intersexuais), tivemos uma incidência relativamente alta, de 13,2% (33 casos), superior à literatura pesquisada. Sobre a SRT, houve

dois casos e um deles foi o 21º da literatura pesquisada. Apenas 52 casos de SSR foram descritos na literatura mundial, onde está incluído um caso nosso. Para complementar, das duas pacientes com DGP uma tinha disgerminoma bilateral, por sinal muito raro e tivemos também um paciente portador de DGM com gonadoblastoma bilateral, os tumores foram extraídos e os dois pacientes estão vivos (Quadro 23.11).

Quadro 23.11: ESTATÍSTICA QUANTO À DESIGNAÇÃO E REDESIGNAÇÃO SEXUAL, MATRIMÔNIO, PROLE, ALTA E ÓBITO

EVOLUÇÃO E RESULTADOS	Nº CASOS	%
DESIGNAÇÃO	41	14,1
REDESIGNAÇÃO	16	6,5
NÃO ACEITARAM REDESIGNAÇÃO	16	6,5
PACIENTES NA PUBERDADE	52	21,0
ADULTOS EM SEGUIMENTO	24	9,7
PACIENTES EM SEGUIMENTO	157	63,3
CASAMENTO	2	0,8
PROLE	1	0,4
ALTA	15	6,0
ÓBITO	14	5,6
TOTAL	250	100

O PHM idiopático e também a TPE, esta última, principalmente, nas formas incompletas (com ou sem remanescentes Mülllerianos e (ou) AAR), responderam por um número apreciável de casos. Esses diagnósticos diferem, no entanto, das estatísticas de outros autores; porém, se a maioria deles passarem de início a considerar como estado intersexual, as TPE, todo paciente ou RN com *gônadas não palpáveis* e também aqueles portadores de hipospadia com criptorquia, pelo menos unilateral (30% deles estão associados aos estados intersexuais), verão que suas estatísticas passarão a ter outros índices. Provavelmente, nesta última situação (hipospadia com criptorquia), no mínimo o diagnóstico de PHM idiopático será confirmado em maior escala, principalmente após ser submetido aos exames subsidiários, como, por exemplo, a genitografia. Neste exame será visualizado o utrículo prostático, nos seus mais variados tamanhos e localizações ao longo da uretra (classificação de Ikoma, 1985), como também outras estruturas dos derivados Mülllerianos, como vagina com sua desembocadura no SUG (Figuras 23.2 e 23.3), nos seus mais variados tipos (classificação de Newman, 1992).

CONCLUSÃO

Os diagnósticos nos portadores de GA foram estabelecidos segundo a classificação de Krebs, de acordo com seu sexo gonadal. Assim, a DGM apresenta um testículo e uma gônada em fita ou dois testículos displásticos, ou tumor. O HV contém tecido ovariano e testicular no mesmo indivíduo. O PHM é aquele que apresenta dois testículos. O PHF é aquela que apresenta dois ovários. Somente nas duas formas de pseudo-hermafroditismo é que existe concordância entre o sexo gonadal e o cromossômico.

Com relação aos cariótipos, os diagnósticos no 46,XX (cromatina positiva) são DGP, PHF, SSR e HV; aqueles com 46,XY (cromatina negativa) são DGP, HV, PHM e DGM. Nos casos com 45,X/46,XY (cromatina negativa) o diagnóstico pode ser uma DGM ou HV. Assim sendo, o diagnóstico da GA, de uma maneira geral, será orientado pela cromatina sexual, cariótipo, palpações de gônadas e do útero, mas alguns casos somente serão confirmados através da histologia das gônadas (laparotomia, laparoscopia ou inguinotomia), excetuando-se as síndromes decorrentes dos erros de biossíntese dos esteróides, as formas de estados intersexuais não classificadas e principalmente a HCA, cujo diagnóstico é determinado através da dosagem da 17- α -hidroxiprogesterona e se possível, que seja feito na vida intra-uterina (Quadro 23.4).

Em conclusão, os diagnósticos nos RN portadores de GA poderão ser estabelecidos a partir da cromatina sexual ou da palpação (ou não) de gônadas (Quadros 23.4 e 23.5). Nesta última eventualidade, em gônadas não palpáveis os principais diagnósticos são DGP, SRT, PHF (genitália externa simétrica), HV e DGM (genitália externa em geral é assimétrica, sendo mais freqüentemente desenvolvido o lado direito) e naquelas palpáveis são SSR, PHM, DGM e HV. Quando as duas gônadas são palpáveis e também o útero, apenas a hipótese de diagnóstico provável em GA é de HV e afastará por completo a DGM; porém, uma gônada palpável exclui apenas o PHF, mas mantém a hipótese de DGM; neste caso, apenas uma gônada será palpável ou não (Quadro 23.5).

Para melhor entendimento, os algoritmos contidos nos quadros 4 e 5 servirão de roteiros para se chegar aos diagnósticos e designações sexuais na GA. Estes dados somados a padronização de inúmeras condutas, de diagnósticos, de redesignações ou designações sexuais, que, devidamente catalogadas, poderão contribuir em muito para a literatura médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAUER, SB; Retik, AB; Colodny, AH- Genetic aspects of hypospadias. Urol. Clin. North. Am. 8:559-564, 1981;
2. BRAZ A- Diferenciação sexual anormal (genitália ambígua): uma contribuição. Pediatr. Mod. 34: 96-124, 1998;
3. BRAZ A- Tratamento do utrículo prostático através da via de acesso transesfincteroanorretal sagital posterior. Arq. Cient. 1: 103-106, 1996;
4. BRAZ A; Mustacchi Z; Andrade MCM- Anomalias da diferenciação sexual (genitália ambígua): *follow-up* de 25 anos. Pediatr. Atual, 9:11-37, 1996;
5. BRAZ, A & Andrade, MCM- Transsphinctericanorectal reconstruction of ambiguous genitalia: an innovative approach to neovaginoplasty, pioneer in Brazil. S. Paulo Med. J. 113:1022-1032, 1995;

6. BRAZ, A & Pinus, J- Intersexo: nossa experiência com 14 casos. *Pediatr. Mod.* 13:264-280, 1978;
7. BRAZ, A & San Felice, COS- Anomalias de cloaca: uma contribuição. *Pediatr. Mod.* 30:235-266, 1994;
8. BRAZ, A- Posterior sagittal transanorectal approach in patients with ambiguous genitalia: report of eight cases. *Pediatr. Surg. Int.* (in press), 1999;
9. BRAZ, A- Uma experiência em cirurgia reconstrutora de anomalia cloacal e genitália ambígua feminina: relato de 16 casos. *Rev. Bras. Med.* 6:244-260, 1995;
10. BRAZ, A- Unidade de intersexo: casuística e experiência de 12 anos. *Pediatr. Mod.* 28:349-375, 1992;
11. BRAZ, A; Caivano, VC & Andrade, MCM- Cirurgias reconstrutoras de genitália ambígua e hipospadia no sexo masculino: estudo crítico e experiência de 25 anos. *Pediatr. Mod.* 33:489-509, 1997;
12. BRAZ, A; Carnevale, J & Mustacchi, Z- Intersexo: Genitália Ambígua. In: Segre, CAM et al. RN. 2a ed., São Paulo, Sarvier, 1985, pp. 248-251;
13. BRAZ, A; Carnevale, J & Mustacchi, Z- Intersexo: Genitália Ambígua. In: Segre, CAM et al. RN. 3a ed., São Paulo, Sarvier, 1991, pp. 317-320;
14. BRAZ, A; Carnevale, J & Mustacchi, Z- Intersexo: Genitália Ambígua. In: Segre, CAM et al. RN. 4a ed., São Paulo, Sarvier, 1995, pp. 434-446;
15. BRAZ, A; Carnevale, J; Reis, MS; Arnhold, IJP et al.- Transposição de pênis e escroto: apresentação de 16 casos e uma nova proposição cirúrgica. *Pediatr. Mod.* 21:241-250, 1986;
16. BRAZ, A; Carnevale, J; Reis, MS; Arnhold, IJP et al.- Transposição de pênis e escroto: apresentação de 18 casos e uma nova proposição de técnica cirúrgica. *Clín. Pediatr.* 13:24-38, 1989;
17. BRAZ, A; Donda, AC & Giaccio, CD- Clitoroglandoplastia redutora subtunical: modificações de técnicas existentes. *Pediatr. Mod.* 24:281-297, 1989;
18. BRAZ, A; Donda, AC; Sobreiro, AR; Monteiro, RC et al.- Intersexualidade: redesignação sexual na adolescência com fertilidade e concepção. *Pediatr. Mod.* 27:505-520, 1991;
19. BRAZ, A; Sampaio, DS; Reis, MS & Mustacchi, Z- Organização e funcionamento de uma unidade de intersexo: apresentação de 60 casos. *Pediatr. Mod.* 19:151-176, 1984;
20. BRAZ, A; Sampaio, DS; Reis, MS & Mustacchi, Z- Organização e funcionamento de uma unidade de intersexo: apresentação de 60 casos. *Anais do IX Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Pediátrica*, Curitiba, PR, 1982, pp. 25-31;
21. BRAZ, A; Sampaio, DS; Reis, MS & Mustacchi, Z- Organização, funcionamento de uma unidade de intersexo. *Pediatr. Quir. Panam.* 12:26-35, 1984;
22. BURNS, E; Segaloff, A & Carrera, GM- Reassignment of sex: report of 3 cases. *J. Urol.* 84:126-128, 1960;
23. CANTY, TG- The child with ambiguous genitalia. *Ann. Surg.* 186:272-274, 1977;
24. DAMIANI, D- Estados intersexuais. *Pediatr. Mod.* 31:945-980, 1995;
25. DeMARCHI, M; Campagnoli, C; Ghiringhello, B; Ponzio, G et al.- Gonadal agenesis in a phenotypically normal female with positive H-Y antigen. *Hum. Genet.* 56:417-419, 1981;
26. DEWHURST, CJ & Gordon, RR- Estados Intersexuales. Barcelona, Ed. Pediátrica, 1970, pp. 23-90;
27. DINNER, M & Danish, RK- Intersex problems: their clinical recognition, evaluation, and management. *Surg. Annual* 11:403-410, 1979;
28. FEDERMAN, DD- Abnormal Sexual Development. Philadelphia & London, W. B. Saunders Co., 1968, pp. 135;
29. FERREIRA, ABH- Novo Dicionário Básico da Língua Portuguesa (Folha/Aurélio). Nova Fronteira, Rio de Janeiro, 1995, pp. 36-96;
30. GRUMBACH, MM & Van Wyk, JJ- Disorders of Sex Differentiation. In: *Textbook of*

- Endocrinology. Philadelphia, Williams & Wilkins Co., 1979, pp. 482;
31. HADJIATHANASION, CG; Brauner, R; Lortat-Jacob, S; Nivot, S et al.- True hermaphroditism: genetic variants and clinical management. *J. Pediatr.* 125:738-744, 1994;
 32. IKOMA, F; Shima, H & Yabumoto, H- Classification of enlarged prostatic utricle in patients with hypospadias. *Brit. J. Urol.* 98:334-337, 1985;
 33. IMPERATO-McGinley, J & Peterson, RE- Male pseudohermaphroditism: the complexity of male phenotypic development. *Am. J. Med.* 61:251-254, 1975;
 34. JONES, HW & Scott, WW- Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1971, pp. 75;
 35. LILFORD, RJ & Dear, PRF- The intersex baby. *Brit. J. Hosp. Med.* 37:28-34, 1987;
 36. LOBE, TE; Woodall, DL; Richards, GE; Cavallo, A et al.- The complications of surgery for intersex: changing patterns over two decades. *J. Pediatr. Surg.* 22:651-652, 1987;
 37. MENDONÇA, BB; Bloise, W & Arnhold, IJP- Distúrbios do Desenvolvimento Sexual. In: Lodovici, O et al. *Anomalias Urogenitais Congênitas*. São Paulo, Sarvier, 1986, pp. 21-44;
 38. MONEY J & Tucker P - Os papéis sexuais. São Paulo, Brasiliense, 1981, 18-34;
 39. MONEY J; Hampson JG & Hampson JL- Hermaphroditism: recommendations concerning assignment of sex, change of sex, and psychological management. *Bull J Hopkins Hosp* 97:284-300, 1955;
 40. MOREIRA-Filho, CA; Otto, PG; Mustacchi, Z; Frota-Pessoa, O et al.- H-Y antigen expression in a case of XX true hermaphroditism. *Hum. Genet.* 55:309-314, 1980;
 41. MOREIRA-Filho, CA; Toledo, SPA; Bagnolli, VR; Frota-Pessoa, O et al.- H-Y antigen in Swyer syndrome and the genetics of XY gonadal dysgenesis. *Hum. Genet.* 53:51-56, 1979;
 42. NEWMAN, K; Randolph, J & Anderson, K- The surgical management of infants and children with ambiguous genitalia: lessons learned from 25 years. *Ann. Surg.* 215:644-653, 1992;
 43. QUAGLIA, DRGE- O Paciente e a Intersexualidade. São Paulo, Sarvier, 1980, pp. 11-131;
 44. ROSENBERG, C; Mustacchi, Z; Braz, A; Arnhold, IJP et al.- Testicular regression in a patient with virilized female phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 19:183-188, 1984;
 45. ROSENBERG, C; Mustacchi, Z; Braz, A; Carnevale, J et al.- Testicular Regression Syndrome. In: McKusick, VA et al. *Mendelian Inheritance in Man*. 9th ed., Baltimore & London, Johns Hopkins Univ. Press, 1990, pp. 1497;
 46. SAENGER, P- Abnormal sex differentiation. *J. Pediatr.* 104:1-17, 1984;
 47. SAMPAIO, DS; Paiva, MR; Mustacchi, Z; Braz, A et al.- Psicologia da intersexualidade humana. *Rev. Ciên. Cult.* 33:911-919, 1981;
 48. SCHULTE, MJ- Positive H-Y antigen testing in a case of XY gonadal absence syndrome. *Clin. Genet.* 16:438-440, 1979;
 49. WILKINS L- Diagnostico y Tratamiento de las Enfermedades Endocrinas en la Infancia y en la Adolescencia. (3a. ed.), Barcelona, Ed Espaxs, 1966, pp. 311-355;
 50. WILSON, JD & Goldstein, JL- Classification of Hereditary Disorders of Sexual Development: In: Bergsman, D. *Genetic Forms of Hypogonadism*. Birth Defects Original the National Foundation, vol. 11, 1975, pp. 1-15.