

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA E CIRURGIA DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DANIEL MAGNO CHARONE  
VANESSA ALVES DE CARVALHO**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PORTADORES DE  
ANOMALIAS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE  
ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL FUNDAÇÃO SANTA CASA DE  
MISERICÓRDIA DO PARÁ, NO PERÍODO DE AGOSTO DE 2001 A OUTUBRO DE  
2010.**

**BELÉM  
2011**

DANIEL MAGNO CHARONE  
VANESSA ALVES DE CARVALHO

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PORTADORES DE ANOMALIAS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ, NO PERÍODO DE AGOSTO DE 2001 A OUTUBRO DE 2010.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela Faculdade de Medicina e Cirurgia do Pará da Universidade Federal do Pará.

**Orientadora:** Dra. Kátia Soares de Oliveira

**Co-orientadora:** Dra. Lena Stilianidi Garcia

BELÉM  
2011

## **DEDICATÓRIA**

Dedicamos este trabalho a Deus, por nos iluminar e nos dar inspiração e força para dar continuidade no seguimento deste trabalho.

Aos nossos familiares, principalmente aos nossos pais, que estiveram sempre presentes mesmo durante a nossa ausência, nos incentivando e nos acalmando nos momentos difíceis, fazendo-nos enxergar além de nossas expectativas e nos auxiliando a sermos melhores.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos a todos que contribuíram para o sucesso deste trabalho.

Primeiramente a Deus, pois Ele é fonte de sabedoria e de conhecimento, é força e perseverança, é paciência e confiança. Enfim, sem Ele nossa jornada seria mais árdua.

Aos nossos pais, que sempre nos apoiaram através de incentivos, palavras de amor, conversas, demonstrações de afeto e desejo de nos verem como profissionais.

Aos nossos familiares que souberam lidar com as nossas variações de humor e sempre estavam dispostos a deixar nosso dia um pouco mais alegre, apesar dos estresses do cotidiano.

Aos nossos companheiros, que conviveram com a nossa ausência, adequando-se aos nossos horários, por vezes complexos, para nos fornecer um pouco de carinho e atenção.

Aos nossos amigos, que se mantiveram presentes em nossas vidas, seja com um telefonema, seja com um simples gesto, lembrando-nos que podemos contar com eles.

Às nossas orientadoras, Dra. Kátia Soares de Oliveira e Dra. Lena Stilianidi Garcia, que souberam fornecer seus conhecimentos e nos guiar pelos melhores caminhos nessa longa jornada.

## EPÍGRAFE

*“Para realizar grandes conquistas,  
devemos não apenas agir,  
mas também sonhar; não apenas planejar,  
mas também acreditar”  
(Anatole France)*

## RESUMO

As Anomalias da Diferenciação Sexual são doenças que cursam com alterações genitais e/ou gonadais que podem colocar em risco a integridade psicossocial da criança, devendo ser investigada precocemente nos casos de suspeição de genitália atípica para definição de conduta clínico-cirúrgica adequada. OBJETIVOS: buscou-se demonstrar o perfil clínico epidemiológico dos pacientes portadores de anomalia do desenvolvimento sexual atendidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010. METODOLOGIA: realizou-se um estudo observacional, descritivo, transversal e de prevalência através da análise de 157 prontuários, onde apenas 132 se encaixaram nos critérios de inclusão e de exclusão, coletando-se informações a cerca de identificação, antecedentes familiares e pessoais, suspeição clínica, exame físico, métodos diagnósticos, conduta terapêutica e seguimento ambulatorial dos prontuários médicos, utilizando-se do Microsoft Excel® 2003, Microsoft Word® 2003 e Epi Info 3.5.2 e BioEstat 5.0 para codificação, compilamento, análise estatística dos dados e produção de gráficos e tabelas, obtendo-se medidas de tendência central e medidas de dispersão, além de testes paramétricos com nível  $\alpha$  de significância, valores iguais ou menores a 0,05 para rejeição da hipótese de nulidade. RESULTADOS: 53,8% dos pacientes eram procedentes do interior do Estado do Pará; 48,5% foram registrados com sexo masculino, onde se pode observar que os não registrados foram diagnosticados mais precocemente ( $p < 0,05$ ); 16,7% havia antecedentes de genitália atípica na família, 23,5% possuíam história de morte neonatal ou abortamento e 7,6% tinham pais consanguíneos; 75,8% nasceram em Hospital; a primeira suspeição ocorreu em 42,4% nos recém-nascidos, 54,5% por pediatras, sendo que quando a suspeição foi feita por médicos, o diagnóstico foi estabelecido mais precocemente ( $p < 0,05$ ); a primeira consulta se deu em 32,6% na faixa etária dos lactentes; a classificação de Prader não foi referida em 84,8% dos casos; o estadiamento de Tanner foi considerado em 74,2% como impúbere; encontrou-se predominantemente hipospádia ( $n=43$ ), criptorquidia ( $n=41$ ) e clitorimegalia ( $n=27$ ); 68,9% dos diagnósticos ocorreram no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, sendo 36,2% nos lactentes; 100% dos pacientes realizaram cariótipo, com 42,4% de 46,XY e 23,5% de 46,XX; 24,2% fizeram histopatológico; 22,7% definiram etiologia como Hiperplasia Congênita das Supra-Renais e 16,7% como Síndrome de Turner; 31,9% iniciaram tratamento na fase de pré-escolar; 51,3% deles com um intervalo inferior a três meses do diagnóstico; 34,1% fizeram

apenas tratamento clínico, enquanto 18,9% fizeram somente tratamento cirúrgico, com 5,3% casos de retificação do sexo; 65,2% faziam acompanhamento psicológico; 28,8% tinham seguimento irregular e 37,1% abandonaram o Ambulatório, dos quais 30,6% retornaram ao Serviço. **CONCLUSÃO:** o Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica é fundamental para o manejo das anomalias da diferenciação sexual. Entretanto, apesar dos resultados obtidos aproximarem-se com os encontrados na literatura, observa-se que ainda há escassez de informações a cerca do perfil clínico-epidemiológico destes pacientes, com limitações ao protocolo de atendimento, fazendo-se necessário um aprimoramento da educação em saúde para que o reconhecimento e conduta frente a um caso de atipia genital sejam adequados, reduzindo, com isso, seus impactos psicossociais sobre a vida destes pacientes.

**Palavras-chave:** Anomalia da Diferenciação Sexual; Genitália Atípica; Perfil Clínico-Epidemiológico.

## ABSTRACT

The Disorders of Sex Development are diseases that attend with genital and/or gonads alterations that can damage the child's psychosocial integrity; they should be early investigated in any suspicious of atypical genitalia to define a proper clinical and surgical management. OBJECTIVES: the present study tried to demonstrate the epidemiological and clinical profile of the patients that have disorders of sex development and were consulted in Pediatrics Endocrinology Clinic of Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, between August 2001 and October 2010. METODOLOGY: it was made an observational, descriptive, transversal study of prevalence using 157 medical records, but just 132 fits in inclusion and exclusion criteria, so was collected information about identification, familiar and personal history, clinical suspicious, physical examination, diagnostics methods, treatment options and follow-ups. All the data was stored, analyzed, coded and compiled through Microsoft Excel® 2003, Microsoft Word® 2003, Epi Info 3.5.2 and BioEstat 5.0, so the tablets and graphics could be made and the central tendency measures and dispersion measures could be obtained, besides parametric tests with  $\alpha$  level of significance (values equal or minor than 0.05 reject the nullity hypothesis). RESULTS: 53.8% of the patients were coming from Pará State's interior; 48.5% were registered like man, otherwise the non-registered patients were diagnosed earlier ( $p < 0.05$ ); 16.7% had atypical genital history in family, 23.5% had neonatal death or abortion positive history and 7.6% had consanguinity parents; 75.8% were born in Hospital; the first suspicious was made in 42.4% newborns, 54.5% by pediatricians, with information that when this suspicious was made by doctors, the diagnosis was earlier ( $p < 0.05$ ); the first consult occurred in 32.6% infants; the Prader classification wasn't referred in 84.8% of the cases; the Tanner staging was considered prepubescent in 74.2%; the clinical findings were, predominantly, hypospadias ( $n=43$ ), cryptorchidism ( $n=41$ ) and clitorimegaly ( $n=27$ ); 68.9% of the diagnosis occurred at Pediatrics Endocrinology Clinic, with 36.2% infants; 100% of the patients done karyotype exam, being the 46,XY the most frequent with 42.4% followed by 46,XX with 23.5%; 24.2% realized histological examinations; 22.7% had congenital adrenal hyperplasia and 16.7% had etiological diagnosis of Turner Syndrome; 31.9% started the treatment in preschoolers; 51.3% started the treatment with less than three months from the etiological diagnosis; 34.1% did just clinical treatment, against 18.9% did just surgical treatment; there was 5.3% of the patients that needed to correct the creation sex; 65.2% were in psychological care; 28.8%

were doing irregular follow-ups, 37.1% abandoned the Clinic, which 30.6% returned to Service. **CONCLUSION:** the Pediatrics Endocrinology Clinic Service is essential for the management of the disorders of sex development. Otherwise the obtained results were very close to what was verified in the literature, it's observed that there is shortage information about clinical and epidemiological profile of those patients, with plenty of limitation to care protocol, exposing that is need to upgrade the medical education for an easy recognizing and management against an atypical genitalia case, so the impacts in psychosocial life will be reduced.

**Key-words:** Disorders of Sex Development; Atypical Genitalia; Clinical-Epidemiological Profile.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Classificação de Prader para os graus de ambigüidade genital. ....	24
<b>Figura 2</b> - Roteiro diagnóstico das ADS baseado no achado inicial do exame físico (presença de gônadas palpáveis). ....	26
<b>Gráfico 1</b> - Antecedentes familiares dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	34
<b>Gráfico 2</b> - Faixa etária da primeira suspeição de ADS nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	35
<b>Gráfico 3</b> - Responsável pela primeira suspeição de ADS nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	36
<b>Gráfico 4</b> - Faixa etária, na primeira consulta, dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	37
<b>Gráfico 5</b> - Achados no exame físico dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	39
<b>Gráfico 6</b> - Sexo de registro dos pacientes atendidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	40
<b>Gráfico 7</b> - Faixa etária, ao diagnóstico, dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	41
<b>Gráfico 8</b> - Intervalo de tempo entre a primeira consulta e a confirmação diagnóstica dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	42
<b>Gráfico 9</b> - Frequência do diagnóstico genético dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	43
<b>Gráfico 10</b> - Definição etiológica dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	44
<b>Gráfico 11</b> - Faixa etária dos pacientes com ADS que foram submetidos a tratamento no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	45
<b>Gráfico 12</b> - Intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento dos pacientes tratados no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	46

**Gráfico 13** - Frequência de retificação de sexo dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....47

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> - Proposta de modificação de nomenclatura em Anomalias da Diferenciação Sexual. ....	21
<b>TABELA 2</b> - Classificação baseada no cariótipo e etiologia da anormalidade sexual com a utilização dos novos termos propostos. ....	22
<b>TABELA 3</b> - Possibilidades diagnósticas com base no cariótipo e dados clínicos. ....	27
<b>TABELA 4</b> - Procedência dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	34
<b>TABELA 5</b> - Distribuição dos pacientes com história familiar de morte neonatal ou abortamento positiva de acordo com o diagnóstico etiológico, dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	35
<b>TABELA 6</b> - Frequência de parto hospitalar dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	35
<b>TABELA 7</b> - Relação entre a procedência e a média da idade na primeira consulta dos pacientes atendidos no ambulatório de ADS, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	37
<b>TABELA 8</b> - Relação entre a média da idade da primeira suspeição e o responsável pela primeira suspeita de ADS nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	38
<b>TABELA 9</b> - Relação entre a média da idade do diagnóstico final e o responsável pela primeira suspeição de ADS nos pacientes diagnosticados no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	38
<b>TABELA 10</b> - Classificação de Prader nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	38
<b>TABELA 11</b> - Estadiamento de Tanner dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	39
<b>TABELA 12</b> - Distribuição quanto ao estabelecimento de diagnóstico dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	40
<b>TABELA 13</b> - Relação entre o sexo de registro e a média da idade do diagnóstico final dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	40
<b>TABELA 14</b> - Realização de exames de cariótipo e histopatológico nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	42

<b>TABELA 15</b> - Diagnóstico etiológico em relação ao cariótipo dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	43
<b>TABELA 16</b> - Diagnóstico etiológico em relação ao histopatológico nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	44
<b>TABELA 17</b> - Relação entre o diagnóstico etiológico e o tratamento dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	45
<b>TABELA 18</b> - Características dos pacientes que tiveram o sexo retificado, atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	47
<b>TABELA 19</b> - Relação entre acompanhamento psicológico e procedência dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	48
<b>TABELA 20</b> – Acompanhamento clínico dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	48
<b>TABELA 21</b> – Abandono do seguimento clínico dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	48
<b>TABELA 22</b> – Retorno para seguimento clínico dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica e que abandonaram o Serviço, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	48
<b>TABELA 23</b> - Diagnóstico etiológico dos pacientes que abandonaram o Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA. ....	49

## LISTA DE ABREVIATURA

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona

ADS: Anomalia da Diferenciação Sexual

Aguard.: Aguardando

Alter.: Alterações

Cariót.: Cariótipo

CFM: Conselho Federal de Medicina

CONEP: Comitê Nacional de Ética em Pesquisa

DG: Disgenesia Gonadal

DGM: Disgenesia Gonadal Mista

DGP: Disgenesia Gonadal Pura

DHT: diidrotestosterona

DSD: Disorders of Sex Development

hCG: Gonadotrofina Coriônica Humana

HFSCMPA: Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

HSCR: Hiperplasia Congênita das Supra-Renais

HV: Hermafroditismo Verdadeiro

IA: Insensibilidade Androgênica

IAC: Insensibilidade Androgênica Completa

IAP: Insensibilidade Androgênica Parcial

MF: Malformação

MURCS: Ductos de Müller, Alterações Renais, Cérvico-torácicas e/ou Somáticas

PHF: Pseudohermafroditismo Feminino

PHM: Pseudohermafroditismo Masculino

PROPAZ: Programa de Atendimento Exclusivo para Crianças e Adolescentes vitimizados pela Violência Sexual

SBEM: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

SBP: Sociedade Brasileira de Pediatria

Sínd.: Síndrome

T/DHT: relação entre níveis de testosterona e níveis de diidrotestosterona

T: testosterona

No que tange à idade

a: anos

m: meses

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1. PROBLEMA .....	16
1.2. OBJETIVOS .....	17
1.2.1 Objetivo Geral .....	17
1.2.2. Objetivos Específicos .....	17
1.3. JUSTIFICATIVA .....	17
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
2.1. DEFINIÇÃO.....	19
2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.3. CLASSIFICAÇÃO.....	21
2.4. DIAGNÓSTICO E CONDUTA TERAPÊUTICA.....	23
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>30</b>
3.1. TIPO DE PESQUISA .....	30
3.2. LOCAL.....	30
3.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA DE ESTUDO .....	30
3.3.1. Critérios de Inclusão.....	31
3.3.2. Critérios de Exclusão.....	31
3.4. COLETA DE DADOS .....	31
3.5. ANÁLISE DE DADOS .....	32
3.6. ASPECTOS ÉTICOS .....	33
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>50</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>15</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>18</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O nascimento de uma criança é um acontecimento cercado de muitas expectativas. Os pais esperam do médico uma resposta com relação ao sexo do recém-nascido, que na maioria dos casos, é facilmente determinado através do exame físico da genitália externa, no entanto, algumas crianças apresentam alterações que dificultam a atribuição do sexo nesse primeiro momento. (SOWANDE; ADEJUYIGBE, 2009).

A aparência da genitália externa é resultado de uma interação complexa entre processos endócrinos e genéticos durante o desenvolvimento fetal, constituindo-se numa verdadeira obra de engenharia genética e hormonal. (BARROS, 1990; SOWANDE; ADEJUYIGBE, 2009)

O exame físico deve ser feito minuciosamente, observando a transição da vida fetal para a vida neonatal, facilitando a identificação precoce de anomalias genitais e problemas de saúde, possibilitando uma intervenção imediata se necessário. (FULORIA; KREITER, 2002).

De acordo com os critérios de definição elaborados por Danish, em 1982, há diagnóstico de ambigüidade genital, se qualquer uma das manifestações, listadas a seguir, estiver presente:

- Numa genitália de aspecto masculino: gônadas não palpáveis; comprimento peniano menor que 2,5 desvios-padrão da média de tamanho peniano normal para a idade; gônadas com maior diâmetro inferior a 8 mm; presença de massa inguinal palpável e hipospádia.
- Numa genitália de aspecto feminino: diâmetro clitoriano superior a 6 mm; gônada palpável em bolsa labioescrotal; fusão labial posterior; massa inguinal.

O desenvolvimento genital anormal pode colocar em risco a integridade do psiquismo e a vida da criança, sendo necessária a tomada de medidas precoces no intuito de se encontrar a causa para possibilitar a determinação do sexo e estabelecer a conduta terapêutica mais adequada. (ANDRADE et al., 2008; DAMIANI; DICHTCHEKENIAN; SETIAN, 1986; LEE et al., 2006)

Segundo o Consenso elaborado em 2006, as anomalias da Diferenciação Sexual (ADS) podem ser divididas em: ADS 46/XY, ADS 46/XX e ADS ovotesticular.

A etiologia mais freqüente da ADS/XX é a hiperplasia congênita de supra-renais por deficiência da enzima P450C21 (BRAGA; SILVA; TATSUO, 2005); enquanto nas ADS/XY, uma das maiores causas é a deficiência da enzima 5 $\alpha$ -Redutase-2. (CHAN et al., 2009)

O pediatra, no seu cotidiano, se depara com situações conflituosas que ainda não permitem a espera do momento ideal, preferindo-se uma intervenção precoce. O tratamento foca-se na definição sexual com objetivo de minimizar os possíveis traumas sócio-psicológicos na criança, sendo que as novas propostas renegam a situação a um segundo plano em detrimento da gravidade do quadro. (SILVA et al., 2006)

Tais traumas ocorrem com menor freqüência com a terapêutica precoce, no entanto há vários relatos de inadequação sexual após correção cirúrgica dos genitais, destacando a importância dos aspectos psicológicos e sociais envolvidos na atribuição de um gênero, além da necessidade de uma avaliação multidisciplinar, a fim de reduzir as discordâncias sexuais e evitar insatisfações pessoais. (MIRANDA et al., 2005; SANTOS; ARAÚJO, 2008; SILVA et al., 2006)

Algumas formas de ADS são graves, tais como a HCSR com forma clínica perdedora de sal, a qual ocasiona uma diminuição dos níveis de sódio no sangue, bem como uma hipercalemia, podendo evoluir com descompensação metabólica e desidratação severa (BRUNHARA; PETEAN, 2003); outras gravidades são às síndromes congênitas de malformação complexas como a extrofia vesical, cuja ocorrência propicia às infecções de todo o trato urinário, bem como a ulcerações da bexiga evidente (RAMOS; GALEAS, 1983). Portanto, ambas as condições devem ser tratadas como emergências médicas, haja vista que um retardo diagnóstico pode aumentar o risco de morte.

## 1.1. PROBLEMA

Qual o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com ADS atendidos no ambulatório de endocrinologia pediátrica do HFSCMPA, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010?

## 1.2. OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo Geral

Demonstrar o perfil clínico epidemiológico dos pacientes portadores de anomalia do desenvolvimento sexual atendidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HFSCMPA, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010.

### 1.2.2. Objetivos Específicos

- Descrever os casos de anomalia do desenvolvimento sexual;
- Caracterizar a casuística de acordo com aspectos demográficos e clínicos observados;
- Identificar a faixa etária mais prevalente de acordo com a primeira suspeita, a primeira consulta, o diagnóstico final e início de tratamento;
- Verificar as divergências entre o sexo de criação, observado na data de admissão, com o sexo verificado pelo cariótipo e suas devidas etiologias;
- Determinar o período entre a admissão e o diagnóstico final, bem como o intervalo de tempo para se iniciar o tratamento das ADS dos pacientes;
- Observar a prevalência de casos de ADS, de acordo com seus diagnósticos etiológicos;
- Informar o índice de retificação do sexo de registro;
- Relatar a questão de seguimento clínico irregular, abandono do serviço e retorno ao atendimento médico;
- Comparar os resultados obtidos, com os dados da literatura.

## 1.3. JUSTIFICATIVA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define saúde como sendo o estado de completo bem-estar físico, social e mental, sendo a identidade sexual um fator importante para sua formação psicossocial.

Não ter definido com clareza essa identidade sexual psicossocial gera seqüelas psicológicas e sociais de caráter perene que comprometem a saúde do paciente e de sua família.

Nas HCSR de forma clínica perdedora de sal que pode cursar com choque hipovolêmico, bem como nas ADS associadas a síndromes de mal-formação complexas o diagnóstico precoce é fundamental, pois se trata de condições de emergência médica que colocam os pacientes em risco de morte.

Portadores de ADS serão identificados inicialmente pelo pediatra. Assim é de suma importância a capacitação destes especialistas para o reconhecimento dessa condição clínica, tanto para o atendimento imediato das emergências clínicas, como para o oportuno encaminhamento para os centros médicos de referência para atendimento de ADS.

A resolução do CFM nº 1.664/2003 versa sobre as orientações imprescindíveis para o atendimento desta população. Sendo a primeira iniciativa jurídica oficial de amparo a estes pacientes que ficam temporariamente sem definição do sexo biopsicossocial.

A determinação do perfil clínico epidemiológico destes pacientes é, pois, de grande importância uma vez que favorecerá um maior conhecimento dessa problemática, o que facilitará a instituição de políticas de saúde pública específicas para estes pacientes e suas famílias. Contribuindo ainda para inserção do Pará no contexto Nacional entre os grupos empenhados na assistência médica aos portadores de ADS.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. DEFINIÇÃO

Alguns autores definem ADS por sua concepção mais literal, abrangendo todos os pacientes cujo sexo não pôde ser designado na avaliação clínica inicial. Outros autores já preferem enquadrar estes pacientes como distúrbios da diferenciação sexual, tendo ou não alterações genitais extremas a ponto da designação sexual estar comprometida. (ANDRADE et al., 2008; BRAGA, 2008; DAMIANI et al., 2001; DAMIANI; DICHTCHEKENIAN; SETIAN, 1986)

O termo intersexo não explica um estado patológico, mas é amplamente utilizado para descrever condições relacionadas ao desenvolvimento sexual atípico, seja na determinação ou na diferenciação sexual (BARROS, 1990; ZAPARACKAITÊ; BARAUSKAS, 2003). Além disso, este termo denota um sexo intermediário ou terceiro sexo, sendo considerado pejorativo para os pacientes, sendo melhor denominar esta condição de anomalia da diferenciação sexual. (DAMIANI; GUERRA-JÚNIOR, 2007; LEE et al., 2006)

De maneira simplificada, anomalia da diferenciação sexual é definida como discordância entre o sexo genético, o sexo gonadal/hormonal e o sexo fenotípico. Desta forma podemos observar genitálias normais ou ambíguas nos pacientes afetados. (ibid.)

### 2.2. EPIDEMIOLOGIA

Doenças genéticas são responsáveis por surpreender milhões de famílias todos os anos, já que cerca de 3 a 4% de todos os nascimentos apresentam algum defeito congênito. Trata-se de uma importante causa de mortalidade infantil, além de ser causa de elevados números de internações em hospitais pediátricos. (RIBEIRO, 2002)

Estudos genéticos e endócrinos mostram que anormalidades da genitália externa ocorrem em 1 a cada 4.500 a 10.000 crianças, compreendendo a 1,7% de todos os nascimentos vivos. (DAMIANI; GUERRA-JÚNIOR, 2007; SOWANDE; ADEJUYIGBE, 2009)

Apesar desses dados, a ambigüidade genital possui prevalência conflitante, pois os critérios utilizados para caracterizar a genitália ambígua ainda não estão totalmente definidos. (ANDRADE et al., 2008)

Em 1987, um estudo feito na América do Sul baseou-se na impossibilidade de definição do sexo do recém-nascido para determinar a prevalência de casos de genitália ambígua. Quando analisado somente a questão genital, a prevalência foi de 1 caso em cada 20.000 nascimentos, sendo a hiperplasia adrenal congênita a principal causa (25 a 50%). Enquanto que se analisado a genitália ambígua em conjunto a outras malformações, a prevalência observada foi de 1 para 6.900 nascimentos. No entanto, nesse estudo não foram incluídos casos de hipospádia e o tempo de observação dos pacientes foi bastante reduzido, não podendo identificar a genitália como feminina ou masculina na primeira avaliação. (ibid.)

Em 2000, uma revisão de literatura detalhou o que seria o “homem perfeito” e a “mulher perfeita”, sendo que qualquer alteração observada seria enquadrada como anomalia da diferenciação sexual. Assim, incluíram-se distúrbios cromossômicos, agenesia de pênis e vagina, criptorquidia, hipospádia, micropênis e clitoromegalia isolados, distúrbios na produção hormonal, causas tumorais de excesso hormonal, disgenesias gonadais e hermafroditismo verdadeiro. A partir desses dados, estimou-se que a frequência da anomalia da diferenciação sexual poderia ser tão alta quanto 2% dos nascidos vivos, mas somente 0,1 a 0,2% deles foram submetidos à cirurgia de reconstrução genital. Entretanto, esse estudo foi criticado por incluir síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner e hiperplasia adrenal congênita de forma não clássica como intersexo, sendo que se os critérios utilizados fossem mais rígidos, a real prevalência desta afecção estaria em torno de 0,0018%. (ibid.)

A hiperplasia adrenal congênita por deficiência da enzima P450C21 é a causa mais frequente de ADS/XX, com incidência de 1 em cada 10.000 a 15.000 nascimentos – 1:15.000 na Lituânia; 1:10.000 a 1:15.000 no Brasil e; 1:13.000 nos Estados Unidos –, sendo que a deficiência da enzima 11 $\beta$ -hidroxilase corresponde a 5% dos casos, com frequência por volta de 1 a cada 100.000 nascimentos (ALVES; BALESTERI JUNIOR; TORALLES, 2006; BYNE, 2006; ZAPARACKAITĖ; BARAUSKAS, 2003). Enquanto que a insensibilidade completa aos andrógenos possui incidência variando de 1 em cada 2.000 a 60.000 nascimentos. (BYNE, 2006; ZAPARACKAITĖ; BARAUSKAS, 2003)

A deficiência da enzima 5 $\alpha$ -redutase afeta o fenótipo masculino, tendo sua prevalência desconhecida, no entanto em alguns locais, como na República Dominicana, acredita-se que seja alta devido a casamentos consangüíneos. (BYNE, 2006)

A ADS ovotesticular é uma causa rara de anomalia no mundo, variando de 2 a 10% dos casos, sendo que na África do Sul ela é responsável por 50% dos casos de intersexo. (SBEM; SBP, 2004)

### 2.3. CLASSIFICAÇÃO

Diferentes formas de nomenclatura e classificação para as anomalias da diferenciação sexual surgiram ao longo do tempo, modificando-se de acordo com a análise da terminologia utilizada e sua repercussão social.

**TABELA 1** - Proposta de modificação de nomenclatura em Anomalias da Diferenciação Sexual.

<b>Nomenclatura Prévia</b>	<b>Nomenclatura Proposta</b>
Intersexo	Anomalia da Diferenciação Sexual (ADS) ou Disorders of Sex Development (DSD)
Pseudo-hermafroditismo masculino Sub-virilização num homem XY Sub-masculinização num homem XY	ADS 46, XY ou 46,XY DSD
Pseudo-hermafroditismo feminino Virilização numa mulher XX Masculinização numa mulher XX	ADS 46,XX ou 46,XX DSD
Hermafroditismo verdadeiro	ADS ovotesticular ou ovotesticular DSD
Homem XX ou Sexo Reverso XX	ADS 46,XX testicular ou 46,XX testicular DSD
Sexo Reverso XY	Disgenesia gonadal completa 46,XY

Fonte: LEE et al., 2006

Anteriormente, o fator determinante para a classificação era a natureza da gônada presente, dessa forma, utilizavam-se os termos Pseudo-hermafroditismo masculino (genitália ambígua com testículos), Pseudo-hermafroditismo feminino (genitália ambígua com ovários) e Hermafroditismo verdadeiro (testículo e ovário presentes num mesmo indivíduo com ou sem genitália ambígua), que além de serem considerados, por alguns críticos, termos

pejorativos, determinavam um gênero que nem sempre era o adotado pela criação da família (DAMIANI; GUERRA-JUNIOR, 2007). No entanto, no final de 2005, em Chicago, um grupo de especialistas membros da *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES) e da *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) elaborou um consenso visando determinar uma nomenclatura e classificação “sem estigmas”, assim como, normas de condutas diagnósticas e terapêuticas adequadas, evidenciada na Tabela 1. (LEE et al., 2006)

**TABELA 2** - Classificação baseada no cariótipo e etiologia da anormalidade sexual com a utilização dos novos termos propostos.

Novos Termos	Etiologia
<p style="text-align: center;"><b>ADS CROMOSSOMO SEXUAL</b></p>	<p>45, X (Síndrome de Turner e Variantes) 47, XXY (Síndrome de Klinefelter e Variantes) 45, X / 46, XY (DGM, ADS ovotesticular) 46, XX / 46, XY (ADS ovotesticular)</p> <p>Desordens no desenvolvimento gonadal (testicular):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disgenesia gonadal completa</li> <li>2. Disgenesia gonadal parcial</li> <li>3. Regressão gonadal</li> <li>4. ADS ovotesticular</li> </ol>
<p style="text-align: center;"><b>ADS 46, XY</b></p>	<p>Desordens na síntese ou ação dos andrógenos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Defeito na biossíntese de andrógenos (deficiência da 17-hidroxilase, deficiência de 5<math>\alpha</math>-redutase tipo 2)</li> <li>2. Defeito na ação de andrógenos (Síndrome da insensibilidade completa de andrógenos e síndrome da insensibilidade parcial de andrógenos)</li> <li>3. Defeito no receptor do hormônio luteinizante (hipoplasia ou agenesia das células de Leydig)</li> <li>4. Desordens no hormônio anti-mulleriano e no receptor do hormônio anti-mulleriano (Persistência dos ductos de Muller)</li> </ol> <p>Desordens no desenvolvimento gonadal (ovariano):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ADS ovotesticular</li> <li>2. ADS testicular (ex. SRY, duplicata de SOX9)</li> <li>3. Disgenesia gonadal</li> </ol>
<p style="text-align: center;"><b>ADS 46, XX</b></p>	<p>Excesso de andrógenos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fetal (deficiência de 21-hidroxilase, deficiência de 11-hidroxilase)</li> <li>2. Fetoplacentária (deficiência de aromatase, P450 oxireductase)</li> <li>3. Materno (luteoma, exógenos, etc.)</li> </ol> <p>Outras:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Extrofia cloacal</li> <li>2. Atresia vaginal</li> <li>3. MURCS</li> <li>4. Outras síndromes</li> </ol>

O consenso de declaração e manejo das desordens intersexuais, elaborado em 2006, apresenta um exemplo de classificação baseada no cariótipo e etiologia da anormalidade sexual, aplicando-se os novos termos propostos, como observado na Tabela 2.

Segundo Damiani e Guerra-Junior (2007), essa nova nomenclatura ainda apresenta termos controversos que devem ser mais bem estudados e revistos.

#### 2.4. DIAGNÓSTICO E CONDUTA TERAPÊUTICA

Ao nascimento de uma criança o pediatra e sua equipe têm um papel de fundamental importância, a determinação do sexo fenotípico do bebê. No entanto, ele pode deparar-se com a dúvida ao realizar a inspeção da genitália externa e não conseguir esclarecer, de imediato, para a família se é menino ou menina. Frente a casos suspeitos, o “primeiro médico” deve ter cautela e partir para uma investigação minuciosa, orientando a família a não registrar a criança enquanto não for decidido, claramente, o sexo de criação, já que uma situação de definição de sexo mal resolvida poderá levar a prejuízos irreparáveis ao bem-estar psicossocial do paciente. (GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2002)

Após a identificação de anormalidades no exame físico imediato da genitália do recém-nascido, ou até mesmo de uma suspeita (por um médico supostamente conhecedor das variantes da normalidade de uma genitália externa), uma equipe multidisciplinar deve ser acionada para dar prosseguimento a investigação e determinação do diagnóstico etiológico preciso, pois, a partir deste, a melhor conduta terapêutica poderá ser seguida. (CFM, 2003; GUERRA-JUNIOR; MACIEL-GUERRA, 2007)

A investigação dos casos de ADS segue algumas etapas que auxiliam e direcionam a equipe para a melhor escolha do sexo de criação que será proposto para a família. (ibid.)

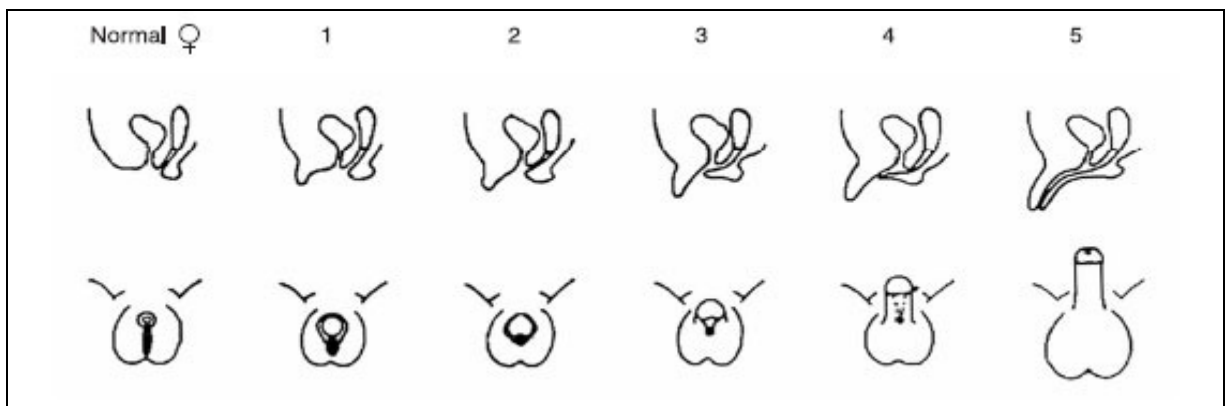
Na anamnese, devem-se avaliar os antecedentes gestacionais, com atenção ao uso de progestágenos, testosterona e danazol (droga utilizada no tratamento de endometriose) pela mãe e a sinais de virilização materna (presença de tumores de origem ovariana ou adrenal);

antecedentes familiares, como consangüinidade entre os pais, casos semelhantes na família, história familiar de atraso ou avanço puberal, infertilidade, hipertensão arterial na infância ou mortes inexplicadas nos primeiros meses de vida (óbito precoce em recém-nascido “masculino” por desidratação sugere Hiperplasia Congênita de Supra-Renal). (CASTRO; ELIAS, 2005; GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2007)

No exame físico, avalia-se o estado nutricional, pressão arterial, pilificação corpórea, acne e desenvolvimento puberal. A presença de malformações ano-retais e de coluna vertebral sugerem ambigüidade genital sem base hormonal. (GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2007)

Ao examinar a genitália externa, os seguintes elementos deverão ser analisados e descritos: localização, tamanho e consistência das gônadas, caracterização do tamanho em relação às medidas consideradas normais do falo e o posicionamento do meato uretral. (DAMIANI et al., 2001)

Prader, em 1954, classificou a genitália externa de acordo com os graus de virilização, como evidencia a Ilustração 1:



Fonte: GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2007.

**Figura 1** - Classificação de Prader para os graus de ambigüidade genital.

Grau 1: genitália de aspecto feminino, com somente aumento do falo;

Grau 2: maior aumento do falo, associado à fusão posterior das saliências labioescrotais, sem seio urogenital;

Grau 3: importante aumento do falo associado à fusão quase completa das saliências labioescrotais, e presença de seio urogenital com abertura perineal;

Grau 4: falo de aspecto peniano, associado à fusão completa das saliências labioescrotais, e presença de seio urogenital com abertura perineal na base do falo;

Grau 5: falo de aspecto peniano bem desenvolvido, associado à fusão completa das saliências labioescrotais, e presença de seio urogenital com abertura no corpo do falo ou balânica.

A simples palpação das gônadas podem nos orientar em relação ao próximo passo a ser tomado rumo à definição etiológica e conduta terapêutica:

(1) Se o paciente não tiver gônadas palpáveis, a principal etiologia provável é HCSR, devido defeito da 21-hidroxilase, portanto deve ser solicitada dosagem sérica de 17-hidroxiprogesterona, em que valores elevados a mais de 50 a 450 vezes o limite superior de normalidade. Nesses casos a melhor opção em relação à definição do caso é decidir pelo feminino e inicia-se o tratamento hormonal. (DAMIANI; DICHTCHEKENIAN; SETIAN, 1986; GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2007)

Caso as dosagens hormonais estejam dentro da normalidade, deve-se pensar na: 1) virilização fetal por hormônios ingeridos ou produzidos pela mãe (geralmente mães com história de estarem tomando medicação para fertilidade); 2) ADS Ovotesticular (a qual será feito diagnóstico diferencial a partir dos exames histopatológicos); 3) Disgenesia Gonadal Pura (que também só poderá ser afastada após a biópsia gonadal); 4) Insuficiência Androgênica Parcial ou Completa (a qual também deverá ser feito os exames histopatológicos para exclusão diagnóstica de ADS ovotesticular). (ibid.)

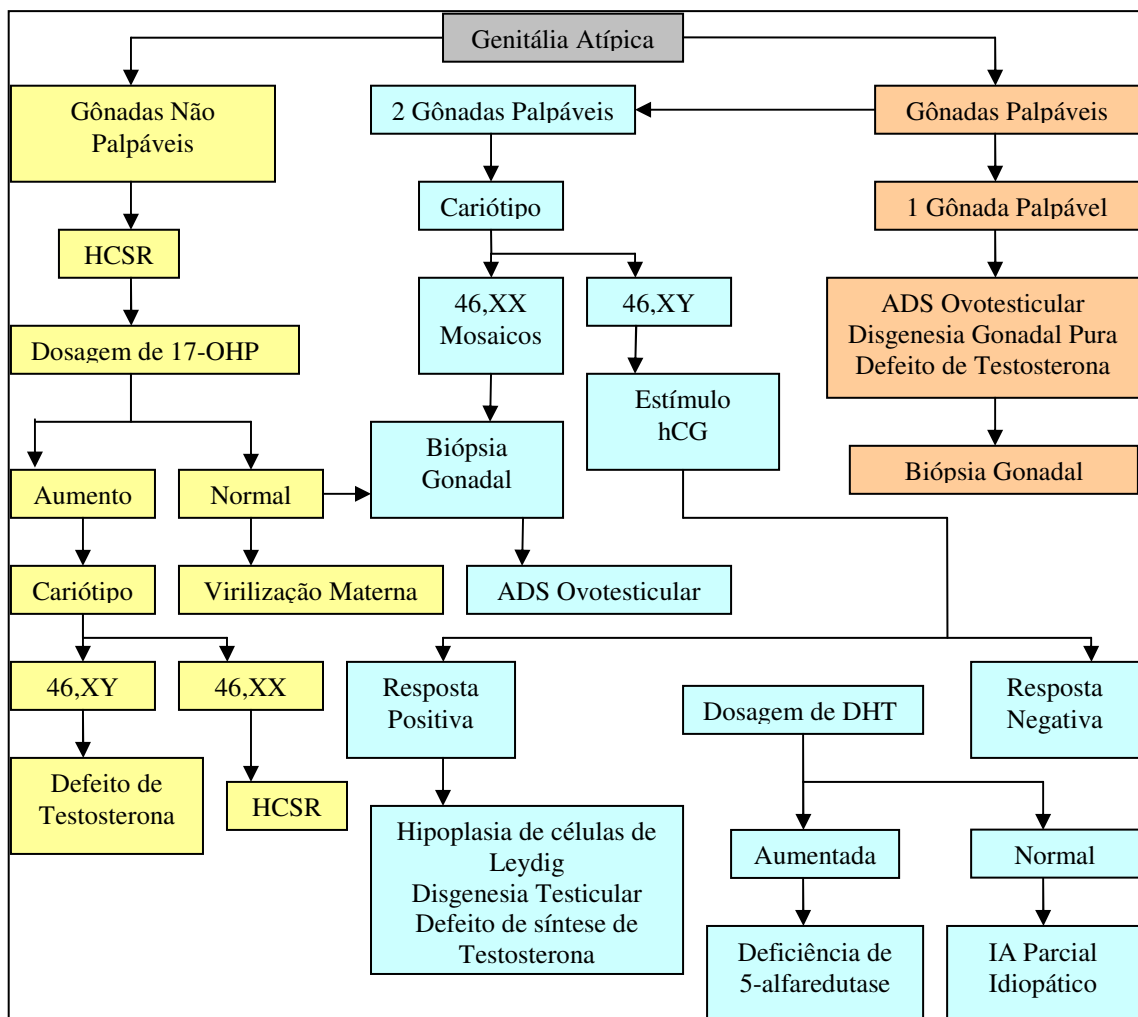
(2) Entretanto, se ambas as gônadas forem palpáveis devemos fazer o cariótipo deste paciente, pois as principais etiologias são os defeitos na testosterona, porém não se exclui os casos de ADS ovotesticular ou disgenesia gonadal pura. (ibid.)

Em pacientes com cariótipo 46,XX ou mosaicos sempre há a necessidade de se fazer a biópsia das gônadas para diagnóstico de certeza. (ibid.)

Em pacientes com cariótipo 46,XY deve-se fazer estímulo com hCG (1000U/dia via intramuscular por cinco dias, com dosagem de testosterona basal e no sexto dia), sendo uma resposta positiva caso haja aumento de no mínimo 150ng/dL acima do basal. Se a resposta ao

estímulo de gonadotrofina coriônica for inadequada, deve-se pensar em hipoplasia de células de Leydig ou disgenesia testicular (ocasiões em que não haverá aumento de precursores da testosterona) ou defeito na síntese de testosterona (onde há aumento de precursores). Mas se a resposta ao estímulo do hCG for positiva, deve-se fazer a dosagem de diidrotestosterona (DHT), pois a relação testosterona/diidrotestosterona superior a 40 permite diagnóstico de deficiência de 5-alfaredutase; enquanto se a relação T/DHT for normal, as possibilidades diagnósticas são de insuficiência androgênica parcial ou formas idiopáticas. (ibid.)

(3) Finalmente, se apenas uma gônada for palpável deve-se fazer a biópsia para elucidação diagnóstica. (ibid.)



Fonte: Modificado de DAMIANI; DICHTCHEKENIAN; SETIAN, 1986.

**Figura 2** - Roteiro diagnóstico das ADS baseado no achado inicial do exame físico (presença de gônadas palpáveis).

O exame do cariótipo, apesar de não definir isoladamente o sexo de criação, é útil para detectar alterações numéricas ou estruturais em cromossomos sexuais ou em autossomos, que podem determinar possíveis distúrbios na diferenciação gonadal, sugerindo biópsia para a definição diagnóstica. (DAMIANI et al., 2001)

Os métodos de imagem mais utilizados para a definição da genitália interna têm sido a ultra-sonografia associada à genitografia. A análise do seio urogenital e a verificação de malformações do trato urinário também são dados avaliados pelas imagens e importantes para o planejamento cirúrgico. A laparoscopia também é um método diagnóstico que vem sendo utilizado com maior frequência. A avaliação hormonal é considerada um exame fundamental para determinar a etiologia e a conduta terapêutica ideal para cada caso. (GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2002)

Para avaliar as possibilidades diagnósticas da genitália atípica, foi elaborado um protocolo de investigação com base na determinação da constituição cromossômica do indivíduo e análise dos dados acima citados, conforme a Tabela 3. (ibid.)

**TABELA 3 - Possibilidades diagnósticas com base no cariótipo e dados clínicos.**

<b>Dados</b>	<b>Possibilidades Diagnósticas</b>
46, XX + gônadas palpáveis	HV XX Homem XX ou sexo reverso
46, XX + gônadas não palpáveis + história de virilização materna durante a gestação	Uso de medicamentos virilizantes na gestação Tumor virilizante materno HCSR clássica ou tardia mal controlada Deficiência de aromatase placentária
46, XX + gônadas não-palpáveis + ausência de virilização materna durante a gestação	PHF por HCSR HV XX PHF idiopático
Aberrações numéricas ou estruturais de cromossomos sexuais (com ou sem mosaicismo ou quimerismo)	HV DGM
46, XY + presença de útero	HV XY DG parcial PHM por persistência dos Ductos de Muller
Aberrações de autossomos + quadro dismórfico	PHF síndrome, se cariótipo XX PHM síndrome, se cariótipo XY
46, XY + ausência de uso de medicamentos na gestação que possam interferir na biossíntese de testosterona	PHM DG parcial HV XY

Fonte: GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2002

As possibilidades diagnósticas indicarão a conduta (biópsia, exames de imagem ou dosagens hormonais) que deverá ser seguida para a determinação do diagnóstico etiológico preciso e definição do sexo de criação. Este, por sua vez, é o maior desafio no tratamento das crianças com diferenciação sexual anômala e é a partir deste que todas as outras condutas clínicas e cirúrgicas serão estabelecidas.

Vale ressaltar que, embora a maioria dos casos seja reconhecida no período neonatal, apresentações em crianças maiores ou adolescentes incluem ambigüidade genital não reconhecida previamente, hérnia inguinal em meninas com puberdade atrasada ou incompleta, virilização em meninas, amenorréia primária, desenvolvimento mamário e hematúria cíclica em meninos. (DAMIANI; GUERRA-JUNIOR, 2007)

Logo, é importante notar que a determinação do sexo dependerá, não somente dos dados orgânicos analisados, mas também da identidade psicossocial adquirida e que foi influenciada pelos pais e por todas as modificações durante a puberdade, em especial as hormonais e psicológicas. (SPINOLA-CASTRO, 2005)

Atualmente, preconiza-se a correção precoce, com o intuito de amenizar os problemas ocasionados pela dissociação do fenótipo com o genótipo. Portanto, após a escolha do sexo de criação, a correção cirúrgica será o próximo passo, eliminando todas as estruturas que não correspondem ao sexo escolhido. (DAMIANI et al., 2001)

A terapia hormonal será estabelecida precocemente nos casos de pacientes com genitália atípica e diagnóstico de Hiperplasia Congênita de Supra-Renais, e em época de puberdade, em indivíduos com gônadas não funcionantes. (ibid.)

Em resumo, os preceitos de Hauser devem ser lembrados em que: (1) Todo recém-nato com genitália atípica e cromatina sexual positiva deve ser considerada como do sexo feminino e tratado para viver como tal; (2) Se a cromatina sexual for negativa, deve-se optar pelo sexo masculino, exceto se os sinais clínicos da não virilização forem muitos acentuados; (3) Em casos de genitália atípica manifesta, é preferível optar pelo sexo feminino para evitar situações desconfortantes e; (4) Se os genitais externos tiverem predominância pelo sexo masculino ou feminino, deve-se manter essa posição. (BASTOS; BORGES, 2006)

O acompanhamento psicológico do paciente e de sua família é de extrema importância e também faz parte do tratamento. A equipe multiprofissional deverá ser treinada e capacitada para esclarecer todas as dúvidas tanto do paciente quanto da família. (ibid.)

No Brasil, as anomalias da Diferenciação Sexual são foco de preocupação nacional. O Conselho Federal de Medicina (CFM) preparou uma resolução sobre o assunto juntamente com as Sociedades Brasileiras de Pediatria, Saúde Mental, Cirurgia Pediátrica, Genética e Endocrinologia e Metabologia em fevereiro e março de 2003, no CFM em Brasília, e redigiram o documento, que regulamenta e dá aos médicos um amparo técnico e legal para o encaminhamento dos casos. A Resolução CFM nº 1.664/2003 publicada no Diário Oficial em abril de 2003– possui um anexo, que especifica as condições básicas necessárias para que os serviços médicos possam atender e dar segmento aos casos de ambigüidade genital. O CFM pretende ainda criar um registro nacional de pacientes com Anomalia da Diferenciação Sexual, no qual médicos e serviços cadastrados possam adicionar dados. (CFM, 2003)

### 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1. TIPO DE PESQUISA

O método utilizado na pesquisa foi o epidemiológico, descritivo, do tipo transversal de fonte secundária, tendo sido submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (HFSCMPA). Todos os pacientes da presente pesquisa foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, com as informações coletadas a partir dos prontuários médicos localizados na Divisão de Arquivos Médicos e Estatística (DAME) do HFSCMPA.

#### 3.2. LOCAL

A pesquisa foi realizada no HFSCMPA, onde se obteve os prontuários dos pacientes atendidos pela equipe de ADS no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HFSCMPA, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010.

#### 3.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA DE ESTUDO

A população de estudo abrangeu aos pacientes que apresentavam ADS e que foram atendidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HFSCMPA, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010. Foram compilados os dados de todos os pacientes que se integraram nos critérios de inclusão e exclusão desta pesquisa, atendidos no período estabelecido, sendo verificados 157 prontuários, dos quais apenas 132 estavam adequados com os critérios estabelecidos.

Alguns termos utilizados no estudo merecem ser destacados na metodologia, facilitando o entendimento:

- Sexo de criação: sexo definido a partir do registro civil;
- Sexo genético: sexo estipulado pelo cariótipo;
- Recém-nascido: faixa etária compreendida do nascimento a vinte e oito dias de vida;

- Lactente: faixa etária a partir de vinte e nove dias de vida a dois anos incompletos;
- Pré-escolar: faixa etária compreendida a partir de dois anos até seis anos completos;
- Escolar: faixa etária que abrange idades superiores a seis anos até doze anos incompletos;
- Adolescente: faixa etária compreendida entre doze anos completos aos dezoito anos incompletos;
- Adulto: faixa etária a partir de dezoito anos completos;
- Primeira Consulta: primeiro atendimento feito pela equipe de ADS do HFSCMPA (incluindo-se Endócrino-pediatria; Geneticista; Cirurgião Pediátrico), seja no ambulatório ou em avaliação solicitada na internação;
- Seguimento Irregular: falta consecutiva em três ou mais consultas programadas no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica;
- Abandono do Ambulatório: ausência do ambulatório de Endocrinologia Pediátrica por um período superior ou igual a um ano;

### **3.3.1. Critérios de Inclusão**

Foram incluídos no estudo todos os pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, com quadro de ADS com ou sem alterações na genitália externa, independente da faixa etária. Em casos com alterações na genitália externa, estas foram baseadas nos critérios de Danish, 1982.

### **3.3.2. Critérios de Exclusão**

Foram excluídos do estudo, os pacientes que não se enquadraram nos critérios clínicos de Danish e nas demais ADS, pacientes portadores de malformações congênitas complexas e aqueles que fizeram apenas uma consulta no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica.

## **3.4. COLETA DE DADOS**

A coleta de dados foi realizada durante dezesseis meses, espaço de tempo compreendido entre fevereiro de 2010 a maio de 2011, seguindo o cronograma definido para seu desenvolvimento.

Para o estudo foi elaborado um formulário de pesquisa, do qual se podem obter as seguintes informações:

- Identificação: nome, naturalidade; procedência; data de nascimento; sexo de registro/criação; data da admissão (primeira consulta pela equipe de ADS);
- Antecedentes familiares: história familiar de genitália atípica, história familiar de morte neonatal ou abortamento, pais consangüíneos e presença de síndromes congênitas na família;
- Antecedentes pessoais: local de parto, idade gestacional e acompanhamento médico após o nascimento;
- Suspeição: idade da primeira suspeita e o responsável por esta, além do tempo decorrido entre a suspeição e a primeira consulta;
- Queixa principal e os aspectos clínicos observados na primeira consulta: exame da genitália externa, classificação de Prader, classificação de Tanner, comprimento do falus e presença de anomalias adjuvantes;
- Diagnóstico: idade do diagnóstico final, o intervalo de tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico etológico, realização de exames de cariótipo e histopatológico;
- Tratamento: idade do início do tratamento, intervalo de tempo decorrido entre o diagnóstico final e o tratamento proposto, tipo de tratamento (hormonal/cirúrgico);
- Seguimento clínico: irregularidade (não comparecimento em três consultas consecutivas), abandono do ambulatório (não comparecimento nas consultas por mais de um ano) e retorno ao ambulatório;
- Acompanhamento psicológico.

### 3.5. ANÁLISE DE DADOS

Para codificação, compilamento, análise estatística dos dados e produção de gráficos e tabelas foi utilizado os programas Microsoft Excel® 2003, Microsoft Word 2003 e Epi Info 3.5.2 e BioEstat 5.0.

Para a análise estatística foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. A estatística descritiva foi aplicada através da apresentação da frequência

absoluta, frequência relativa e medidas de tendência central (média aritmética, mediana, mínimo e máximo) e medidas de dispersão (desvio-padrão).

Realizou-se, também, análise estatística inferencial através dos testes não paramétricos: Testes do Qui-quadrado de independência, teste de Mann-Whitney e análise de variância de Kruskal-Wallis. Utilizou-se como nível  $\alpha$  de significância valores iguais ou menores a 0,05 (5%) para rejeição da hipótese de nulidade.

### 3.6. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo levou em consideração os princípios éticos básicos das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em seres humanos. Foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do HFSCMPA, filiado ao CONEP (Comitê Nacional de Ética em Pesquisa) de Brasília (DF), conforme resolução 196/96, havendo sigilo absoluto quanto ao meio de identificação dos pacientes pertencentes à amostra estudada.

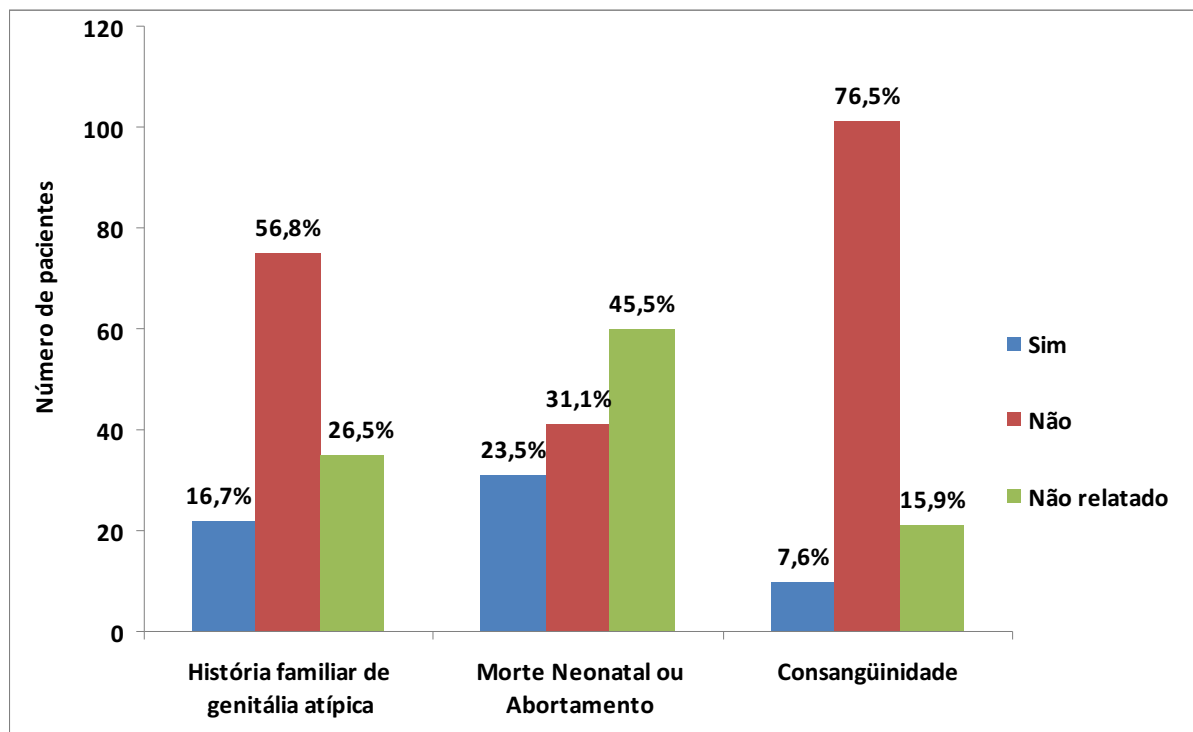
A presente pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa na reunião do dia 16 de março de 2010, de CAAE 0001.0.440.073-09 e parecer número 167/09 – CEP-ICS/UFPA.

#### 4. RESULTADOS

**TABELA 4** - Procedência dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Procedência	Frequência	Porcentagem	Porcentagem acumulada
Interior	71	53,8	53,8
Região Metropolitana	58	43,9	97,7
Outros Estados	01	0,8	98,5
Não Relatado	02	1,5	100,0
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.



\*Alguns pacientes possuem mais de um antecedente familiar positivo.

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 1** - Antecedentes familiares dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

**TABELA 5** - Distribuição dos pacientes com história familiar de morte neonatal ou abortamento positiva de acordo com o diagnóstico etiológico, dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

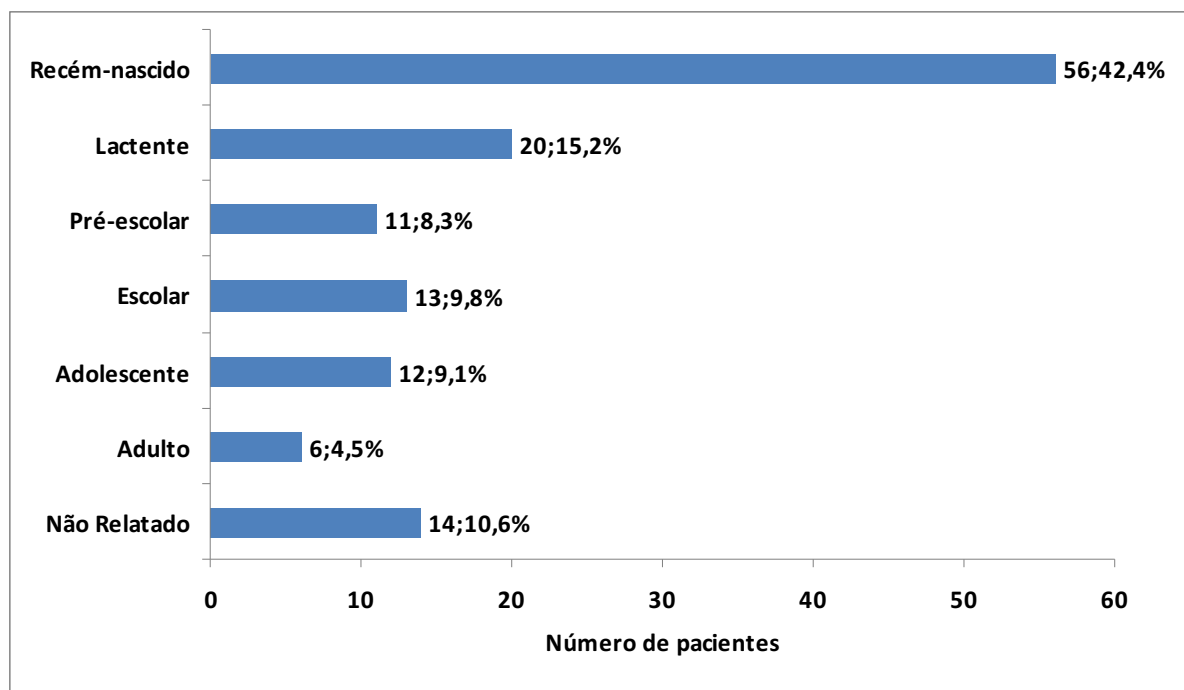
<b>Diagnóstico Etiológico</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
HCSR Forma Perdedora de Sal	11	84,6
MF Urogenital Isolada	04	12,9
ADS Ovotesticular	03	9,7
IAP	03	9,7
DGP	01	3,2
IAC	01	3,2
HCSR Não Perdedora de Sal	00	0,0
Aguardando Diagnóstico	04	12,9
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**TABELA 6** - Frequência de parto hospitalar dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

<b>Parto Hospitalar</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>	<b>Porcentagem acumulada</b>
Sim	100	75,8	75,8
Não	09	6,8	82,6
Não Relatado	23	17,4	100,0
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

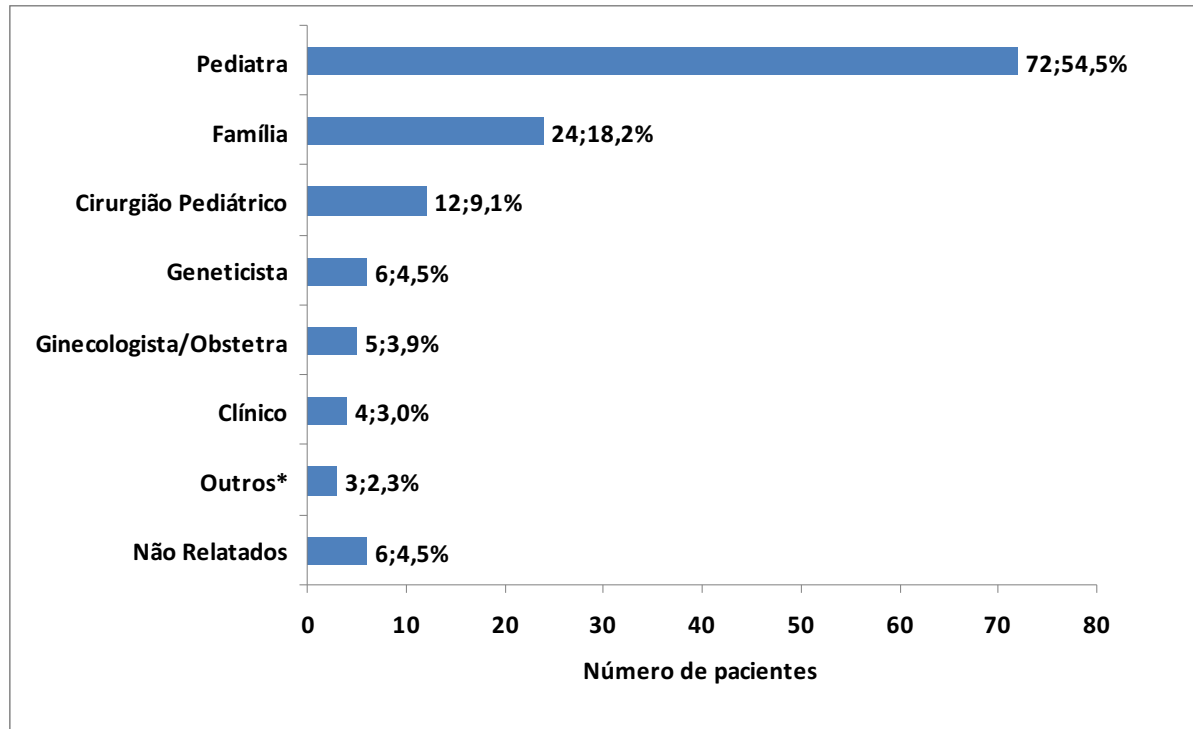
Fonte: Protocolo de Pesquisa.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

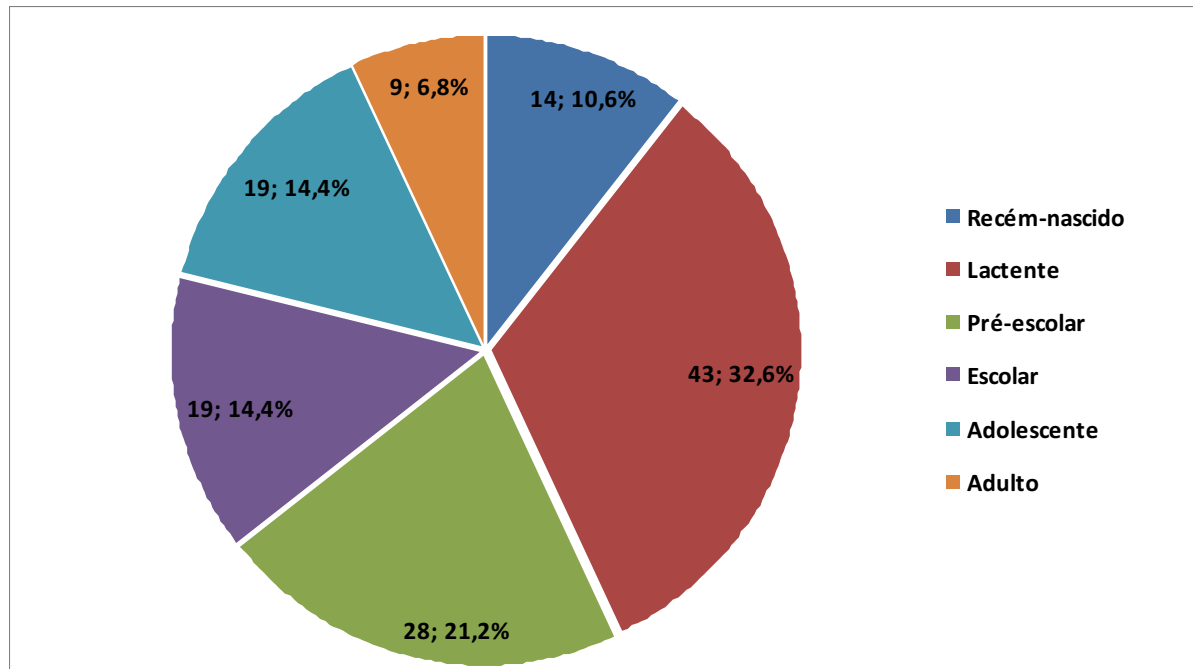
**Gráfico 2** - Faixa etária da primeira suspeição de ADS nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Para obter-se a média da idade da primeira suspeição foram excluídos os casos em que a família ou o paciente não souberam relatar este dado, restando um N=118. Desta forma, a média da idade da primeira suspeição foi de  $4,10 \pm 6,84$  anos, com mediana de 0,16 e variação de 0 a 31,5 anos.



\* Estão inclusos o serviço do PROPAZ, o Médico da Aldeia e o Urologista.  
Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 3** - Responsável pela primeira suspeição de ADS nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 4** - Faixa etária, na primeira consulta, dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

A idade média da primeira consulta foi de  $6,40 \pm 8,20$  anos, com mediana de 2,84 e variação de 0 a 43,67 anos.

O tempo médio entre a primeira suspeição e o primeiro atendimento no ambulatório de ADS do HFSCMPA foi de  $1,96 \pm 3,64$  anos, com mediana de 0,33 anos, mínimo 00 ano e máximo de 20 anos.

**TABELA 7** - Relação entre a procedência e a media da idade na primeira consulta dos pacientes atendidos no ambulatório de ADS, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Procedência	Idade da 1ª consulta (anos)	<i>P</i>
	Média±Desvio-padrão	
Belém (n=58)	6,95±8,12	0,3963*
Interior (n=71)	5,59±8,25	

\*Teste de Mann-Whitney.

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**TABELA 8** - Relação entre a média da idade da primeira suspeição e o responsável pela primeira suspeita de ADS nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Responsável	Idade da 1ª suspeição (anos)	P
	Média±Desvio-padrão	
Família (n=20)	9,52±8,07	<0,0001*
Médico (n=95)	2,97±5,93	
Outros (n=3)	6,22±10,20	

\*Teste de Kruskal-Wallis.

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Para a análise da Tabela 8 foram excluídos os prontuários que não havia registro do responsável pela primeira suspeita, dos quais quatro não haviam idade relatada pela família e quatro não haviam idade relatada pelo médico, além de seis que não foram relatados os responsáveis e a idade da primeira suspeição, tendo uma amostra final de 118 pacientes.

**TABELA 9** - Relação entre a média da idade do diagnóstico final e o responsável pela primeira suspeição de ADS nos pacientes diagnosticados no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Responsável	Idade do diagnóstico final (anos)	P
	Média±Desvio-padrão	
Família (n=17)	10,97±8,20	0,0203*
Médico (n=72)	6,16±7,36	
Outros (n=2)	10,09±12,49	

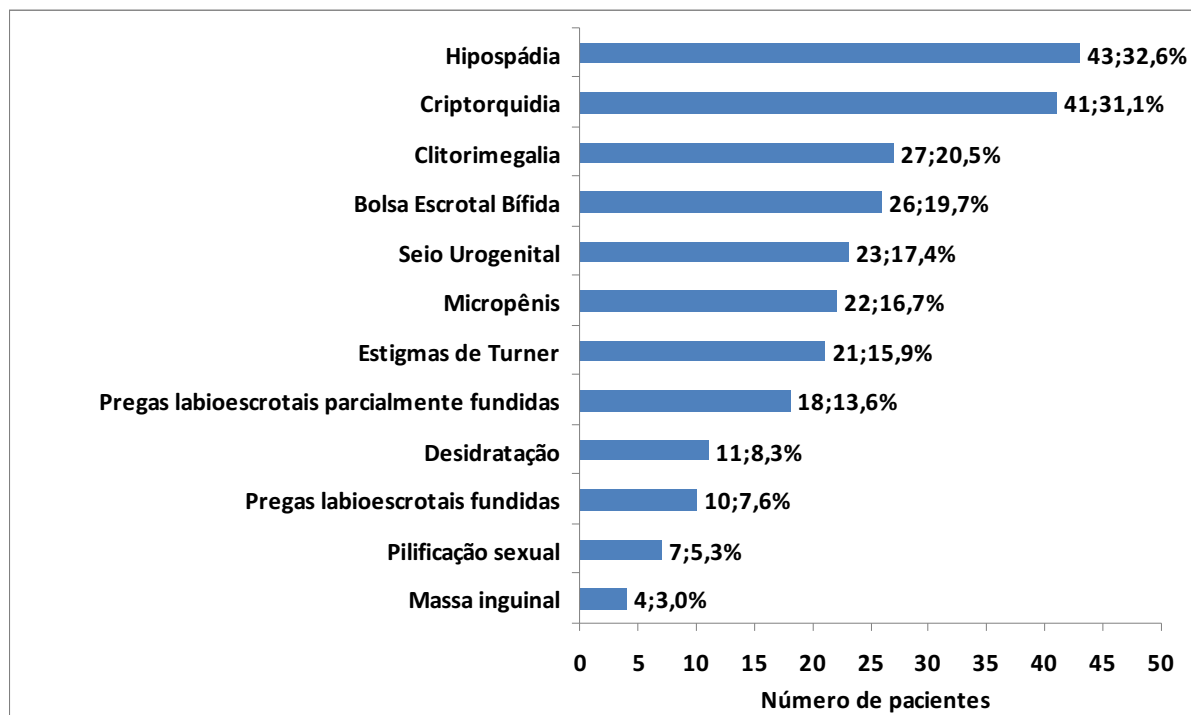
\*Teste de Kruskal-Wallis.

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**TABELA 10** - Classificação de Prader nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Classificação de Prader	Frequência	Porcentagem	Porcentagem acumulada
Grau I	00	0,0	0,0
Grau II	01	0,8	0,8
Grau III	04	3,0	3,8
Grau IV	10	7,6	11,4
Grau V	05	3,8	15,2
Não Referido	112	84,8	100,0
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.



\*Alguns pacientes possuem mais de um achado clínico.

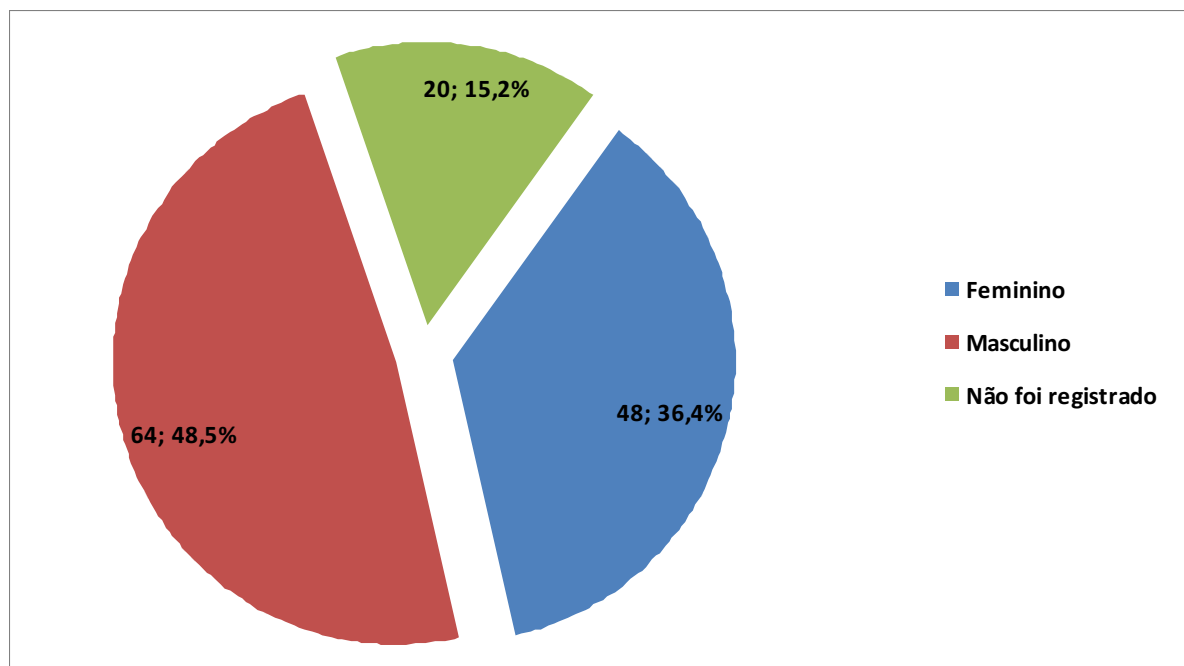
Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 5** - Achados no exame físico dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

**TABELA 11** - Estadiamento de Tanner dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Procedência	Frequência	Porcentagem	Porcentagem acumulada
Impúbere	98	74,2	74,2
Púbere	16	12,1	86,4
Não Informado	18	13,6	100,0
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 6** - Sexo de registro dos pacientes atendidos no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

**TABELA 12** - Distribuição quanto ao estabelecimento de diagnóstico dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Diagnóstico	Frequência	Porcentagem	Porcentagem acumulada
Diagnóstico prévio	12	9,1	9,1
Diagnóstico no ambulatório de ADS	91	68,9	88,0
Aguardando Diagnóstico	29	22,0	100,0
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

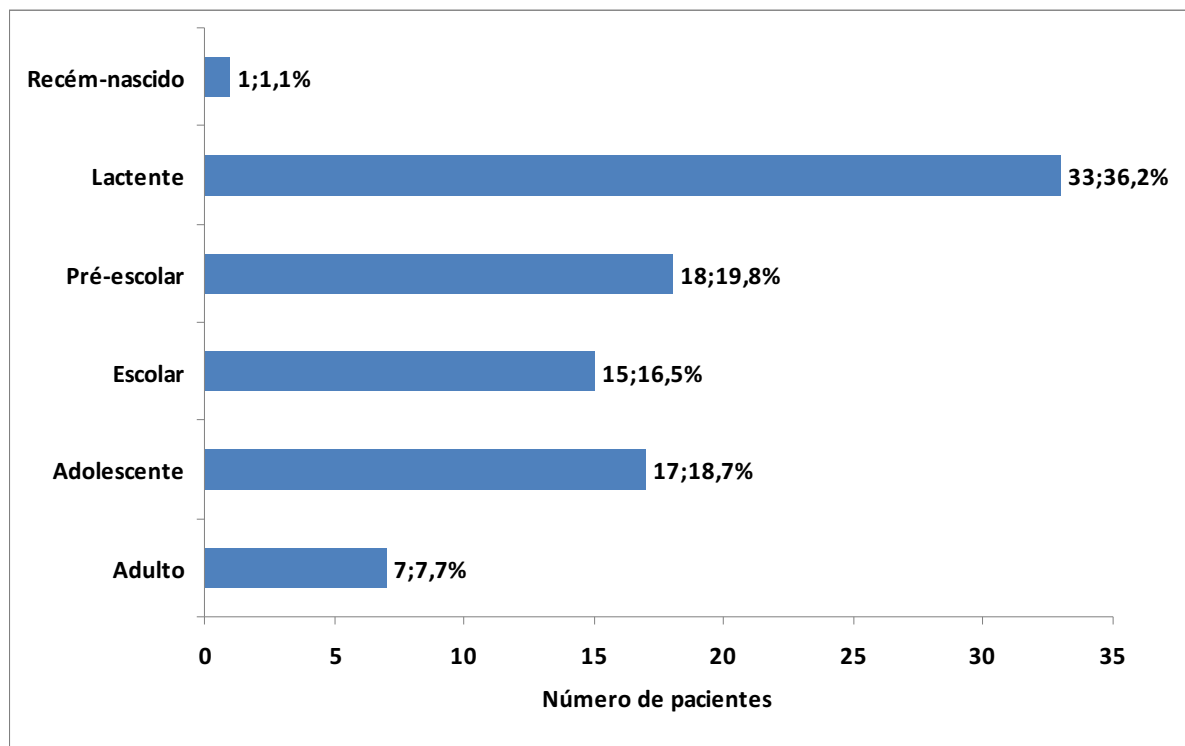
Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**TABELA 13** - Relação entre o sexo de registro e a média da idade do diagnóstico final dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Sexo de registro	Idade do diagnóstico final (anos)	<i>P</i>
	Média±Desvio-padrão	
Feminino (n=34)	11,27±9,18	<0,0001*
Masculino (n=40)	5,97±5,99	
Não registrado (n=17)	1,65±2,30	

\*Teste de Kruskal-Wallis.

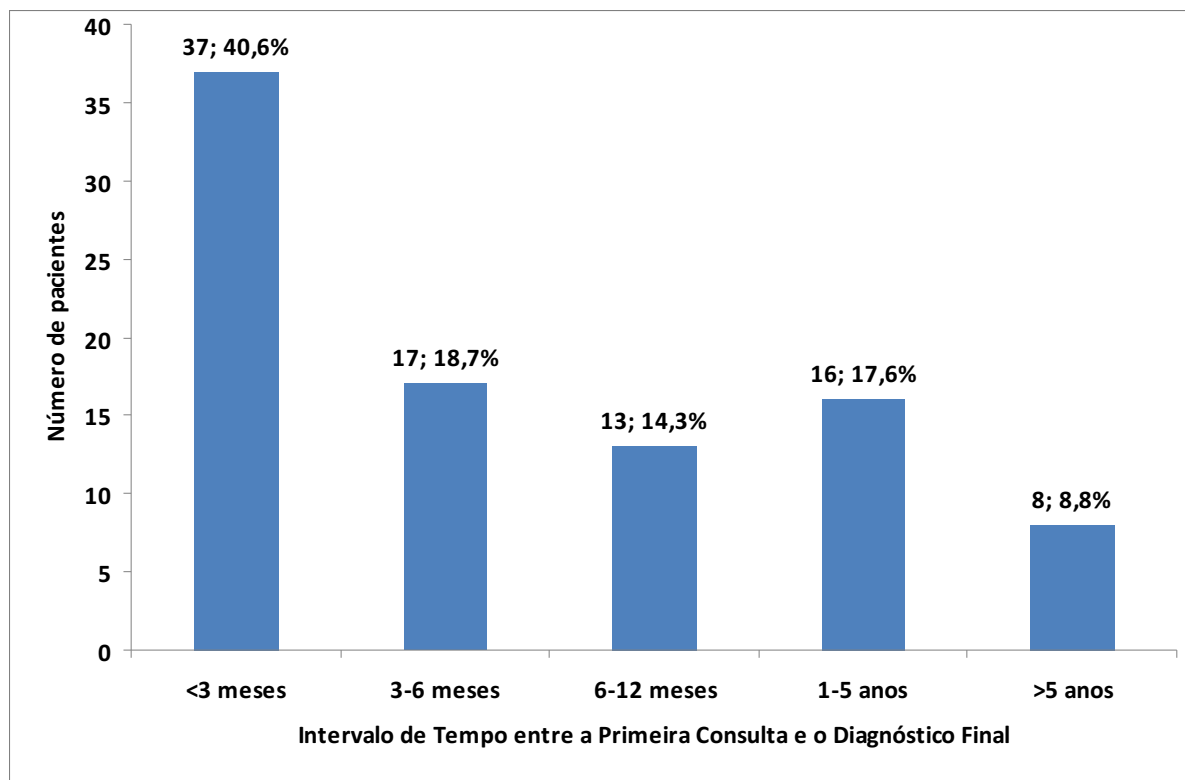
Fonte: Protocolo de Pesquisa.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 7** - Faixa etária, ao diagnóstico, dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Em relação à idade, obteve-se a média de 7,14 anos, com um desvio padrão de  $\pm 7,75$  anos, onde a mediana foi de 05 anos e a variação foi entre 00 ano e 41,33 anos.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

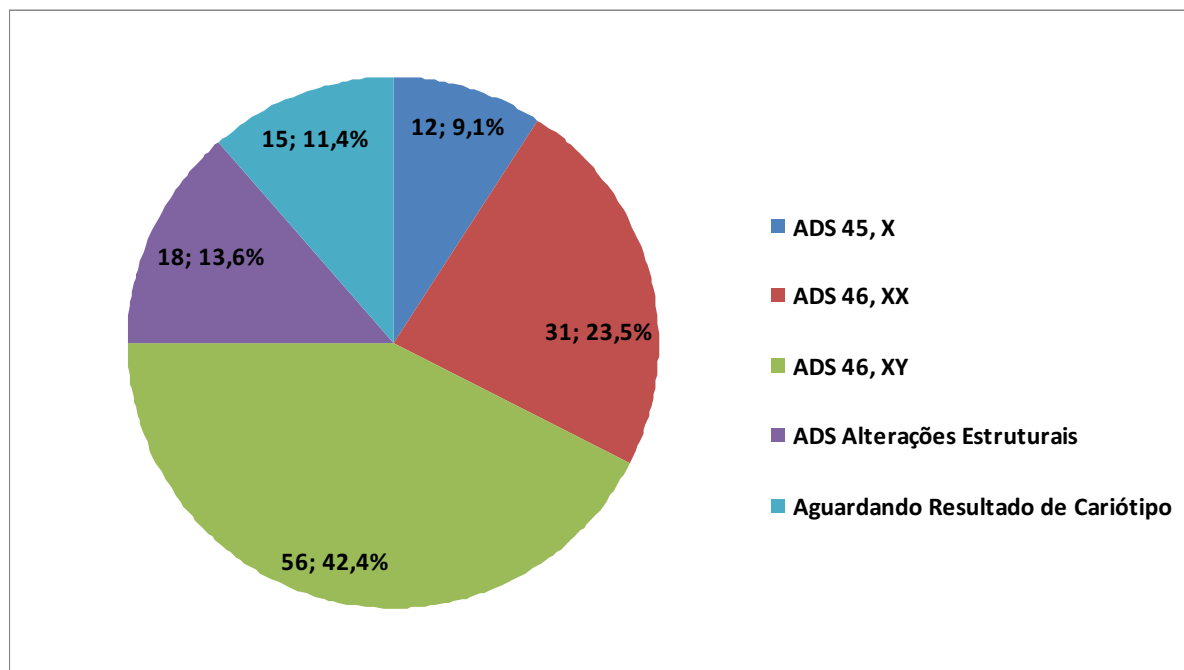
**Gráfico 8** - Intervalo de tempo entre a primeira consulta e a confirmação diagnóstica dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

A partir do intervalo de tempo entre a primeira consulta no Serviço e o diagnóstico etiológico, foi verificada média de 1,27 anos com desvio padrão de  $\pm 2,31$  anos, mediana de 0,42 anos e variação compreendida entre 00 e 12,75 anos.

**TABELA 14** - Realização de exames de cariótipo e histopatológico nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Realização de Exames	Cariótipo	Histopatológico
Sim	132 (100%)	32 (24,2%)
Não	00 (0%)	100 (75,8%)
<b>Total</b>	<b>132 (100%)</b>	<b>132 (100%)</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 9** - Frequência do diagnóstico genético dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

**TABELA 15** - Diagnóstico etiológico em relação ao cariótipo dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

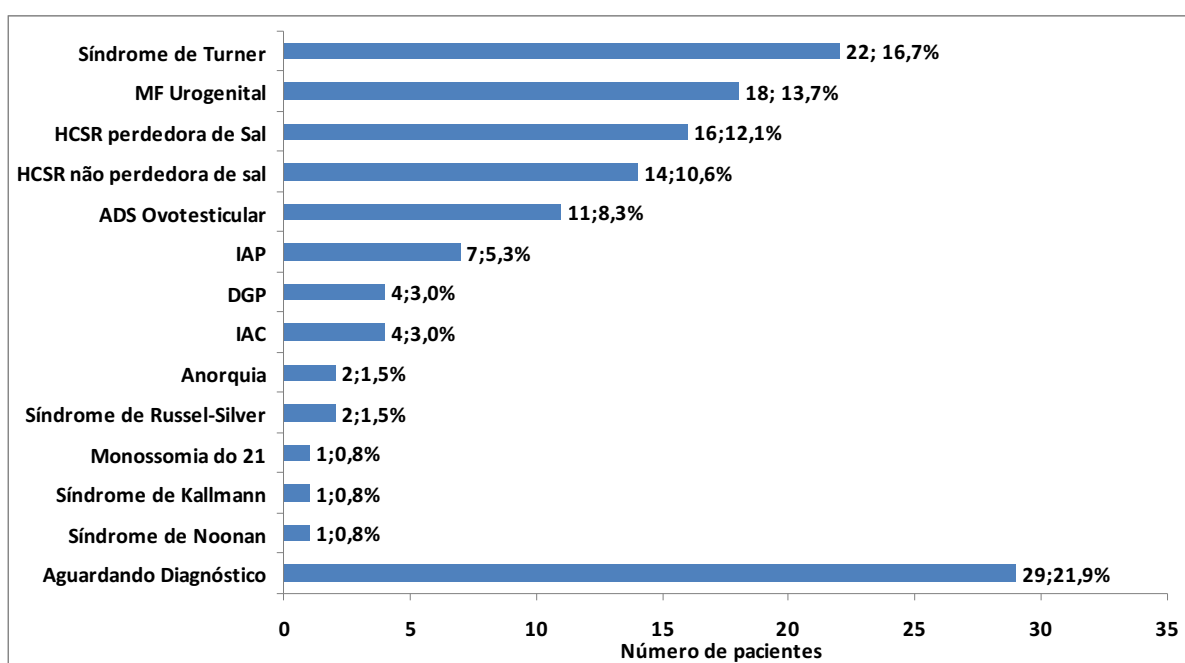
Diagnóstico Etiológico	Diagnóstico Genético					Total
	ADS 45X	ADS 46 XX	ADS 46 XY	ADS Alter. Estrut.	Aguard. Result. Cariót.	
- ADS Ovotesticular	-	04	01	06	-	11
- Anorquia	-	-	02	-	-	02
- DGP	-	01	03	-	-	04
- HCSR Não Perdedora de Sal	-	09	02	-	03	14
- HCSR Perdedora de Sal	-	15	01	-	-	16
- IAC	-	-	04	-	-	04
- IAP	-	-	07	-	-	07
- MF Urogenital	-	-	17	-	01	18
- Monossomia 21	-	-	-	01	-	01
- Sínd. de Turner	12	-	-	10	-	22
- Sínd. de Kallmann	-	-	01	-	-	01
- Sínd. de Noonan	-	01	-	-	-	01
- Sínd. de Russel-Silver	-	-	02	-	-	02
- Aguard. Diagnóstico	-	01	16	01	11	29
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>31</b>	<b>56</b>	<b>18</b>	<b>15</b>	<b>132</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**TABELA 16** - Diagnóstico etiológico em relação ao histopatológico nos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Diagnóstico Etiológico	Histopatológico	Porcentagem	Porcentagem acumulada
ADS Ovotesticular (n=11)	11	34,3	34,3
IAP (n=7)	05	15,6	49,9
IAC (n=4)	04	12,5	62,5
MF Urogenital Isolada (n=18)	03	9,3	71,7
DGP (n=4)	02	6,3	78,0
HCSR Perdedora de Sal (n=16)	02	6,3	84,3
Síndrome de Turner (n=22)	01	3,2	87,5
Aguardando Diagnóstico (n=29)	04	12,5	100,0
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.



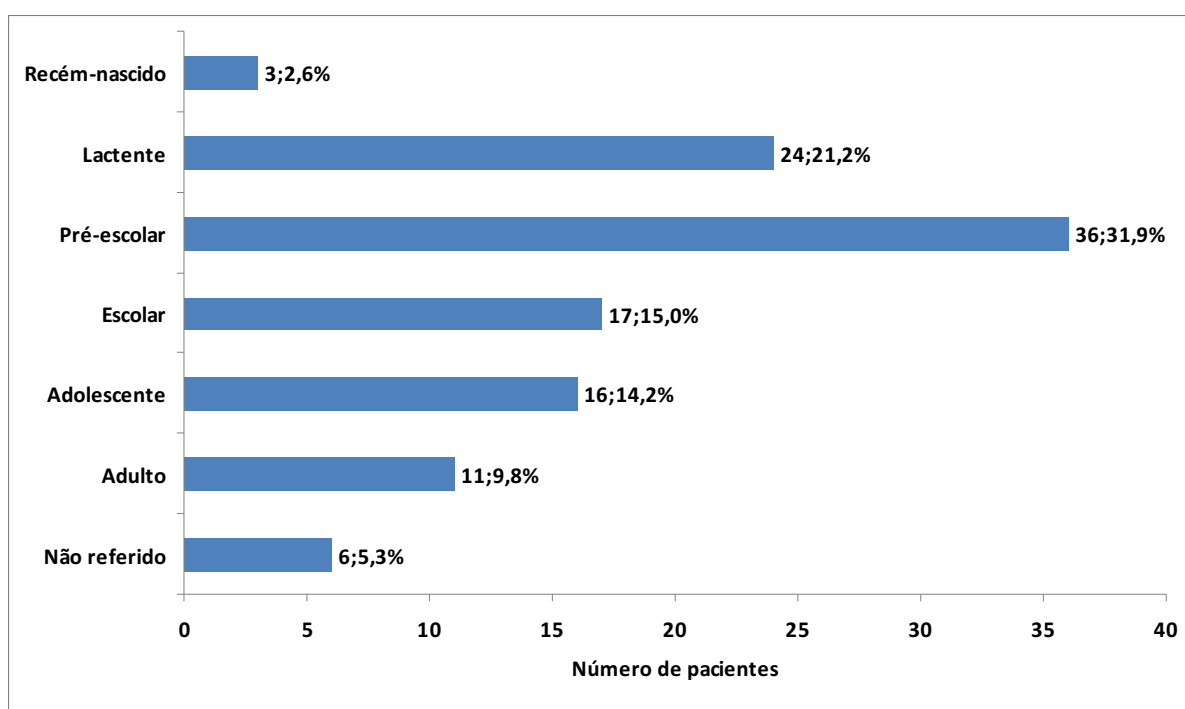
Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 10** - Definição etiológica dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

**TABELA 17** - Relação entre o diagnóstico etiológico e o tratamento dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Diagnóstico Etiológico	Tratamento			Sem Tratamento	Total
	Clínico	Cirúrgico	Ambos		
ADS Ovotesticular	00	07	03	01	11
Anorquia uni/bilateral	01	01	00	00	02
DGP	01	00	03	00	04
HCSR Não Perdedora de Sal	08	00	06	00	14
HCSR Perdedora de Sal	04	00	12	00	16
IAC	00	01	03	00	04
IAP	01	01	05	00	07
MF Urogenital Isolada	02	10	03	03	18
Monossomia 21	00	00	01	00	01
Síndrome de Turner	19	00	01	02	22
Síndrome de Kallmann	01	00	00	00	01
Síndrome de Noonan	01	00	00	00	01
Síndrome de Russel-Silver	00	00	01	01	02
Aguardando Diagnóstico	07	05	05	12	29
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>25</b>	<b>43</b>	<b>19</b>	<b>132</b>
		<b>113</b>			

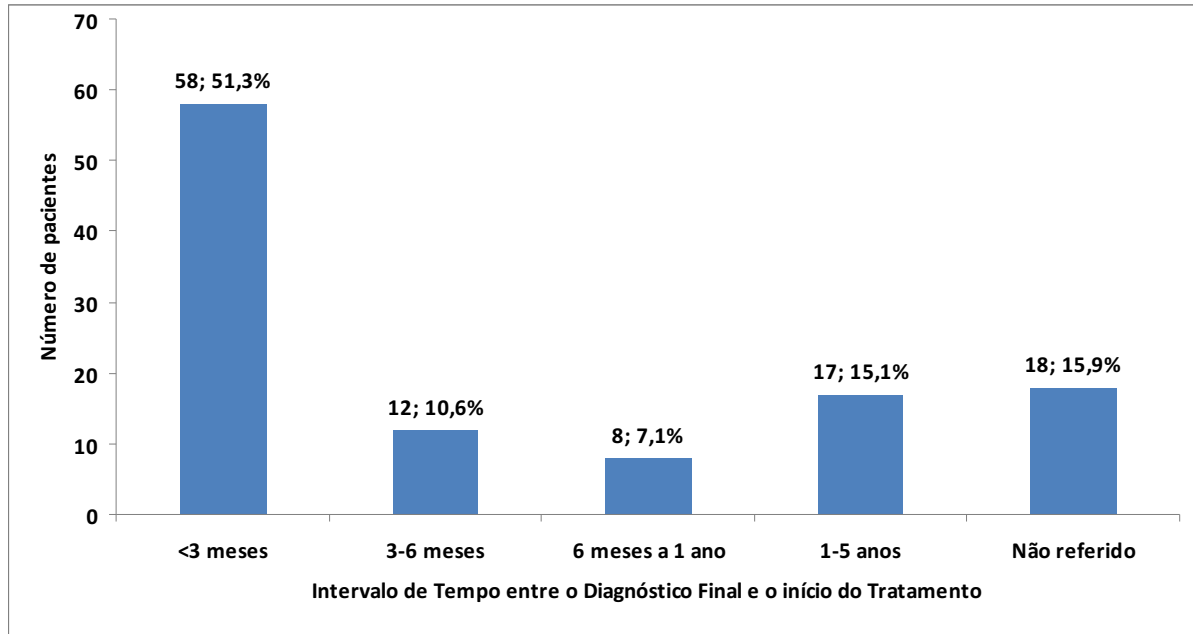
Fonte: Protocolo de Pesquisa.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 11** - Faixa etária dos pacientes com ADS que foram submetidos a tratamento no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

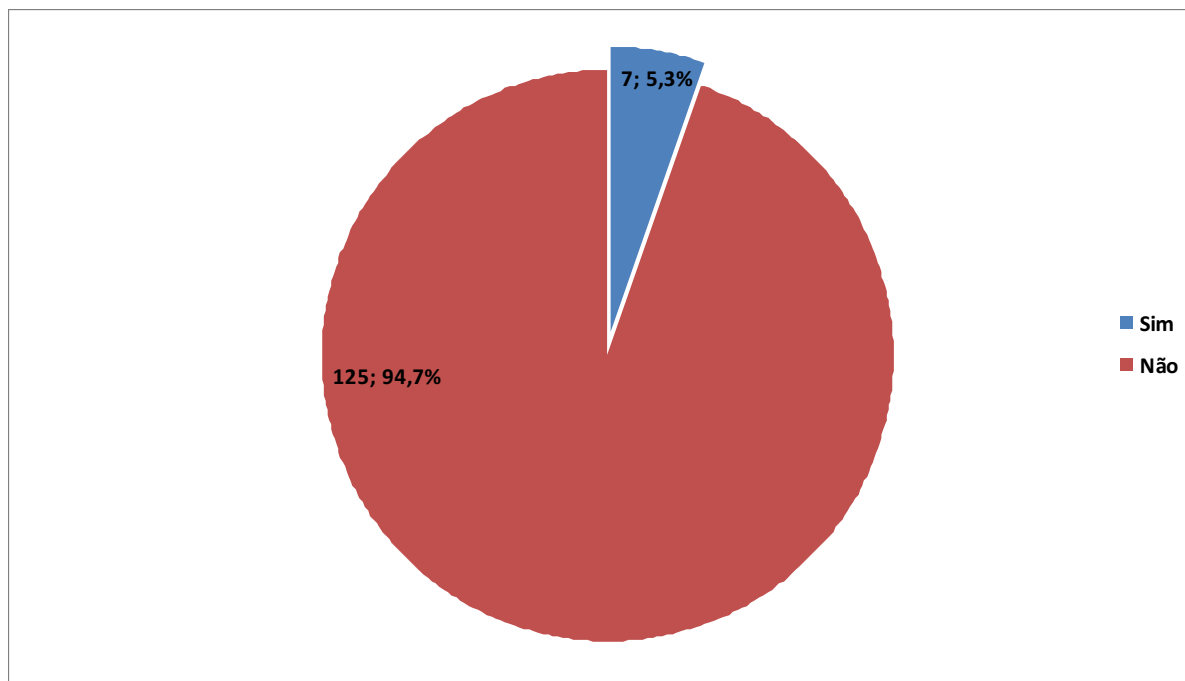
Excluindo-se os seis pacientes que não estavam referenciados, a média de idade no início do tratamento encontrada foi de 7,9 anos, com um desvio padrão de  $\pm 8,6$  anos, mediana de 05 anos e variação de 00 a 43 anos.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 12** - Intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento dos pacientes tratados no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

De acordo com o intervalo de tempo entre o diagnóstico etiológico e início do tratamento, obteve-se a média de 0,6 anos  $\pm 1,03$  anos, com mediana de 00 ano e variação compreendida entre 00 e 4,25 anos.



Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**Gráfico 13** - Frequência de retificação de sexo dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

**TABELA 18** - Características dos pacientes que tiveram o sexo retificado, atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

N	Sexo de registro	Idade 1ª consulta	Idade no diagnóstico Final	Cariótipo	Diagnóstico etiológico	Redefinição do sexo	Idade da Genitoplastia
1	Masculino	06m	01a 02m	46,XX	HCSR	Feminino	03a 02m
2	Masculino	01m	06m	46,XX	HCSR	Feminino	05a 03m
3	Masculino	05a 02m	05a 04m	46,XX	HCSR	Feminino	06a 06m
4	Masculino	02m	02m	46,XX	HCSR	Feminino	03a 01m
5	Masculino	07m	01a 03m	46,XX	HCSR	Feminino	04a 04m
6	Masculino	0m	01a 08m	46,XX	ADS ovotestis	Feminino	06a 11m
7	Masculino	06m	01a 06m	Alt. estruturais	ADS ovotestis	Feminino	02a 04m

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

A média do intervalo de tempo entre o diagnóstico final e a correção cirúrgica (genitoplastia) foi de 2,85 anos com desvio padrão de  $\pm 1,68$  anos, mediana de 2,91 anos e variação entre 0,83 e 5,25 anos.

**TABELA 19** - Relação entre acompanhamento psicológico e procedência dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Acompanhamento Psicológico	Procedência				Total
	Interior	Belém	Outros Estados	Não Relatado	
Não	23	21	01	01	46
Sim	48	37	00	01	86
<b>Total</b>	<b>71</b>	<b>58</b>	<b>01</b>	<b>02</b>	<b>132</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**TABELA 20** – Acompanhamento clínico dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Acompanhamento Clínico	Freqüência	Porcentagem
Irregular	38	28,8
Regular	94	71,2
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**TABELA 21** – Abandono do seguimento clínico dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Abandono	Freqüência	Porcentagem
Sim	49	37,1
Não	83	62,9
<b>Total</b>	<b>132</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**TABELA 22** – Retorno para seguimento clínico dos pacientes atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica e que abandonaram o Serviço, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

Retorno	Freqüência	Porcentagem
Sim	15	30,6
Não	34	69,4
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

**TABELA 23** - Diagnóstico etiológico dos pacientes que abandonaram o Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010, Belém-PA.

<b>Diagnóstico etiológico</b>	<b>Abandono</b>	<b>Porcentagem</b>	<b>Porcentagem acumulada</b>
HCSR Perdedora de Sal (n=16)	07	14,3	14,3
MF Urogenital Isolada (n=18)	07	14,3	28,6
HCSR Não Perdedora de Sal (n=14)	06	12,2	40,8
ADS Ovotesticular (n=11)	05	10,3	51,1
Síndrome de Turner (n=22)	05	10,3	61,4
IAP (n=7)	03	6,1	67,5
Anorquia uni/bilateral (n=2)	01	2,0	69,5
DGP (n=4)	01	2,0	71,5
Síndrome de Russel-Silver (n=2)	01	2,0	73,5
Aguardando Diagnóstico (n=29)	13	26,5	100,0
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

## 5. DISCUSSÃO

As anomalias da diferenciação sexual são condições congênitas com atipias no desenvolvimento cromossômico, gonadal e/ou anatômico e que apresenta um espectro largo, havendo uma classificação extensa e desafiadora com diferenças muito sutis, tornando o diagnóstico complexo. Por isso, vários aspectos devem ser levados em consideração no atendimento desses indivíduos, e isso não inclui apenas a determinação do sexo de criação, mas também as implicações sociais, psicológicas e legais inerentes a esse distúrbio. (ERDOĞAN et al., 2011; GUERRA-JUNIOR; MACIEL-GUERRA, 2002; ZAPARACKAITÉ E BARAUSKAS, 2003)

Nesta pesquisa foram estudados 132 pacientes portadores de ADS atendidos no ambulatório do HFSCMPA, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010. Resultado relevante quando comparado com a literatura mundial, como nas pesquisas realizadas por Erdoğan et al. (2011), na Turquia, em que se encontraram 95 pacientes com ADS registrados no departamento de endocrinologia pediátrica nos últimos três anos; ou ainda no estudo feito por Andrade et al. (2008), no Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione, no Rio de Janeiro, em que foram analisados prontuários de 62 pacientes com distúrbios da diferenciação sexual, em um período de cinco anos. Sowande e Adejuyigbe, em Ile Ife, Nigéria (2009), também contribuíram com os seus estudos, onde se verificaram nove pacientes com genitália atípica no período de janeiro de 1993 a outubro de 2007.

Quanto à procedência, 53,8% dos pacientes eram do interior o que mostra a importância do HFSCMPA, como hospital centro de referência para o atendimento aos pacientes portadores de ADS.

Segundo Damiani et al. (2001), alguns dados na anamnese têm importância significativa durante a investigação de uma criança com ADS, como história familiar de morte neonatal ou abortamento, história familiar de genitália atípica, pais consangüíneos e local do parto.

Muitas das etiologias de ADS apresentam transmissão genética autossômica recessiva, ligada ao cromossomo X ou autossômica dominante limitada ao sexo masculino, de modo que a presença de familiares afetados pode se constituir em uma pista útil para o diagnóstico

(ibid.). Nos pacientes em estudo 16,7% (n= 22) apresentaram casos semelhantes de genitália atípica na família e 23,5% (n=31) afirmaram ter história familiar de morte neonatal ou abortamento, dados semelhantes aos encontrados por Andrade et al. (2008), os quais detectaram uma frequência de histórico familiar positivo (história familiar de genitália atípica ou historia de morte neonatal) em 27,4% dos casos.

De acordo com Beiguelman (2008), a presença de consangüinidade entre os pais é um fator de risco para o desenvolvimento de algumas doenças de herança autossômica recessiva e anomalias congênitas. Conforme Nussbaum et al. (2002), a consangüinidade dos genitores de um paciente com um distúrbio genético é uma forte evidencia (embora não uma prova) de herança autossômica recessiva desta condição.

A pesquisa sobre consangüinidade faz parte da anamnese pediátrica (VITALLE; MEDEIROS, 2008). No estudo em questão, 84,1% (n=111) dos prontuários analisados apresentavam tal informação, sendo que 7,6% (n=10) relatavam a presença de consangüinidade entre os pais, frequência menor do que a encontrada por de Erdoğan et al. (2011), na Turquia, onde 18% (n=17) dos pacientes com ADS apresentavam historia de consangüinidade.

O parto hospitalar oferece condições adequadas de assistência ao recém-nascido, uma vez que o pediatra deve estar presente para recebê-lo e realizar todos os procedimentos previstos, incluindo o exame físico geral (BRASIL, 2000).

No presente estudo, 75,8 % dos pacientes nasceram em ambiente hospitalar, o que pode ter contribuído para que a primeira suspeição tenha sido feita no período neonatal em 42,4% dos casos. A literatura relata que, em geral, a suspeita de uma ADS é feita, principalmente ao nascimento e em seguida na puberdade, onde, muitas vezes, o paciente apresenta atraso puberal, o que o faz procurar atendimento médico. Nesta casuística, a maioria dos pacientes teve a primeira suspeição no período neonatal, seguido da fase de lactente, com a média de idade de 4,1 anos, divergindo em parte da literatura (AHMED et al., 2011). Conforme Brain et al. (2010), o atraso no desenvolvimento puberal e da menarca podem ser as primeiras manifestações de algumas formas dos distúrbios do desenvolvimento sexual, como a deficiência da  $17\alpha$ -hidroxilase, a síndrome da insensibilidade androgênica completa e a disgenesia gonadal.

Guerra-Junior e Maciel-Guerra (2007) ressaltaram que o pediatra deve ter em mente a importância de seu papel frente a uma criança com ambigüidade genital, pois é uma situação ainda cercada de preconceitos e que traz consigo graves implicações médicas, psicológicas e sociais. Descreveram ainda que, ao identificar um recém-nascido com genitália atípica, a atuação do “primeiro médico” na abordagem da família é fundamental, já que sua palavra pode ser tomada como “verdade absoluta” e dificilmente ser desfeita, causando prejuízo difícil de ser reparado caso não esteja correta.

Com relação ao responsável pela suspeita da ADS nos pacientes da pesquisa, a maioria foi composta por pediatras (54,5%), seguida da família (18,2%) e do cirurgião pediátrico (9,1%). De acordo com Damiani et al. (2001), os pediatras, no momento da inspeção da genitália externa, podem não dar a atenção necessária, passando despercebido pelas alterações desta, e contribuindo para que, muitas vezes, a suspeita de que “alguma coisa está errada com os genitais da criança” seja levantada pela família.

Questão relevante, já que os resultados significativos deste estudo mostraram que os pacientes que tiveram sua primeira suspeita feita por um médico, apresentaram uma média de idade de diagnóstico final mais precoce ( $6,16 \pm 7,36$ ), quando comparados aos pacientes em que a primeira suspeita foi feita pela família ( $10,97 \pm 8,20$ ).

A média de idade na primeira consulta no serviço foi de 6,4 anos, mostrando que houve um tempo médio de 1,96 anos entre a suspeita inicial de ADS até a primeira consulta no ambulatório especializado. Resultado compatível com um estudo realizado por Erdoğan et al., na Turquia, em 2011, em que a idade média na primeira consulta encontrada foi de 6,5 anos. No entanto, outras pesquisas como a realizada por Damiani et al., em 2005, que estudaram 36 casos de Hermafroditismo Verdadeiro na USP e UNICAMP encontraram uma média de idade na primeira consulta de 4 anos, sendo que apenas seis pacientes (16,6%) foram antes de um mês de vida; e 23 (63,8%) antes de 2 anos de idade, e no estudo realizado por Sowande e Adejuyigbe, em 2009, que analisaram a conduta na genitália ambígua em Ile Ife, Nigéria, num total de 9 casos, observou-se que a idade média na admissão foi de 3 anos, nenhum paciente no período neonatal.

Alguns pacientes foram encaminhados para o ambulatório de ADS já com diagnóstico prévio, contribuindo para um aumento da idade média da primeira consulta neste ambulatório, como foi o caso da paciente que teve sua primeira consulta no ambulatório de ADS do HFSCMPA com 43,67 anos.

Vale ressaltar que apesar de não haver uma diferença significativa entre as variáveis analisadas, observou-se que os pacientes procedentes do interior têm uma tendência a apresentar a média da idade da primeira consulta inferior ( $5,59 \pm 8,25$ ), quando comparados aos pacientes procedentes da capital ( $6,95 \pm 8,12$ ). Desta forma, a distância não se torna um fator consistente que possa justificar a elevada idade média da primeira consulta nesta pesquisa.

Dentre os pacientes que tiveram a suspeita de ADS no período neonatal, 10,6% conseguiram a primeira consulta nos primeiros vinte oito dias de vida, uma vez que nasceram no HFSCMPA e a suspeita de anormalidades na genitália foi feita por pediatras do hospital nas primeiras 48 horas de vida ou durante internações devido a outras afecções, o que facilitou o acesso direto ao ambulatório. No entanto, esse grupo representa uma pequena parcela de pacientes quando comparado às demais faixas etárias.

Quarenta e três pacientes (32,6%) tiveram seu atendimento inicial no período entre vinte e nove dias de vida até dois anos de idade, caracterizando a fase de lactente como a responsável pela maior frequência de primeiras consultas. Em seguida os pré-escolares e os escolares, apresentaram 21,2% e 14,4%, respectivamente. E os adolescentes responderam por 14,4% dos primeiros atendimentos. Esses índices merecem atenção especial, pois quanto mais tarde inicia-se a investigação de anormalidades na genitália, mais impacto social e psicológico esses pacientes sofrerão (GUERRA-JUNIOR; MACIEL-GUERRA, 2002).

Dos nove (6,8%) pacientes que procuraram atendimento na fase adulta, apenas um era do sexo masculino, queixava-se de “pênis pequeno” e após investigação recebeu o diagnóstico de Síndrome de Kallmann. Entre as oito pacientes, uma chegou ao ambulatório com diagnóstico prévio de Síndrome de Turner, e as outras sete apresentavam a mesma queixa principal: amenorréia e ausência de caracteres sexuais secundários, sendo que três foram diagnosticadas portadoras da síndrome de Turner, três com disgenesia gonadal pura e uma ainda aguarda diagnóstico. No estudo de Sowande e Adejuyigbe (2009), também se

observou pacientes que procuraram o primeiro atendimento somente na fase adulta, apresentando uma variação de 5 a 19 anos (o mais velho).

O exame físico detalhado do recém-nascido é uma ferramenta fundamental que auxilia no diagnóstico precoce de anomalias do desenvolvimento sexual, etapa que deveria ser realizada por todos os médicos responsáveis pelo primeiro atendimento dessas crianças (BRAIN et al., 2010)

De acordo com Guerra-Júnior e Maciel-Guerra (2007), os achados no exame dos genitais não definem o diagnóstico etiológico, mas podem priorizar a realização de exames. Dessa forma, um cuidado especial deve ser dado para o exame da genitália externa, determinando o grau de virilização (classificação de Prader), verificando o tamanho do falo, da posição do meato uretral; da presença de intróito vaginal ou abertura de seio urogenital; do grau de fusão, simetria, pigmentação e enrugamento das saliências labioescrotais; e da presença de massas inguinais, assim como a localização e tamanho das gônadas.

Braga et al. (2005) em sua pesquisa para avaliar os resultados da correção da genitália em 10 crianças 46 XX com HCSR, pela técnica de mobilização total do seio urogenital, em tempo único, utilizou a classificação de Prader para distribuir as 10 pacientes de acordo com o grau de virilização, o qual influenciou, diretamente, nos procedimentos realizados. O Consenso de Chicago, realizado em 2006, também ressaltou a importância desta classificação, quando passou a recomendar que as cirurgias para redução do clitóris em crianças com Hiperplasia Adrenal Congênita só deveriam ser consideradas em "graus de virilização" *Prader* III a V.

No entanto, neste estudo, a classificação de Prader foi verificada em apenas 15,2% (n= 20/132) dos pacientes, o que prejudica a análise e comparação dos resultados com a literatura. Contudo o grau IV foi o mais encontrado (7,6%) nos pacientes que foram classificados.

A hipospádia (32,6%) foi o achado mais encontrado no exame físico dos pacientes pesquisados, seguida da criptorquidia (31,1%) e clitoromegalia (20,5%). Essas três alterações também foram frequentes na pesquisa de Andrade et al. (2008), onde dos 62 pacientes com distúrbios da diferenciação sexual, 41% apresentavam criptorquidia, 30% clitoromegalia, 24% micropênis, 19% seio urogenital único e 17% hipospádia ao exame físico. Já na pesquisa de

Erdoğan et al. (2011), cita-se que a principal apresentação de ADS pelos pacientes foi a genitália atípica (24,2%), seguida de baixa estatura (20%) e hipospádia perineal isolada (9,5%). O micropênis e a clitoromegalia foram evidenciados por, apenas, 6,3% e 5,2%, respectivamente.

Na criança maior, além dos itens acima citados, é importante avaliar a estatura, velocidade de crescimento, presença de pêlos sexuais, acne e sinais puberais, sendo importante a classificação de Tanner. (GUERRA-JUNIOR; MACIEL-GUERRA, 2007)

A puberdade é um período de maturação biológica marcado por surgimento de caracteres sexuais secundários, estirão de crescimento e modificações da composição corpórea. Adolescentes de mesma idade frequentemente estão em fases distintas da puberdade, pois esta tem início e ritmo de progressão muito variável entre eles (CHIPKEVITCH, 2011). Devido à grande variabilidade de início e da velocidade de progressão da maturação sexual, a idade cronológica isoladamente perde a importância como parâmetro de avaliação do crescimento e desenvolvimento, e há uma relação direta entre os estágios de maturação sexual e o crescimento e desenvolvimento físico. (VITALLE; MEDEIROS, 2008)

O estadiamento de Tanner foi verificado na primeira consulta, como uma ferramenta de avaliação do exame físico do paciente, em busca de uma análise de caracteres sexuais secundários e classificação dos pacientes como púberes ou impúberes. A pilificação sexual e o desenvolvimento mamário e genital, itens observados por Tanner, se iniciam no final do período escolar para início da adolescência. (MENESES; OCAMPOS; TOLEDO, 2008)

Na tabela 15 pode-se verificar que dos pacientes em estudo, 74,2% foram classificados como impúberes, resultado semelhante aos encontrados por CHAN et al. (2009) e ANDRADE et al. (2008).

A primeira orientação a ser dada diante de uma ambigüidade é pedir aos pais que não registrem a criança e explicar-lhes que outros exames laboratoriais e de imagem são necessários para que se identifique com clareza o verdadeiro sexo da criança (DAMIANI, 2004). Nesta pesquisa, entretanto, a maioria dos pacientes (84,8%) chegaram ao serviço com

registro civil, percentual superior ao encontrado por Erdoğan et al. (2011), no qual o percentual de pacientes registrados, correspondeu a 61% dos casos estudados. Com relação ao sexo de criação, houve um maior registro de crianças criadas no sexo masculino. A literatura indica o sexo feminino como sendo a melhor opção para sexo de criação nos casos de anormalidades na genitália (GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2002). No entanto, nos casos em que uma criança foi socialmente educada em determinado sexo, este assume um papel de grande importância e, em geral, ele prevalece sobre os sexos genético, gonadal e anatômico (DAMIANI, 2004). De acordo com Lee et al. (2006), a identidade sexual começa a ser desenvolvida antes dos três anos de idade, mas a menor idade que pode ser, confiavelmente, estabelecida permanece desconhecida. De forma que a generalização de que a idade de 18 meses é o limite máximo de redeterminação sexual deveria ser tratado com cautela e da maneira mais conservadora.

Do ponto de vista legal, o Conselho Federal de Medicina do Brasil estabeleceu, na Resolução nº 1.664, de 12 de maio de 2003, que os pacientes com distúrbios na diferenciação sexual tenham assegurada uma conduta de investigação precoce com vista a uma definição adequada do gênero e tratamento em tempo hábil. Esta investigação deve, pelo menos, contemplar a realização de exames complementares como dosagens hormonais, exames citogenéticos, exames de imagem e anatomopatológicos. Reconhece ainda que para a definição do sexo de criação, é necessária a existência de equipe multiprofissional, que assegure o conhecimento nas áreas de pediatria, endocrinologia pediátrica, endocrinologia, genética, psiquiatria infantil, cirurgia pediátrica, psicologia, serviço social e até mesmo jurídica.

No entanto, é difícil para uma família criar um bebê sem poder definir o sexo, como observado no ambulatório de endocrinologia, onde mesmo sendo aconselhadas a não prosseguirem com um registro civil, algumas famílias retornavam com as crianças nas consultas posteriores já com tendências a um determinado gênero, como por exemplo, vestindo roupas róseas e sendo tratadas como “princesinhas” (GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2002)

Além dessa dificuldade, outras famílias, atendidas no ambulatório do HFSCMPA, também se depararam com problemas legais, principalmente, relacionados ao auxílio para o

tratamento fora do domicílio (TFD) que esses pacientes têm por direito durante a investigação e tratamento. De forma que necessitaram registrar as crianças para receberem tais benefícios.

Vale ressaltar que a média da idade do diagnóstico final foi menor nos pacientes não registrados ( $1,65 \pm 2,30$ ), fato que talvez ocorra devido à dificuldade de acesso aos benefícios (como o TFD) na ausência de registro, apressando o processo. Resultados estatisticamente relevantes, que podem ser explicados pelo fato de que 15 dos 17 pacientes não registrados tiveram sua primeira consulta antes dos três meses de vida, possibilitando um diagnóstico mais precoce.

O diagnóstico das ADS não é fácil. São muitos fatores que podem culminar com uma alteração genetal, devendo-se buscar sempre uma anamnese completa, com antecedentes familiares e história obstétrica detalhados, além de exames complementares abrangentes (como cariótipo, dosagens hormonais, exames de imagem e exames invasivos) que não são de fácil acesso para os pacientes atendidos. (ANDRADE et al., 2008; DAMIANI; DICHTCHEKENIAN; SETIAN, 1986; ZAPARACKAITÈ; BARAUSKAS, 2003)

Entre os pacientes em estudo, 68,9% fizeram confirmação diagnóstica no ambulatório de ADS do HFSCMPA, cujas principais etiologias foram determinadas por dosagem hormonal, cariótipo, laparoscopia ou laparotomia exploradora e exame anatomopatológico de peças cirúrgicas, seguindo recomendações da literatura vigente. (ANDRADE et al., 2008; HUGHES et al., 2006; ZAPARACKAITÈ; BARAUSKAS, 2003)

Em comparação com o trabalho de Sowande e Adejuyigbe (2009), em que os recursos diagnósticos eram precários, com nenhuma realização de cariótipo e apenas duas dosagens hormonais realizadas devidos inaccessibilidade aos pacientes e exames de imagens com muitas divergências ao diagnóstico final, os pacientes do presente estudo tiveram acesso a um conjunto de exames que contribuíram para definição de diagnóstico etiológico com poucos casos que necessitaram de procedimentos invasivos.

Ressalta-se que 9,1% dos pacientes chegaram ao Serviço com diagnóstico definido, sendo encaminhado pelo fato de o HFSCMPA ser um centro de referência para acompanhamento das ADS, com mais acessibilidade à terapêutica e seguimento clínico-cirúrgico.

Apesar de o HFSCMPA ser um centro de referência para atendimento das ADS, encontrou-se vinte e nove pacientes (22%) que estão aguardando definição diagnóstica. Tal ponto pode ter várias justificativas, como intervalo de tempo para realização dos exames, acesso dos pacientes ao serviço, que por ser o único centro de referência, encontra-se sobrecarregado, paciente recém-chegado ao Serviço e, principalmente, porque não comparecem regularmente aos retornos de consulta ou comparecem sem os devidos exames solicitados. (SOWANDE; ADEJUYIGBE, 2009; ANDRADE et al., 2008)

Tal fato ficou ainda mais evidenciado pelo fato de treze dos vinte e nove pacientes que ainda não possuem diagnóstico definido (44,8%) terem abandonado o ambulatório de ADS e não terem retornado às consultas por mais de um ano.

A definição etiológica é fundamental para determinar a conduta terapêutica, por isso a importância do diagnóstico precoce no que tange às ADS para evitar danos físicos, psíquicos e sociais na vida do paciente e seus familiares. (BAGNOLI et al., 2008; DAMIANI et al., 2001)

Apesar de grande parte dos pacientes diagnosticados no ambulatório de ADS do HFSCMPA (n=91) ter sido observada na fase impúbere (G1P1 ou M1P1), de acordo com o estadiamento de Tanner, a maioria já apresentava um sexo de criação, sendo a idade média encontrada de  $7,14 \pm 7,75$  anos, mediana de 05 anos e variação 00 – 41,33 anos. Andrade et al. (2008), também encontrou idade média no diagnóstico de 7,2 anos, mediana de 3 anos e variação 0-42 anos.

No que se refere à idade ideal para o diagnóstico de uma ADS, o mais correto é identificar e diagnosticá-la o mais precocemente possível, fazendo as devidas orientações para que os pacientes e seus familiares tenham a compreensão do problema que enfrentam e possam aderir ao tratamento mais facilmente. (ANDRADE et al., 2008; DAMIANI et al., 2001)

Nesta casuística, a maioria dos pacientes pertencia à fase de lactente (n=33; 36,2%), evidenciando que ainda falta a realização minuciosa do exame físico da genitália externa, o qual embora seja imprescindível, não é definidor do gênero da criança, pois há etiologias que

são consideradas virilizantes e outras não-virilizantes, tornando uma criança com sexo feminino com aparência masculina e vice-versa (ANDRADE et al., 2008; DAMIANI et al., 2001). Dados semelhantes foram encontrados por ERDOĞAN et al. (2011), o qual referiu que a maioria de seus pacientes foram diagnosticados com idade inferior a um ano, seguido pelos diagnosticados tardiamente, com idade superior a dez anos e, por fim, pelos pacientes compreendidos no intervalo de um a dez anos.

Dos pacientes diagnosticados mais tardiamente (n=24; 26,4%), muitos ocorreram pela apresentação clínica ser desfavorável (genitália muito semelhante à normal) com queixas clínicas tardias ou pelo próprio descuido da família (ocorridos em partos não-hospitalares, do interior, que achavam a condição apresentada normal, que negligenciavam a investigação diagnóstica) que detectavam o problema, mas não davam a devida importância ao seguimento clínico.

Embora a maioria dos pacientes tenham tido a primeira suspeição da ADS na fase recém nascido, a maioria foi diagnosticada na fase de lactente seguida da fase pré-escolar e escolar, refletindo assim, uma ampla variação no tempo decorrido entre a primeira consulta no Serviço e o diagnóstico final. Em 40,6% dos pacientes diagnosticados no ambulatório de ADS esse intervalo de tempo foi inferior a três meses, seguido pelos que tiveram diagnóstico no período compreendido entre quatro e seis meses (18,7%) e posteriormente pelos 17,6% que foram diagnosticados num intervalo de tempo entre um e cinco anos. Guerra-Júnior e Maciel-Guerra (2007) afirmam que todo paciente com anomalia da diferenciação sexual constitui uma emergência, tanto no sentido de risco de vida (em situações de perda de sal, por exemplo, nas hiperplasias adrenais congênitas) quanto no sentido da integridade psico-social.

A média encontrada foi de 1,27 anos com desvio padrão de  $\pm 2,31$  anos, mediana de 0,42 anos e variação compreendida entre 00 e 12,75 anos.

A investigação de ADS é feita individualmente, com solicitação de cariótipo, dosagens hormonais, exames de imagem e se necessário exames anatomopatológicos, com intuito de definir o diagnóstico etiológico e auxiliar na melhor resolução do problema. (AHMED, et al., 2011; DAMIANI; DICHTCHEKENIAN; SETIAN, 1986 ; GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2007)

Damiani et al. (2001), relatou que o cariótipo deve ser o primeiro exame a ser solicitado, a partir do qual se pode definir conduta tanto à investigação diagnóstica, quanto ao tratamento proposto, haja vista que o cariótipo já permite fazer uma melhor elucidação, evidenciando algumas etiologias e definindo o melhor seguimento clínico ou cirúrgico.

Diferentemente dos estudos de Sowande e Adejuyigbe (2009) em que nenhum exame de cariótipo foi realizado e do estudo de Andrade et al. (2008) em que 88,7% da amostra fizeram cariótipo, no presente estudo, todos os pacientes foram submetidos ao exame de cariótipo, concordando com os estudos de Al-Jurayyan (2011) e Erdoğan et al. (2011).

Quanto aos resultados do Cariótipo, os mais freqüentes foram 46,XY, com 42,4% dos casos, seguido por 23,5% das ADS 46,XX, 13,6% dos cariótipos com alterações estruturais, 11,4% que estão aguardando resultado do exame e 9,1% das ADS 45,X. No estudo de Erdoğan et al. (2011), que do total de 95 pacientes com desordens no desenvolvimento sexual, 47,3% (n=45) apresentavam ADS 46, XY. Já na pesquisa Al-Jurayyan (2011), de 81 crianças com genitália atípica 65.4% (n=53) evidenciavam o cariótipo 46XX.

Entre os pacientes que já tinham registro civil e que receberam diagnóstico cariótipo (N=81), houve discordância entre o sexo genético e o sexo de criação em 24,5% dos casos, dos quais 11 pacientes com sexo genético compatível com o gênero masculino foram criados como meninas, e nove pacientes com cariótipo compatível com o gênero feminino foram registradas como sexo masculino. Dessas 11 pacientes criadas como meninas, três receberam diagnóstico etiológico de disgenesia gonadal pura, quatro de insensibilidade androgênica completa, uma de insensibilidade androgênica parcial, duas de síndrome de Turner e uma de ADS ovotesticular. Dos nove pacientes criados como meninos, seis receberam diagnóstico etiológico de HCSR e três de ADS ovotesticular, sendo que 7 destes pacientes redefiniram o sexo posteriormente.

Comparando-se com a literatura mundial, observou-se que no estudo de Erdoğan et al., 2011, houve discordância em 11,5% (11/95) do total de casos, sendo que nove pacientes com cariótipo 46,XY foram criados como meninas e dois com cariótipo 46,XX criados como masculinos. Dentre os nove meninos que foram criados como meninas, cinco receberam diagnóstico de Insensibilidade androgênica parcial, três de insensibilidade androgênica completa e um de deficiência da 5-alfa-redutase. Enquanto que os dois pacientes com sexo

genético feminino, mas que foram criados como meninos, apresentaram diagnóstico etiológico de HCSR.

No artigo de Al-Jurayyan, em 2011, evidenciou-se uma diferença entre o sexo genético e o sexo social em 33,3% do total de casos, sendo que 25 pacientes com cariótipo normal para o sexo feminino foram criados como sexo masculino e dois pacientes com cariótipo 46,XY foram criados como feminino.

Já na pesquisa de Andrade et al. (2008), houve discordância entre o sexo genético e o de criação em apenas 8% dos casos, dos quais foram verificados que três pacientes com cariótipo 46,XX foram criados como meninos e dois pacientes que apresentavam cariótipo normal para o sexo masculino, haviam sido criados como meninas.

Todos os pacientes foram submetidos ao exame de cariótipo (n=132), dentre os quais se observou que as ADS 45,X (n=12) são exclusivas da Síndrome de Turner (100%); as ADS 46,XX (n=31) predominaram nos casos de HCSR (77,4%) seguida das ADS ovotesticulares (12,9%); as ADS 46,XY (n=56) foram mais presentes nos portadores de malformações urogenitais isoladas (30,4%) e nos que aguardam definição etiológica (28,6%); as ADS com alterações estruturais (n=18) abrangem os mosaicos e foram mais presentes nos casos de Síndrome de Turner (55,6%) seguida dos pacientes com ADS ovotesticulares (33,3%) e; dos que estão aguardando resultado do cariótipo (n=15) onze ainda não possuem etiologia definida.

Em relação ao exame histopatológico, o presente estudo não visou buscar o resultado do anatomopatológico, mas identificar quantos casos foi necessário fazer procedimentos invasivos para realização de biópsia e análise da microscopia e da macroscopia para confirmação etiológica.

Apenas trinta e dois pacientes (24,2%) fizeram o exame, tendo sido fundamental para fazer o diagnóstico etiológico em 100% dos casos de ADS ovotesticular, conforme indica a literatura (KOSTA; PAPATHANASIOU; SKORDIS, 2010; ZAPARACKAITÈ; BARAUSKAS, 2003). Dos casos que estão aguardando diagnóstico (n=29), seis estão aguardando procedimento cirúrgico para realização de biópsia gonadal.

Entretanto, para fazer o diagnóstico de ADS ovotesticular, o exame histopatológico deve observar a presença de ovotestis (presença de estruturas genitais internas masculinas e femininas numa mesma gônada) ou presença de estruturas genitais internas masculinas e femininas em gônadas diferentes, sendo válido ressaltar que para caracterizar tecido ovariano, a microscopia deverá encontrar folículos ovarianos ou corpora albicantia e para caracterizar tecido testicular, túbulos seminíferos ou espermatozóides. (KOSTA; PAPATHANASIOU; SKORDIS, 2010; ZAPARACKAITÈ; BARAUSKAS, 2003; DAMIANI; DICHTCHEKENIAN; SETIAN, 1986)

Entre os dezoito pacientes com malformação urogenital isolada, apenas três foram submetidos ao exame anatomopatológico, devido realização de outros exames menos invasivos (genitograma, exames de imagens) que demonstravam um padrão mais compatível com essa etiologia.

Quatro pacientes realizaram o exame, mas estão aguardando resultado do histopatológico para definição de conduta na investigação etiológica.

A principal etiologia verificada foi a HCSR, concordando com os dados encontrados por Ahmed et al. (2011), Al-Jurayyan (2011) e por Andrade et al. (2008), Erdoğan et al. (2011). Dentre os casos de HCSR há duas formas de apresentação, sendo uma mais grave, perdedora de sal, e uma mais branda, não perdedora de sal (ERDOĞAN et al., 2011, SOWANDE; ADEJUYIGBE, 2009; ZAPARACKAITÈ; BARAUSKAS, 2003; DAMIANI et al., 2001). No presente estudo as principais formas observadas foram as perdedoras de sal, semelhantes ao verificado por Erdoğan et al. (2011), Guerra-Júnior e Maciel-Guerra (2007) e Zaparackaité e Baraukas (2003), porém diferentemente do encontrado pelo Sowande e Adejuyigbe (2009) em que todos pacientes com HCSR eram da forma não perdedora de sal.

A HCSR forma perdedora de sal cursa com sintomas clínicos de vômitos e diarreia, os quais são mais comuns na segunda ou terceira semana após o nascimento, dificultando um diagnóstico precoce, além de levar o paciente ao risco de morte, devido à intensa desidratação e diminuição do sódio sérico, que levam ao choque. (ZAPARACKAITÈ; BARAUSKAS, 2003)

Auchus et al. (2010) refere que em cinquenta Províncias dos Estados Unidos da América (EUA) em alguns países já se observa a realização de um rastreio universal em recém-natos, reduzindo as taxas de morbidade e mortalidade, através de dosagens de eletrólitos, além de reduzir, concomitantemente, o registro do sexo incorreto de crianças. Nesse rastreio é feito a dosagem do 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), devendo-se ter cuidado com os seus resultados, pois a prematuridade, o baixo peso ao nascimento, as doenças neonatais cursam com elevados valores, podendo ocasionar um falso positivo.

A segunda etiologia mais prevalente foi a Síndrome de Turner, cuja maioria dos trabalhos não a inclui em seus estudos por utilizarem-se dos conceitos antigos de ADS (ANDRADE et al., 2008), obtendo-se dados semelhantes com os do estudo de Erdoğan et al. (2011). Com relação ao cariótipo das pacientes com Síndrome de Turner, os resultados encontrados foram similares ao verificado por Erdoğan et al. (2011) e Oliveira et al. (2009), em que 50 a 60% dos cariótipos encontrados nas pacientes eram do tipo 45,X, sendo o restante mosaicismos.

As malformações urogenitais isoladas se apresentaram, em ordem de frequência, pelos diversos graus de hipospádia, seguida de criptorquidia e micropênis, configurando-se como a terceira etiologia mais prevalente do estudo, informação discordante do estudo de Erdoğan et al. (2011), cuja etiologia foi a quarta mais prevalente, sendo concordante nas apresentações mais frequentes de hipospádia seguida de micropênis.

A quarta mais incidente foi observada nos portadores de ADS ovotesticulares, diferente do encontrado por Erdoğan et al. (2011), o qual observou apenas um caso. É importante destacar os cariótipos encontrados, pois a literatura afirma que é prevalente nos pacientes 46,XX, seguido pelos mosaicos e finalmente pelos 46,XY (DAMIANI et al., 2005; DAMIANI; DICHTCHEKENIAN; SETIAN, 1986; ERDOĞAN et al., 2011), obtendo-se informações confrontantes, uma vez que no estudo observou-se prevalência dos casos de mosaicismo e, em seguida, pelos cariótipos 46,XX.

A insensibilidade androgênica, quinta mais prevalente, pode ser completa, antigamente conhecida como Síndrome de Morris, ou parcial. No estudo houve concordância de informações, havendo sete casos de insuficiência androgênica parcial contra quatro completas, uma vez que a apresentação mais comum é a insuficiência androgênica parcial,

apesar de possuir confirmação diagnóstica mais difícil, devido ainda haver atuação da testosterona nos receptores podendo apresentar-se com dosagens hormonais normais e, portanto, com apresentação clínica mais branda (AHMED et al., 2011; ZAPARACKAITÈ; BARAUSKAS, 2003).

Estudos de Wisniewski e Mazur (2009) referem que é a insuficiência androgênica é uma desordem mais comum nos cariótipos 46,XY, dados convergentes com o observado no presente estudo, em que todos os onze casos tiveram cariótipo 46,XY.

A etiologia da insuficiência androgênica é diversificada, podendo ser causada, em sua maioria, pelas mutações do gene do receptor dos androgênios, seja ela por substituição ou deleções, ou inserções ou terminações prematuras. O grau de insensibilidade androgênica é observado nos tecidos, ou seja, nos genitais pouco ou não virilizados. (WISNIEWSKI; MAZUR, 2009)

São pacientes que, na infância, podem apresentar abaulamento da região inguinal; na adolescência podem apresentar-se com amenorréia e ausência de pilificação sexual com ginecomastia e; na fase adulta, possuem clínica de ausência de pilificação sexual, com ginecomastia e elevada altura. (ibid.)

A maior discussão é feita no que tange ao tratamento, pois a presença de tecido testicular ectópico é relacionada com o surgimento de neoplasias, principalmente os tumores de células germinativas, sendo sugerido que seja feito a gonadectomia. As adolescentes são consideradas como baixo risco de desenvolver câncer, apesar da incidência de um seminoma e um teratoma maligno, sendo observado que a chance de desenvolvimento neoplásico aumenta com a idade. (ibid.)

Quanto ao tratamento, a questão de maior importância nas crianças com diferenciação sexual anômala é a escolha do sexo de criação e, a partir daí, todas as outras condutas terapêuticas, no que concerne ao tratamento clínico e ao tratamento cirúrgico, são decorrência da opção tomada. (GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2007)

Nos pacientes em questão, 85,6% receberam tratamento, sendo que quarenta e cinco pacientes realizaram tratamento clínico isolado à base de reposição hormonal, seguido de

quarenta e três pacientes que receberam tratamento clínico e cirúrgico para correção da genitália e por fim os vinte e cinco pacientes que receberam tratamento apenas cirúrgico, por não apresentar idade para reposição hormonal ou não necessitarem de tratamento clínico.

As principais metas terapêuticas são: preparo e assistência emocional (conseguidos através do acompanhamento psicológico); promoção da diferenciação dos caracteres sexuais, bem como ciclos menstruais artificiais (feito com o tratamento clínico-hormonal) e; melhoria do trofismo dos órgãos genitais para possibilitar relacionamento sexual satisfatório e tentar a reprodução (com realização de procedimentos cirúrgicos). (BAGNOLI et al., 2004a; BASTOS; BORGES, 2006)

O tratamento cirúrgico visa: (1) fazer a genitoplastia, para melhor adequação ao sexo de criação, bem como possibilitar o ato sexual; (2) exérese de tecidos, devido serem gônadas disgenéticas desprovidas de potencial endócrino e gametogênico, bem como possibilidade de malignização tecidual; (3) corrigir as malformações isoladas, preservando a fisiologia natural (BAGNOLI et al., 2004; BASTOS; BORGES, 2006).

A genitoplastia feminizante consiste em clitoroplastia, labioplastia e vaginoplastia, devendo-se fazer a intervenção cirúrgica em tempo único, entre dois e seis meses de idade e após consentimento informado dos pais (AUCHUS et al., 2010; BRAGA, 2008; ZAPARACKAITÈ; BARAUSKAS, 2003). Este dado é controverso, com vertentes que afirmam que se deveria esperar a idade em que o próprio paciente decida sobre o procedimento cirúrgico. Os objetivos do tratamento cirúrgico são: deixar a genitália com aparência feminina, manter um adequado esvaziamento vesical com menores índices de infecções urinárias e promover condições para atividade sexual e reprodutiva. (BRAGA, 2008)

A faixa etária dos pacientes que iniciaram algum esquema terapêutico (n=113) encontrada, por ordem de frequência, foi de pré-escolar (n=36; 31,9%), lactente (n=24; 21,2%), escolar (n=17; 15,0%), dentre outros. Houve 5,3% dos pacientes que não foi observado o relato da idade, devido ausência de informações de quatro pacientes que já tinham diagnóstico etiológico pré-estabelecido e de dois pacientes que estavam aguardando diagnóstico final, os quais começaram a fazer tratamento hormonal na tentativa de melhorar os sintomas. Observando-se que a idade média no início do tratamento foi de  $7,92 \pm 8,6$  anos,

com mediana de 05 e variação de 0 – 43 anos. O referencial teórico observado não faz menção na idade em que foi iniciado algum esquema terapêutico, até mesmo porque o tratamento proposto depende da idade em que o diagnóstico foi feito (SBEM; SBP, 2004), entretanto há registro da idade em que foi feito procedimento cirúrgico, em que a média observada por Sowande e Adejuyigbe (2009) foi de 5,05 anos.

Embora o diagnóstico deva ser feito com a maior precocidade possível, há situações em que o tratamento pode ser postergado, para melhor desenvolvimento da genitália e posterior correção, evitando o número de complicações cirúrgicas e cirurgias de repetição. (RANGECROFT, 2003)

Ainda em relação aos que iniciaram algum esquema terapêutico (n=113), há dezoito pacientes em que o intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento não estavam referidos (15,9%), sendo quatorze deles por estarem aguardando definição diagnóstica e quatro deles por chegarem ao ambulatório de Endocrinologia Pediátrica com um diagnóstico prévio.

A Literatura relata que o tratamento de uma ADS deve ser o mais precoce possível (BRAGA, 2008) nos pacientes em estudo, observou-se que 51,3% iniciaram tratamento num tempo inferior a três meses após o diagnóstico etiológico, seguido pelos que iniciaram esquema terapêutico entre um e cinco anos do diagnóstico (15,1%) e, posteriormente, 10,6% tiveram intervalo de tempo entre o diagnóstico etiológico e o início do tratamento entre três e seis meses. Obtendo-se uma média de 0,6 anos  $\pm$ 1,03 anos, com mediana de 00 ano e variação compreendida entre 00 e 4,25 anos.

A maioria dos pacientes que receberam tratamento clínico apresentava o diagnóstico de Síndrome de Turner (42,2%), seguidos pelos portadores de HCSR (26,6%) e pelos que estavam aguardando diagnóstico etiológico (15,6%). Oliveira et al. (2009) refere que todos os pacientes com Síndrome de Turner, assim como os pacientes com Insuficiência Androgênica (AHMED et al., 2011), devem fazer reposição hormonal quando na puberdade. Os pacientes com HCSR também necessitam fazer tratamento clínico assim que diagnosticados. (BAGNOLI et al., 2004b)

Dentre os que fizeram apenas o tratamento cirúrgico encontramos os de malformações urogenitais isoladas (n=10; 40%), seguido de ADS Ovotesticular (n=7; 28%) e pelos pacientes que estavam aguardando diagnóstico (n=5; 20%). Encontrando-se divergente do observado por Sowande e Adejuyigbe (2009) em que a predominância foi nos casos de HCSR, seguido dos ADS Ovotesticulares. Entretanto, Gorduza et al. (2010) refere que são cinco os grupos de ADS que o cirurgião deve saber tratar: (1) hipospádias severas (enquadradas nas malformações urogenitais isoladas); (2) disgenesias gonadais mistas; (3) HCSR; (4) Epispádias e; (5) Síndrome de Rokitanski.

Dos pacientes que fizeram tanto tratamento clínico quanto cirúrgico observou-se os com diagnóstico de HCSR forma perdedora de sal (n=12; 27,9%), seguido pelos pacientes com HCSR forma não perdedora de sal (n=6; 13,9%) e pelos que estavam aguardando diagnóstico (n=5; 11,6%). Fato convergente com as informações verificadas por Braga (2008), em que se refere o tratamento com corticóides e procedimentos cirúrgicos para correção de diversos graus de virilização da genitália.

Dentre os que não fizeram nenhum esquema terapêutico verificou-se os que estavam aguardando diagnóstico (n=12; 63,1%), seguido pelos diagnosticados com malformações urogenitais isoladas (n=3; 15,8%) e pelos pacientes com Síndrome de Turner (n=2; 10,5%). Até mesmo porque as correções cirúrgicas são feitas apenas nos casos de malformações urogenitais mais severas (GORDUZA et al., 2010) e; os portadores de Síndrome de Turner só iniciam tratamento clínico na fase pré-puberal. (OLIVEIRA et al., 2009)

A redefinição do sexo é o ponto extremo de um conjunto de transtornos e turbulências que a família e o paciente são levados a enfrentar após o atraso ou erro diagnóstico, sendo um capítulo de difícil abordagem, pois abrange aspectos hormonais, psicossociais e culturais, como foi observado no presente estudo durante a revisão de prontuários e enfatizado por Brain et al. (2010).

Para Guerra-Júnior e Maciel-Guerra (2007), quando a revisão de registro de nome e sexo legal é solicitada para crianças ou adolescentes que já possuem uma identidade psicológica e social formada, torna-se necessário uma avaliação profunda e detalhada, feita por vários profissionais capacitados, sendo de fundamental importância a participação da

família e, quando possível, do próprio paciente, na decisão do sexo de criação e na programação terapêutica, em especial, a época da(s) cirurgia(s) corretiva(s).

No presente estudo a retificação do sexo foi identificada em 5,3% (n=7) dos pacientes. A idade média da primeira consulta foi de 1,8 anos e a média da idade do diagnóstico final foi de 2,6 anos, a partir do qual se pode decidir sobre a conduta destas crianças. Cinco pacientes receberam o diagnóstico de HCSR e dois de ADS ovotesticular, havendo predominância do cariótipo 46, XX (n=6), e apenas um paciente com cariótipo 46,XX contendo fragmentos de Y. No entanto, todos esses pacientes chegaram à primeira consulta já com o sexo masculino registrado e sendo criados como meninos, o que tornou difícil a abordagem cirúrgica dos mesmos na redefinição para o sexo feminino, fato que pode ser observado na média do intervalo de tempo entre a idade do diagnóstico final e a idade da correção cirúrgica (genitoplastia) de  $2,85 \pm 1,68$  anos. No estudo de Al-Jurayyan, na Arábia Saudita, em 2010, houve redefinição do sexo em duas pacientes (2,5%) que foram criadas como meninas, mas que realizaram a retificação para o sexo masculino com sete e 12 anos de idade cada uma. Já na pesquisa de Sowande e Adejuyigbe, em 2009, a retificação do sexo foi verificada em 22,2% dos pacientes. No entanto, este estudo foi limitado à análise de pacientes já com indicação de tratamento cirúrgico.

Devido esta problemática necessitar de um acompanhamento médico rigoroso em busca de definição etiológica para estipular o sexo da criança com precocidade e evitar os danos físicos e mentais tanto do paciente quanto seus familiares (AHMED et al., 2010; BRAGA, 2008; DAMIANI et al., 2001; ZAPARACKAITÈ; BARAUSKAS, 2003), buscou-se verificar a adesão ao tratamento (regularidade de comparecimento às consultas, abandono do tratamento e retorno ao tratamento) em que neste estudo adotou-se tratamento irregular quando o paciente não retornou em três consultas consecutivas.

Foi observada dos prontuários a falta de assiduidade e seguimento adequado, onde havia faltas não consecutivas com retornos posteriores como consultas extras, porém trinta e oito pacientes (28,8%) se encaixaram nos critérios de tratamento irregular, um número expressivo haja vista o problema em questão. Possíveis justificativas para tal fato são a dificuldade de acesso ao serviço em virtude das distâncias geográficas, dificuldade de aceitação e compreensão do problema da criança.

Ainda no quesito de adesão ao seguimento ambulatorial, no presente estudo, foi considerado abandono de tratamento quando o paciente não compareceu ao ambulatório por um período superior a um ano, sendo observado que quarenta e nove pacientes (37,1%) abandonaram o ambulatório de ADS do HFSCMPA.

Dentre os que abandonaram a maior taxa foi encontrada nos pacientes que estavam aguardando diagnóstico (n=13; 26,5%); seguido pelos diagnosticados com HCSR forma perdedora de sal (n=7; 14,3%) e pelos pacientes com malformação urogenital isolada (n=7; 14,3%).

Dentre os que abandonaram o ambulatório, houve retorno de quinze pacientes (30,6%) após um período mínimo de um ano de ausência, dos quais a maioria retornou devida intensificação de sintomas ou prejuízos na vida social.

Fato interessante de ser citado porque caso fosse dado importância desde a primeira consulta seria mais fácil dar continuidade à definição etiológica, ao tratamento e, assim, evitando os danos físicos e mentais causados.

Santos e Araújo (2003) referem que o apoio psicológico deve ser extensivo a toda família, pelo fato de a ADS trazer implicações ao estado mental, devendo-se, primeiramente, aliviar à preocupação dos pais sobre a condição, informando que se trata de uma patologia benigna, fazendo o suporte sobre a questão da fertilidade que pode estar comprometida, buscando auxiliar num planejamento familiar.

Do presente estudo, oitenta e seis pacientes (65,2%) fizeram acompanhamento psicológico, lidando melhor com a condição clínica do que os que não fizeram avaliação com psicólogos.

Frente a um caso de ADS, deve-se ter cuidado com a denotação sexual dos termos utilizados para não definir a criança como menino ou menina, orientando os pais a não fazerem o registro da criança até a definição correta do diagnóstico. (DAMIANI; DICHTCHEKENIAN; SETIAN, 1986)

## 6. CONCLUSÃO

Foram estudados 132 pacientes com ADS atendidos no ambulatório de endocrinologia, no período de agosto de 2001 a outubro de 2010.

Os pediatras foram responsáveis por 54,5% das suspeitas de ADS, seguido das famílias dos pacientes que observaram anomalias na genitália em 18,2% dos casos.

Observou-se maior frequência de pacientes provenientes do interior do Estado do Pará (53,8%), bem como com histórico de parto hospitalar (75,8%).

O histórico familiar de genitália atípica, de morte neonatal ou abortamento e de consangüinidade foi positivo em 16,7%, 23,5% e 7,6%, respectivamente.

Os achados mais frequentes no exame físico foram: hipospádia, criptorquidia e clitoromegalia. O grau IV da classificação de Prader foi o de maior prevalência, no entanto, esta análise foi prejudicada por ter sido realizada em 15,2% dos pacientes estudados.

A média da idade da primeira suspeição foi de 4,10 anos e a média da primeira consulta foi 6,40 anos, resultados, segundo a literatura pesquisada, considerados tardios.

Dos pacientes analisados, 84,8% já apresentava sexo de criação definido na primeira consulta, sendo que houve discordância entre o sexo genético e o sexo de criação em 24,5% dos casos.

A retificação do sexo foi realizada em sete (5,3%) pacientes, com uma média do intervalo de tempo entre a idade do diagnóstico final e a idade da correção cirúrgica de 2,85 anos.

O diagnóstico foi estabelecido, em sua predominância, no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HFSCMPA, num intervalo de tempo de até três meses da primeira consulta, na faixa etária de lactentes, com média de idade de 7,14 anos (variação de 0-41,33 anos), sendo que todos os pacientes foram submetidos ao exame de cariótipo e trinta e dois fizeram exame histopatológico, correspondendo a 24,2%.

O diagnóstico etiológico mais encontrado foi a HCSR, sendo a maioria em sua forma perdedora de sal, seguida dos pacientes portadores de Síndrome de Turner e dos com malformação urogenital isolada.

O tratamento proposto dependia do tempo em que se fez o diagnóstico etiológico e da própria etiologia do caso, sendo observada predominância do tratamento clínico em comparação ao tratamento cirúrgico. O intervalo de tempo entre o estabelecimento do diagnóstico para o início do tratamento foi inferior a três meses em 51,3% dos pacientes, sendo que 31,9% dos pacientes iniciaram terapia na faixa etária de pré-escolar.

Além desses fatores, observou-se que 28,8% faziam seguimentos clínicos irregulares e que 37,1% abandonaram o ambulatório, o que mostra necessidade de medidas no sentido de melhorar a adesão ao tratamento, incluindo um serviço de busca ativa, criação de sociedades de pais de crianças portadoras de ADS, além de outras possibilidades, afim de que os pacientes tenham tratamento adequado em tempo hábil.

O serviço oferecido pelo Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica é fundamental para o manejo das anomalias da diferenciação sexual, apesar dos entraves que a legislação e os meios diagnósticos e terapêuticos impõem. Entretanto, apesar dos resultados obtidos aproximarem-se com os encontrados na literatura, faz-se necessário um olhar mais atento a essa problemática com políticas de aprimoramento da educação em saúde para que o reconhecimento e conduta frente a um caso de atipia genital sejam adequados, reduzindo, com isso, seus impactos psicossociais sobre a vida destas crianças.

## REFERÊNCIAS

AHMED, S.F.; ACHERMANN, J.C.; ARLT, W.; BALEN, A.H.; CONWAY, G.; EDWARDS, Z.L.; ELFORD, S.; HUGHES, I.A.; IZATT, L.; KRONE, N.; MILES, H.L.; O'TOOLE, S.; PERRY, L.; SANDERS, C.; SIMMONDS, M.; WALLACE, A. M.; WATT, A.; WILLIS, D.. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with suspected disorder of sex development. **Clinical Endocrinology**, vol.75, p.12-26, 2011. DOI: 10.1111/J.1365-2265.2011.04076.X, 2011.

AL-JURAYYAN, N.A.M.. Ambiguous genitalia: two decades of experience. **Annals of Saudi Medicine**, vol.31, n.3, p.284-288, 2011.

ALVES, C.A.D.; BALESTERI JÚNIOR, V.; TORALLES, M.B.P.. Triagem Neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita: Considerações sobre a elevação transitória da 17-Hidroxiprogesterona. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, vol.19, n.4, p.203-208, 2006.

ANDRADE, J.G.R.; GUARAGNA, M.S.; SOARDI, F.C.; GUERRA-JÚNIOR, G.; MELLO, M.P.; MACIEL-GUERRA, A.T.. Clinical and Genetic Findings of Five Patients with WT1-Related Disorders. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, vol.58, n.8, p.1236-1243, 2008.

ANDRADE, J.G.R.; MARTINS, R.R.S.; CALDAS, D.; BRASIL, J.; MEIRIÑO, A.L.A.; JUNG, M.P.. Perfil clínico de 62 casos de distúrbios da diferenciação sexual. **Rev. Paul. Pediatr.**, vol.26, n.4, p.321-328, 2008.

AUCHUS, R.J.; WITCHEL, S.F.; LEIGHT, K.R.; AISENBERG, J.; AZZIZ, R.; BACHEGA, T.A.; BAKER, L.A.; BARATZ, A.B.; BASKIN, L.S.; BERENBAUM, S.A.; BREAUULT, D.T.; CERAME, B.I.; CONWAY, G.S.; EUGSTER, E.A.; FRACASSA, S.; GEARHART, J.P.; GEFFNER, M.E.; HARRIS, K.B.; HURTWITZ, R.S.; KATZ, A.L.; KALRO, B.N.; LEE, P.A.; LIN, G.A.; LOECHNER, K.J.; MARSHALL, I.; MERKE, D.P.; MIGEON, C.J.; MILLER, W.L.; NENADOVICH, T.L.; OBERFIELD, S.E.; PASS, K.A.; POPPAS, D.P.; LLOYD-PURYEAR, M.A.; QUIGLEY, C.A.; RIEPE, F.G.; RINK, R.C.; RIVKEES, S.A.; SANDBERG, D.E.; SCHAEFFER, T.L.; SCHLUSSEL, R.N.; SCHNECK, F.X.; SEELY, E.W.; SNYDER, D.; SPEISER, P.W.; THERRELL, B.L.; VANRYZIN, C.; VOGIATZI, M.G.; WAJNRAJCH, M.P.; WHITE, P.C.; ZUCKERMAN, A.E.. Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia? Guidance from the CARES Foundation Initiative. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, vol.10, article ID 275213, 17 pages, 2010. DOI: 10.1155/2010/275213, 2010.

BAGNOLI, V.R.; FONSECA, A.M.; BAGNOLI, F.; GOMES, C.M.; PAIXÃO, J.S.. Hermafroditismo e pseudo-hermafroditismo feminino e masculino. In: PIATO, S.. **Ginecologia: Diagnóstico e Tratamento**. 1ª Ed. Manole. Cap.5, p.37-48, 2008.

BAGNOLI, V.R.; FONSECA, A.M.; JUNQUEIRA, P.A.A.; PAIXÃO, J.S.. Disgenesia Gonadal. In: HALBE, H.W.; BAGNOLI, V.R.; FONSECA, A.M.; PINOTTI, J.A.. **Ginecologia Endócrina: Manual de Normas**. 1ª Ed. Saraiva. Cap.19, p.321-334, 2004.

BAGNOLI, V.R.; FONSECA, A.M.; JUNQUEIRA, P.A.A.; PAIXÃO, J.S.. Pseudo-hermafroditismo Feminino. In: HALBE, H.W.; BAGNOLI, V.R.; FONSECA, A.M.;

PINOTTI, J.A.. **Ginecologia Endócrina: Manual de Normas**. 1ª Ed. Saraiva. Cap.20, p.335-352, 2004.

BARROS, I.G.. **Justitia**. São Paulo: Revista dos Tribunais, v. 150, n.52. , p.12-20, jun. 1990.

BASTOS, A.C.; BORGES, J.B.R.. Estados Intersexuais. In: BASTOS, A.C.. **Ginecologia**. 11ª Ed. Ed. Atheneu, São Paulo, 2006.

BEIGUELMAN, B.. **Genética de Populações Humanas**. Ribeirão Preto, SBG, 2008.

BRAGA, L.H.; SILVA, I.L.; TATSUO, E.S.. Tratamento da Genitália Ambígua em Crianças Com Hiperplasia Adrenal Congênita. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, vol.49, n.6, p.908-915, dez. 2005.

BRAGA, L.H.P.. **Genitoplastia Feminizante, pela Técnica de Mobilização do Seio Urogenital, em meninas com Hiperplasia Adrenal Congênita**. Belo Horizonte, 2008. 112f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.

BRAIN, C.E.; CREIGHTON, S.M.; MUSHTAG, I.; CARMICHAEL, P.A.; BARNICOAT, A.; HONOUR, J.W.; LARCHER, V.; ACHERMANN, J.C.. Holistic management of DSD. **Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.**, vol.24, n.2, p.335-354, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANEXO II - PRINCÍPIOS GERAIS E CONDIÇÕES PARA A ADEQUADA ASSISTÊNCIA AO PARTO. **Portaria n.º 569/GM Em 1 de junho de 2000**. Brasília: MS, 2000. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2000/GM/GM-569.htm>>. Acesso em: 15 jun. 2011.

BRUNHARA, F.C.R.; PETEAN, E.B.L.. Hiperplasia Congênita de Supra-Renal: A Compreensão do Diagnóstico e Implicações para a Auto-Imagem. **Medicina, Ribeirão Preto**, vol.36, p.45-53, mar. 2003.

BYNE, W.. Developmental Endocrine Influences on Gender Identity: Implications for Management of Disorders of Sex Development. **The Mount Sinai Journal of Medicine**, vol.73, n.7, p.950-959, nov. 2006.

CASTRO, M.; ELIAS, L.L.. Causas raras de pseudo-hermafroditismo feminino: quando suspeitar? **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, vol.49, n.1, p.126-137, 2005.

CFM. **Resolução CFM n.º 1.664/2003**. Publicada no Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, n.º 90, 13 de maio de 2003. Seção 1, p.101-102.

CHAN, A.O.K.; BUT, B.W.M.; LAU, G.T.C.; LAM, A.L.N; NG, K.L.; LEE, C.Y.; SHEK, C.C.. Diagnosis of 5alpha-reductase 2 deficiency: a local experience. **Hong Kong Med. J.**, vol.15, n.2. p.130-135, abr. 2009.

CHIPKEVITCH, E.. Avaliação clínica da maturação sexual na adolescência. **Jornal de Pediatria**, vol.77, supl.2, p.S135-S142, 2011.

DAMIANI, D.; DICHTCHEKENIAN, V.; SETIAN, N.. As Ambigüidades Genitais. **Pediat. (S.Paulo)**, vol.8, p.75-81, 1986.

DAMIANI, D.; SETIAN, N.; KUPERMAN, H.; MANNA, T.D.; DICHTCHEKENIAN, V.. Genitália Ambígua: Diagnóstico Diferencial e Conduta. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, vol.45, n.1, p.37-48, fev. 2001.

DAMIANI, D. Anomalias na Diferenciação Sexual. In: MARCONDES, E.; VAZ, F.A.C.; RAMOS, J.L.A.; TOMO, Y.O. *Pediatria Clínica Especializada*, 9ª Ed., São Paulo, Editora Sarvier, Quinta Parte, Cap.8, p.570-574, 2004.

DAMIANI, D.; GUEDES, D.R.; DAMIANI, D.; SETIAN, N.; MACIEL-GUERRA, A.T.; MELLO, M.P.; GUERRA-JÚNIOR, G. Hermafroditismo verdadeiro: experiência com 36 casos. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, vol.49, n.1, p. 71-78, 2005.

DAMIANI, 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.**, vol.51, n.6, p. 1013-1017, 2007.

ERDOĞAN, S.; KARA, C.; UÇAKTÜRK, A.; AYDIN, M.. Etiological Classification and clinical assessment of Children and Adolescents with Disorders of Sex Development. **J. Clin. Res. Ped. Endo.**, vol.3, n.2, p.77-83, 2011. DOI: 10.4274/jcrpe.v3i2.16.2011

FULORIA, M.; KREITER, S.. The Newborn Examination: Part II. Emergencies and Common Abnormalities Involving the Abdomen, Pelvis, Extremities, Genitalia, and Spine. **American Family Physician**, vol.65, n.2, p.265-270, jan. 2002.

GORDUZA, D.; VIDAL, I.; BIRRAUX, J.; GAY, CL.; DEMÈDE, D.; MURE, PY.; MOURIQUAND, P.. The surgical challenges of disorders of sex development. **Arch. Esp. Urol.**, vol.63, n.7, p.495-504, 2010.

GUERRA-JÚNIOR, G.; MACIEL-GUERRA, A.T.. O pediatra frente a uma criança com ambigüidade genital. **Jornal de Pediatria (Rio J)**, vol.83, n.5, p.S184-191, 2007.

---

\_\_\_\_\_. **Menino ou Menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo**. São Paulo, Manole, 2002.

HUGHES, I.A.; HOUK, C.; AHMED, S.F.; LEE, P.A.; LWPES/ESPE CONSENSUS GROUP. Consensus statement on management of intersex disorders. **Arch. Dis. Child.**, vol.91, p.554-563, 2006.

KOUSTA, E.; PAPATHANASIOU, A.; SKORDIS, N.. Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46,XX individuals. **Hormones**, vol.9, n.3, p.218-231, 2010.

LEE, P.A.; HOUK, C.P.; AHMED, S.F.; HUGHES, I.A.. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. **Official Journal of the American Academy of Pediatrics**, vol.118, n.2, p.488-500, aug. 2006.

MENESES, C.; OCAMPOS, D.L.; TOLEDO, T.B.. Estagiamento de Tanner: um estudo de confiabilidade entre o referido e o observado. **Adolescência & Saúde**, vol.5, n.3, 2008.

MIRANDA, M.L.; OLIVEIRA FILHO, A.G.; LEMOS-MARINI, S.H.V.; BUSTORFF-SILVA, J.M.; GUERRA-JÚNIOR, G.. Genitoplastia Feminizante e Hiperplasia Congênita das Adrenais: Análise dos Resultados Anatômicos. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, vol.49, n.1, p.138-144, fev. 2005.

NUSSBAUM, R.L.; MUCINNES, R.R.; WILLARD, H.F.. **Thompson & Thompson: Genética Médica**. Guanabara Koogan, 6ª edição, 2002.

OLIVEIRA, R.M.R.; VERRESCHI, I.T.N.; LIPAY, M.V.N.; EÇA, L.P.; GUEDES, A.D.; BIANCO, B.. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. **São Paulo Med. J.**, vol.127, n.3, p.373-378. 2009.

PRADER, A.. Der genitalbefund beim pseudo-hermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen syndrome. **Helv. Paediat. Acta.**, vol.9, p.231, 1954.

RAMOS, J.A.; GALEAS, T.. Extrofia Vesical Completa. **Revista Pediátrica**, vol.9, n.1, p. 31-34, 1983.

RANGECROFT, L. Surgical management of ambiguous genitália. **Arch. Dis. Child**, vol.88, p.799-801, 2003.

Resolução CFM N°1.664/2003. **Define as normas técnicas necessárias para o tratamento de pacientes portadores de anomalias de diferenciação sexual**. Disponível em: <[HTTP://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2003/1664\\_2003.htm](http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2003/1664_2003.htm)>. Acesso em: 15 out. 2009.

RIBEIRO, E.M.. O pediatra e o aconselhamento genético. **Rev. Pediatr. (Ceará)**, vol.3, n.1, p.10-17, abr. 2002.

SANTOS, M.M.R.; ARAÚJO, T.C.C.F.. A Clínica da Intersexualidade e Seus Desafios para os Profissionais de Saúde. **Psicologia Ciência e Profissão**, vol.23, n.3, p.26-33, 2003.

SANTOS, M.M.R.; ARAÚJO, T.C.C.F.. Estudos e Pesquisas sobre a Intersexualidade: Uma Análise Sistemática da Literatura Especializada. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, vol.21, n.2, p.267-274, 2008.

SILVA, C.A.B.; BRITO, H.B.; RIBEIRO, E.M.; BRANDÃO-NETO, J.. Ambigüidade genital: a percepção da doença e os anseios dos pais. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, Recife, vol.6, n.1, p.107-113, mar. 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM); SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Hermafroditismo Verdadeiro: Diagnóstico e Tratamento. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina**. Set. 2004.

SOWANDE, O.A.; ADEJUYIGBE, O.. Management of ambiguous genitalia in Ile Ife, Nigeria: Challenges and outcome. **African Journal of Paediatric Surgery**, vol.6, n.1, p.14-18, jun. 2009.

SPINOLA-CASTRO, A.M.. A importância dos aspectos éticos e psicológicos na abordagem do intersexo. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, vol.49, n.1, p.46-59, 2005.

VITALLE, M.S.S.; MEDEIROS, E.H.G.R.. O Adolescente. In: PUCCINI, R.F.; HILÁRIO, M.O.E.; **Semiologia da Criança e do Adolescente**, 1ª Ed., Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, Cap.5, p.101-108, 2008.

WISNIEWSKI, A.B.; MAZUR, T.. 46,XY DSD with Female of Ambiguous External Genitalia at Birth due to Androgen Insensitivity Syndrome, 5 $\alpha$ -reductase-2 Deficiency, or 17 $\beta$ -hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency: A Review of Quality of Life Outcomes. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, vol. 2009, article ID 567430, 7 pages, 2009. DOI: 10.1155/2009/567430, 2009.

ZAPARARACKAITĖ, I.; BARAUSKAS, V.. Congenital genital anomalies. Aspects of diagnostics and treatment. **Medicina**, vol.39, n.2, p.105-113, 2003.

## **APÊNDICES**

## **APÊNDICE A - PROTOCOLO DE PESQUISA**

RG: \_\_\_\_\_

INICIAIS: \_\_\_\_\_

DATA DA ADMISSÃO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

RESIDENCIA:  Região metropolitana  Interior  Outros estados  Não relatado

PROCEDÊNCIA:  Região metropolitana  Interior  Outros estados  Não relatado

SEXO DE REGISTRO:  Masculino  Feminino  Não foi registrado

QUEM FEZ A PRIMEIRA SUSPEITA:  Pediatra  Cirurgião Pediátrico  Ginecologista/Obstetra  Clínico  Família  Geneticista  Não relatado

Outros: \_\_\_\_\_

IDADE NA PRIMEIRA SUSPEIÇÃO: \_\_\_\_\_

FAIXA ETÁRIA: \_\_\_\_\_

IDADE NA PRIMEIRA CONSULTA: \_\_\_\_\_

FAIXA ETÁRIA: \_\_\_\_\_

### **HISTÓRIA FAMILIAR**

HISTÓRIA DE CONSANGÜINIDADE:  Sim  Não  Não observado

SÍNDROMES CONGÊNITAS NA FAMÍLIA:  Sim  Não  Não observado

Qual: \_\_\_\_\_

HISTÓRIA FAMILIAR DE GENITÁLIA ATÍPICA:  Sim  Não  Não observado

Qual: \_\_\_\_\_

HISTÓRIA FAMILIAR DE MORTE NEONATAL E ABORTAMENTO:  Sim  Não  Não observado

### **HISTÓRIA NEONATAL**

PARTO HOSPITALAR:  Sim  Não  Não relatado

ACOMPANHAMENTO MÉDICO APÓS O NASCIMENTO:  Sim  Não  Não relatado

PREMATURO:  Sim  Não  Não relatado

### **ASPECTOS CLÍNICOS**

QUEIXA PRINCIPAL: \_\_\_\_\_

#### **EXAME FÍSICO**

Clitorimegalia

Criptorquidia

Desidratação

Hipospádia

Massa inguinal

Micropênis

Pilificação sexual

Estigmas de Turner

Bolsa escrotal bífida

Seio Urogenital

Pregas labioescrotais parcialmente fundidas

Pregas labioescrotais Fundidas

Outros: \_\_\_\_\_

COMPRIMENTO DO FALUS:  Não medido  Medido: \_\_\_\_\_

CLASSIFICAÇÃO DE TANNER NA CONSULTA INICIAL: G\_\_\_\_/P\_\_\_\_ ; M\_\_\_\_/P\_\_\_\_  Não Observado

CLASSIFICAÇÃO DE PRADER NA CONSULTA INICIAL:  Normal  Grau I  Grau II  Grau III  
 Grau IV  Grau V  Não observado

ANOMALIAS ADJUVANTES:  Sim  Não  Não foi observado

QUAL: \_\_\_\_\_

### DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO:  Prévio  No ambulatório  Aguardando

IDADE NO DIAGNÓSTICO FINAL (HCSR: dosagem 17-OH-progesterona; TURNER: cariótipo; malformações genito-urinárias externas isoladas: histopatológico ou laparoscopia): \_\_\_\_\_  
FAIXA ETÁRIA: \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO CARIÓTIPO:  ADS 45,X  ADS 46, XY  ADS 46, XX  ADS alterações estruturais: \_\_\_\_\_  Aguardando cariótipo

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO:  HCSR forma perdedora de sal  HCSR forma não perdedora de sal  IAC  IAP  DGP  ADS ovotesticular  MF urogenital isolada  Síndrome de Turner  Outras síndromes específicas: \_\_\_\_\_  Em definição

HISTOPATOLÓGICO:  Sim  Não

Gônada Direita: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Gônada Esquerda: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### TRATAMENTO

IDADE NO INÍCIO DO TRATAMENTO: \_\_\_\_\_ FAIXA ETÁRIA: \_\_\_\_\_

TEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO E INÍCIO DE TRATAMENTO: \_\_\_\_\_

TRATAMENTO HORMONAL:  Sim  Não

TRATAMENTO CIRÚRGICO:  Sim  Não  Em espera de procedimento

RETIFICAÇÃO DO SEXO:  Sim  Não PARA:  Feminino  Masculino

ACOMPANHAMENTO PSICOLÓGICO:  Sim  Não

SEGUIMENTO IRREGULAR (falta em 03 consultas consecutivas):  Sim  Não

ABANDONO DO AMBULATÓRIO (ausência do ambulatório por mais de 01 ano):  Sim  Não

RETORNO AO AMBULATÓRIO:  Sim  Não

## **ANEXOS**

**ANEXO A - JUSTIFICATIVA PARA A NÃO-UTILIZAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.**

Belém, 26 de Novembro de 2009.

À

**Comissão de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (ICS/UFPA).**

Senhor(a) Coordenador(a),

Considerando as diretrizes e normas reguladoras contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que aborda acerca dos Estudos Envolvendo Seres Humanos, informamos que a pesquisa não utilizará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pois a mesma se baseia em dados secundários, que serão colhidos diretamente do prontuário do paciente.

Desta maneira, os pesquisadores se comprometem a assegurar a confidencialidade dos dados, preservando integralmente o anonimato da identidade do paciente registrado no prontuário através de números cardinais, garantindo o sigilo das informações prestadas à Comissão de Ética em Pesquisa (CEP).

Atenciosamente,

---

Pesquisador Responsável (Orientador)

---

Co-Pesquisador Responsável (Co-orientador)

## **CARTA DE PARECER DO CEP**