



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

**Discordâncias de Gênero na Hiperplasia
Adrenal Congênita Clássica: Análise
Secundária de Dados**

Laysa Manatta Tenório

**Salvador (Bahia),
Março 2013**

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Tenório, Laysa Manatta

T289 Discordâncias de gênero na hiperplasia adrenal congênita clássica: análise secundária de dados / Laysa Manatta Tenório. Salvador: 2013.
viii; 39 p.: il. [tab.].

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Betânia Pereira Toralles.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Identidade de gênero. 2. Hiperplasia supra-renal congênita. 3 Comportamento sexual.
II. Toralles, Maria Betânia Pereira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.89



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

**Discordâncias de Gênero na Hiperplasia
Adrenal Congênita Clássica: Análise
Secundária de Dados**

Laysa Manatta Tenório

Professor orientador: **Maria Betânia Pereira Toralles**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2012.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Março, 2013

Monografia: *Discordâncias de Gênero na Hiperplasia Adrenal Congênita Clássica: Análise Secundária de Dados*, de **Laysa Manatta Tenório**.

Professor orientador: **Maria Betânia Pereira Toralles**

COMISSÃO REVISORA

- **Maria Betânia Pereira Toralles** (Presidente), Professora Adjunto IV do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: MBPToralles

- **Luciana Mattos Barros Oliveira**, Professora Adjunto IV do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: Luciana Barros Oliveira

- **Ubirajara Barroso Júnior**, Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: Ubirajara Barroso Júnior

- **Davi Tanajura Costa**, Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: Davi Tanajura Costa

Membro suplente

Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, Professora Adjunto do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 20__

“Sou do tempo (e contemplo) em que o homem não muda mais que sua própria vida, mas que o povo alcança as estrelas”. (extraído do poema *Tempo de Heróis*, página 64, do livro *Mil Pedacos*, Omnira [2012], de **Yasmim Camardelli**)

Dedico este trabalho a meus pais, Robinson Moreira Tenório e Zayda Bastos Manatta. Obrigada pelo apoio, amor e carinho incondicionais.

EQUIPE

❖ **LAYSA MANATTA TENÓRIO**, Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA);

❖ **MARIA BETÂNIA PEREIRA TORALLES**, Professora Adjunto IV da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA)- Salvador (BA), Brasil.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

- Recursos próprios da Professora-orientadora;
- Recursos próprios da Graduanda.

AGRADECIMENTOS

- À minha Professora orientadora, Doutora **Maria Betânia Pereira Toralles**, pelas orientações e correções no desenvolvimento e planejamento do trabalho, além do incentivo na participação de pesquisas e aulas extras, contribuindo para a minha formação profissional;
- À Doutora **Ana Karina Figueira Canguçu Campinho**, pelas correções, apoio e ajuda com a compreensão do tema e na busca por artigos, sem os quais muito deixaria de ser aprendido;
- À Doutora **Luciana Mattos Barros Oliveira**, pela atenção, apoio e explicações, que muito contribuíram para a compreensão do tema;
- Ao Doutor **Ubirajara Barroso Júnior** e ao Doutorando **Davi Tanajura Costa**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, com os quais muito aprendi.
- À Doutora **Renata Lagos**, pela ajuda na busca por palavras e termos.
- À minha colega, **Laís Lucrezia de Sales Ribeiro**, pela colaboração com o livro texto sobre os distúrbios de desenvolvimento sexual, que foi de muita importância para o conhecimento mais abrangente do tema.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. A Hiperplasia Adrenal Congênita	8
III.1. 1. Epidemiologia	9
III.1. 2. Apresentação Clínica	9
III.1. 3. Diagnóstico	12
III.1. 4. Triagem Neonatal	12
III.1. 5. Tratamento	12
III.2. O Desenvolvimento Psicosssexual	14
III.2.1. Discordâncias de Gênero	16
III.3. HAC x Desenvolvimento Psicosssexual	19
IV. METODOLOGIA	20
V. RESULTADOS	22
VI. DISCUSSÃO	29
VII. CONCLUSÕES	33
VIII. SUMMARY	34
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS	
FIGURA I. Síntese de esteroides adrenais	8
FIGURA II. Genitália ambígua (Prader5) em paciente 46, XX com Hiperplasia Adrenal Congênita	10
TABELA	
TABELA 1. Síntese dos artigos analisados	22
TABELA 2. Número de pacientes com discordâncias de gênero, presentes na literatura	23

I. RESUMO

DISCORDÂNCIAS DE GÊNERO NA HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA CLÁSSICA: ANÁLISE SECUNDÁRIA DE DADOS. Introdução: A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é um distúrbio genético que afeta a produção hormonal das suprarrenais. Em mais de 90% dos casos, é decorrente de defeitos na enzima 21-hidroxilase, que resulta na conversão ineficiente de 17-hidroxiprogesterona em 11-deoxicortisol, causando diminuição da síntese de cortisol e aldosterona, e excesso de andrógenos. Na forma clássica da doença, há virilização pré-natal, levando a genitália ambígua nas pacientes 46,XX, sendo por isso classificada entre as doenças do desenvolvimento sexual. Algumas vezes, por conta da ambiguidade genital, a atribuição do sexo ao nascimento pode ser equivocada. O comportamento sexual também é afetado pelo excesso de andrógenos, levando as pacientes 46,XX a comportamentos (papel de gênero) mais típicos do universo masculino. Os demais conceitos que formam os domínios do desenvolvimento psicosssexual, identidade de gênero e orientação sexual, também podem ser afetados, resultando em insatisfações e discordâncias de gênero. **Objetivo:** Realizar uma análise secundária dos dados relativos às discordâncias de gênero que ocorrem em pacientes 46, XX portadoras de HAC. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica através de livros didáticos e artigos científicos em português e inglês, entre o período de 1962 a 2012, nas bases de dados do Scielo, PubMed e CAPES. **Resultados:** Foram encontrados 7 artigos relevantes ao tema. As discordâncias de gênero presentes na literatura incluíam o registro civil incorreto, a incompatibilidade entre sexo de criação e sexo genético, papéis de gênero masculinos em pacientes 46,XX, e discordâncias da identidade de gênero. **Discussão:** As taxas de discordâncias de gênero entre as pacientes com HAC podem decorrer de altas doses de andrógeno intra-útero, além de fatores sociais. **Conclusão:** Pacientes 46, XX portadoras de HAC apresentam maiores riscos de desenvolverem conflitos na identidade de gênero, apesar da maioria identificar-se como mulher e considerar sua vida satisfatória. A avaliação multidisciplinar, bem como a boa relação médico-paciente-família, são fundamentais para o êxito do tratamento. São necessários novos estudos para determinar a prevalência e fisiopatologia das discordâncias de gênero. **Palavras-chaves:** 1. Identidade de Gênero; 2. Hiperplasia Supra-Renal Congênita; 3. Comportamento Sexual

II. OBJETIVOS

Principal

Realizar análise secundária de dados de pacientes portadores de Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) com discordâncias de gênero.

Secundários:

1. Verificar a frequência de alteração de registro civil nos pacientes portadores de HAC;
2. Apresentar, a partir da literatura, a incidência de discordância entre os sexos genético e fenotípico em pacientes portadores de HAC;
3. Descrever os dados encontrados sobre a ocorrência de adequações/inadequações sexuais em pacientes portadores de HAC; e
4. Apresentar a incidência de discordância de identidade de gênero entre os pacientes portadores de HAC.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é uma doença que pode levar a um Distúrbio do Desenvolvimento Sexual (DDS). Os DDS têm cada vez mais despertado o interesse de pesquisadores - especialmente em virtude do avanço nos estudos sobre a diferenciação sexual humana e sobre a síntese de hormônios sexuais, associada à evolução da citogenética humana e da biologia molecular. Além disso, o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas para a correção da ambiguidade genital passou a permitir que as características sexuais fossem concordantes com o sexo de criação do indivíduo com DDS. [1]

Desde 2002, a preocupação com os aspectos psicológicos dos pacientes com DDS aumentou, e questões psicossociais, éticas, legais e relativas à qualidade de vida foram se destacando nos estudos realizados. [1] Hoje, apesar da importância do tema, e da tentativa de consensos relativos às condutas, ainda não há respostas fundamentadas sobre diversos aspectos envolvendo tais pacientes. A principal pergunta atualmente a ser respondida é como realizar uma escolha mais adequada na hora de determinar o sexo de criação da criança com DDS.

O desenvolvimento sexual inicia-se com a embriogênese fetal, ainda na fase uterina, e continua após o término da puberdade, com o amadurecimento sexual, podendo ser dividido, inicialmente em sexo cromossômico, sexo gonadal e sexo fenotípico. Posterior ao nascimento, o desenvolvimento psicosssexual tem seu curso, dividindo-se em papel de gênero, identidade de gênero e orientação sexual. [2] [3] É interessante ressaltar ainda que o desenvolvimento psicosssexual é um processo que se inicia durante, e certas vezes antes, da gestação, através das expectativas familiares geradas sobre o sexo, gênero e identidade do bebê. [4]

O desenvolvimento sexual normal dependerá dos três fatores supracitados. O sexo cromossômico refere-se aos cromossomos sexuais (X ou Y) estabelecidos no momento da fecundação. Será a presença, ou ausência, do cromossomo Y que determinará a expressão do gene SRY, levando ao desenvolvimento testicular. [5] A partir de então, o testículo exerce papel fundamental na diferenciação das estruturas sexuais masculinas, além de provocar a involução das estruturas femininas. A partir da sétima semana de desenvolvimento intrauterino, há a produção do hormônio antimülleriano (HAM). Este hormônio causa a involução dos ductos de Müller, que se transformariam em útero, trompas uterinas e terço superior da vagina. Estas estruturas, entretanto, só envolvem se expostas ao HAM até a oitava

semana. A partir da oitava ou nona semana, há também a produção de testosterona, a qual é responsável pela manutenção dos ductos de Wolff, e posterior diferenciação deste em epidídimo, vesícula seminal e ductos ejaculatório e deferente. [6]

Na ausência do gene SRY, há a diferenciação dos ovários. Uma vez que os ovários não produzem HAM, os ductos de Müller desenvolvem-se, formando o trato genital feminino. Na ausência do andrógeno ainda há involução dos ductos de Wolff. [6] Esse tecido, presente nas gônadas do feto, determinará o sexo gonadal (ovário no sexo feminino e testículos no sexo masculino).

O sexo fenotípico refere-se às estruturas genitais externas e às características sexuais secundárias. No fenótipo masculino, a secreção de testosterona é convertida em diidrotestosterona, promovendo o desenvolvimento do pênis e da bolsa testicular, com aumento da distância anogenital, fusão da rafe mediana, alongamento do tubérculo e das pregas genitais e posterior migração dos testículos para a bolsa testicular. O fenótipo feminino normal desenvolve-se na ausência do andrógeno, determinando o aparecimento da haste e glândula do clitóris a partir do tubérculo genital, pequenos e grandes lábios, derivados das pregas urogenitais e saliências labioescrotais, e uretra feminina e porção inferior da vagina a partir do seio urogenital. [5] [6]

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é uma doença genética, na grande maioria das vezes, decorre de defeitos na enzima 21-hidroxilase, que afeta a produção hormonal das suprarrenais. Com esse defeito enzimático, a conversão de 17-hydroxiprogesterona em 11-deoxicortisol não é efetiva, o que resulta em diminuição da síntese de cortisol e consequente aumento da secreção de ACTH. O resultado final de tal processo é uma hiperandrogenia.

A HAC por deficiência de 21-hidroxilase pode ser classificada entre a forma clássica e a forma não clássica. Esta primeira é mais grave, está presente desde o período neonatal, e traz características de hiperandrogenia, virilização, possíveis sinais de desidratação e genitália ambígua nas pacientes 46, XX, sendo por isso classificada entre as doenças do desenvolvimento sexual (DDS). Tais termos caracterizam bem a situação, com a incompatibilidade entre os fatores genéticos, a anatomia, o comportamento psicológico, social e o sexo do registro civil. [7]

Algumas vezes, a ambiguidade genital pode ser bastante grave, de forma que a atribuição do sexo fenotípico ao nascimento seja inadequada, gerando um registro civil equivocado.

O comportamento sexual também é afetado pelo excesso de andrógenos, levando as pacientes portadoras de HAC, 46, XX, a comportamentos (papel de gênero) masculinos. [8] O papel de gênero representa um dos três conceitos que formam os domínios do desenvolvimento psicosssexual, sendo os demais a identidade de gênero (auto-representação) e orientação sexual. A insatisfação de gênero com o sexo atribuído ocorre mais frequentemente em indivíduos com DDS do que na população geral, e pode resultar em mudança de gênero. [3]

A auto-representação, ou identidade de gênero, é o modo como a pessoa se percebe, seja como homem ou mulher, independente do sexo de criação, do sexo genético ou mesmo da orientação sexual. A discordância de identidade de gênero na atualidade é mais conhecida como transtorno de identidade de gênero (*Gender Identity Disorder- GID*), ou como era conhecido anteriormente, transexualismo, apesar de um paciente só ser considerado como GID quando não há causa de base para tal discordância. Desse modo, em paciente com DDS, onde há uma doença como causa de base, a discordância não é vista como transexualismo, [9] e, portanto, a legislação que trata de tal condição não se aplica aos pacientes com DDS.

Na insatisfação de gênero, não foram identificados os fatores que influenciam diretamente, apesar de se reconhecer que a constituição cromossômica, a exposição androgênica, a virilização genital e o sexo atribuído são contributivos, e não determinantes. Os pais exercem grande influência no desenvolvimento psicosssexual dos filhos, especialmente no que diz respeito ao encorajamento de certas atividades e papéis de gênero, a determinadas práticas, a psicopatologia e fixação parental. [10] Quanto aos fatores psicossociais, todavia não há, na literatura, descrição minuciosa de como cada um deles interfere em tal condição de insatisfação.

III.1. A Hiperplasia Adrenal Congênita

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é uma doença genética que afeta a produção hormonal das suprarrenais. É decorrente de alterações histológicas, pelos elevados níveis de ACTH e hiperatividade crônica da glândula, resultante da inabilidade adrenal de produção e manutenção de níveis séricos normais de cortisol em resposta a níveis normais de ACTH. A HAC origina-se de atividade enzimática ausente ou reduzida em certas etapas da síntese de esteroides (Figura I). Cada defeito enzimático produz níveis anormais de hormônios e seus precursores. Os padrões diferentes de defeito levam a uma grande variedade de efeitos clínicos e metabólicos, além de anormalidades do desenvolvimento. [11]

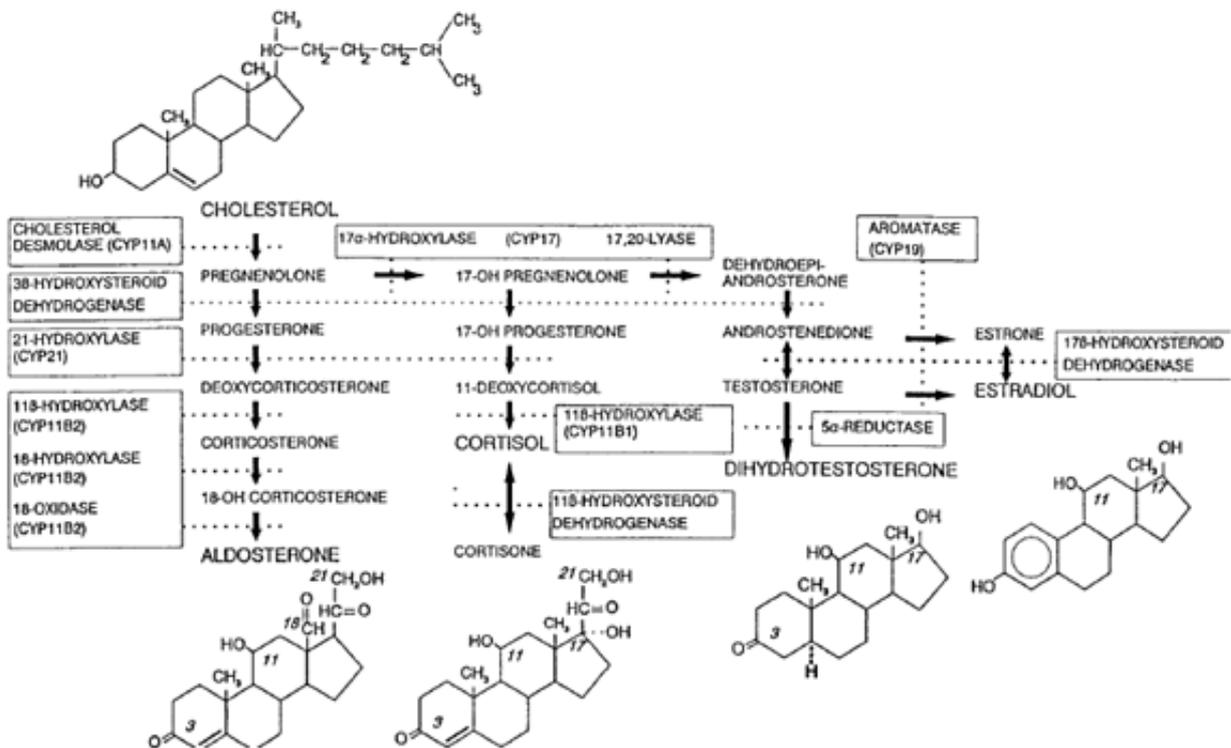


FIGURA I. Síntese de esteróides adrenais (New, 2001) [12]

O defeito enzimático mais frequente é a deficiência de 21-Hidroxilase, o qual ocorre em mais de 90% dos casos de HAC. [13] Na presença de tal defeito enzimático, a conversão de 17-hidroxiprogesterona em 11-deoxicortisol não é efetiva. Esta situação ocorre distalmente ao estágio precursor comum da síntese esteroidal, causando um desvio desses precursores para a síntese de andrôgenos, levando à virilização das mulheres e a efeitos hiperandrogênicos em ambos os sexos. [11]

Os níveis baixos de cortisol plasmático induzem a secreção de ACTH, estimulando o córtex adrenal e causando a produção de níveis elevados de precursores do cortisol e de andrógenos, os quais não necessitam da enzima defeituosa para a sua produção. [11]

A deficiência da enzima 21-hidroxilase é decorrente de mutação do gene CYP21A2, que se localiza no braço curto do cromossomo 6, ligado ao sistema HLA. Esse gene possui ainda uma cópia inativa, similar, porém com variações nucleotídeas deletérias, o pseudogene CYP21A1P. [14] [15] Como o grau de semelhança entre os genes é de 98%, há um favorecimento do aparecimento de deleções, duplicações, ou conversões dos genes. [15]

Na HAC, as primeiras alterações identificadas em genes específicos foram as deleções. Outra alteração significativa é o emparelhamento desigual das cromátides na meiose, fazendo com que o gene CYP21A2 torne-se mais parecido com sua forma inativa. Assim, formam-se duas cópias do pseudogene, sem atividades enzimáticas. Ainda há a possibilidade da formação de um gene híbrido, com características de dois genes. No total, já foram identificadas 14 mutações recorrentes nas populações, podendo-se identificar a causa molecular da doença em 75-85% dos casos. [14] Mais de 100 mutações pontuais já foram descritas ao redor do mundo, geralmente com uma boa correlação entre fenótipo e genótipo, dentre os pacientes com deficiência de 21-hidroxilase. [16]

III.1. 1. Epidemiologia

A literatura demonstra que, entre a população mundial, aproximadamente um em 15 mil nascidos vivos é afetado por tal distúrbio [17], apesar de prevalência variar de acordo com a etnia e a área geográfica. Na China, cerca de uma criança em cada 28 mil é afetada [18]; na população caucasiana, a relação varia entre uma criança em cada 5 mil a um recém-nascido em cada 23 mil apresenta o distúrbio [19]; e, entre a população esquimó Yupik, no Alaska, a relação é de uma em cada 280 crianças [20]. Nos EUA, a prevalência é menor em Afro-americanos que em Caucasianos (uma em cada 42 mil, comparado com uma criança em cada 15,5 mil, respectivamente). [21]

III.1. 2. Apresentação Clínica

A doença tem um espectro clínico que varia desde formas mais brandas até as mais graves, a depender da mutação genética. Ela é ser classificada então entre a forma clássica ou

a forma não clássica, também chamada de “forma tardia”. Os achados clínicos variam, portanto, de acordo com a gravidade e conseqüentemente com a forma manifesta da doença.

A forma não clássica apresenta-se mais tardiamente com sinais de excesso de andrógenos, sem ambigüidade genital. É uma das doenças autossômicas recessivas mais comuns, com prevalência de 1 em cada 1000 pessoas, ou até em cada 100 caucasianos, apresentando taxas mais altas entre mediterrâneos, hispânicos, iugoslavos e judeus do leste europeu. [22] Sua atividade enzimática é equivalente a 20 a 60% da atividade normal. Os achados clínicos nessa apresentação da HAC só aparecem mais tarde, no final da infância ou na adolescência. Os sinais podem ser hirsutismo, irregularidade menstrual, infertilidade, pubarca precoce, precocidade sexual e acne. Os pacientes podem ainda ser assintomáticos.

A forma clássica é mais severa, está presente desde o período neonatal. Esta forma cursa com características de hiperandrogenia, virilização e genitália ambígua nas pacientes 46, XX (FIGURA 2). É dividida em “HAC perdedora de sal” (HAC-PS), que atinge 67% dos pacientes, e em “HAC virilizante simples” (HAC-VS), manifestada por 33% dos pacientes com HAC clássica. [17]



FIGURA II. Genitália ambígua (Prader5) em paciente 46, XX com HAC (Houk & Lee, 2010) [23]

A forma VS da doença contempla alguma atividade enzimática, a qual, apesar de baixa, é o suficiente para permitir produção de aldosterona e de glicocorticoide. Com a

presença desses hormônios as crises de perda de sal são evitadas, e a apresentação clínica é, portanto, mais branda que na forma PS. Os principais achados clínicos nesses casos são ambiguidade genital nas meninas e virilização precoce (geralmente entre 2 a 4 anos) das crianças afetadas, com pelos pubianos, odores corporais e crescimento acelerado.

A forma PS da HAC está associada a grandes deleções e conversões do gene CYP21A2, especialmente em populações europeias e americanas, além de mutações de *splicing*, que resulta em atividade enzimática nula. Os achados clínicos são similares aos achados na forma VS, apesar de mais graves. Esses pacientes apresentam também as crises perdedoras de sal, pelo hipoaldosteronismo, caracterizadas por desidratação, aumento da atividade da renina, hiponatremia e hipercalemia, geralmente nas primeiras semanas de vida. [14]

Outros sintomas e sinais podem estar presentes em qualquer uma das formas clínicas da doença, apesar de serem mais frequentes em pacientes portadores da forma clássica. Tais alterações constituem um quadro clínico mais amplo e sistêmico, e serão discutidas a seguir:

A exposição a níveis elevados de andrógenos pode induzir a puberdade precoce e fechamento epifisário precoce. Assim, o crescimento desses pacientes é afetado, com risco de ocasionar baixa estatura na idade adulta. Ao mesmo tempo, a exposição a excessos de glicocorticoides, secundária ao tratamento, também pode suprimir o crescimento estatural. Por essa razão, a altura média de pacientes com HAC clássica é cerca de 10 cm abaixo da média populacional, [24] apesar dos pacientes com a forma não clássica também serem afetados, mas com menor intensidade.

Os pacientes com HAC ainda apresentam algum grau de comprometimento da função da medula adrenal. Logo, os graus de adrenalina sanguíneos são mais baixos em até 40 a 80% que os níveis considerados normais. [25] A deficiência de cortisol somada à deficiência de adrenalina levam os pacientes a um risco ainda maior de hipoglicemia em situações estressantes, como doenças. [26]

A genitália ambígua, que ocorre em pacientes do sexo feminino, caracteriza-se por aumento clitoriano, fusão labial, e formação de um seio urogenital, todos decorrentes dos altos níveis de andrógenos a que essas crianças são expostas no período do desenvolvimento intrauterino da genitália externa. Nas crianças do sexo feminino com formas mais graves da doença, expostas a níveis ainda mais altos de testosterona, a ambiguidade pode ser tão grave

quanto uma genitália classificada como Prader 5. A única diferença entre esses casos e as genitálias de indivíduos XY pode ser a presença de gônadas palpáveis nos indivíduos do sexo masculino. Nos pacientes do sexo masculino, os níveis altos de andrógeno intrauterino podem afetar também a aparência da genitália, apesar de serem detalhes mais sutis, como a hiperpigmentação da bolsa escrotal ou um aumento do falo.

A fertilidade dos pacientes com HAC também pode ser afetada. Em pacientes do sexo feminino, o hiperandrogenismo e as malformações em genitálias contribuem para que haja ciclos anovulatórios e dificuldades para o coito. Já em pacientes masculinos, restos adrenais testiculares podem estar presentes, contribuindo para disfunções gonadais.

III.1. 3. Diagnóstico

O diagnóstico da doença pode ser obtido a partir das altas taxas sanguíneas (acima de 1200ng/dL) de 17-hidroxiprogesterona (17OHP), a qual é o substrato para a 21-hidroxilase. Os níveis de progesterona, androstenediona e testosterona séricos encontram-se aumentados também, em decorrência do desvio do eixo da síntese de hormônios esteroides para a produção androgênica. Nas formas perdedoras de sal (PS), pode-se também identificar acidose metabólica, hiponatremia e hipercalemia, como resultados do bloqueio da produção de aldosterona e consequente aumento de renina.[5]

III.1. 4. Triagem Neonatal

Em alguns países, a triagem neonatal inclui a dosagem de 17OHP, para a realização do diagnóstico precoce da HAC por deficiência de 21-hidroxilase. A triagem neonatal tem o intuito de evitar erros de identificação do sexo do recém-nascido, que acontecem mais frequentemente em meninas virilizadas, além de evitar mortes por crises perdedoras de sal. Outro objetivo da triagem neonatal é a possibilidade de iniciar uma terapêutica e acompanhamento multidisciplinar precocemente. [5]

III.1. 5. Tratamento

O tratamento da HAC prevê a administração de glicocorticoides, com o intuito de corrigir a insuficiência de cortisol e realizar o *feed back* negativo para diminuir a secreção de ACTH e prevenir uma virilização adicional, além do fechamento epifisário precoce e o desenvolvimento da Síndrome dos Ovários Policísticos. As crises agudas de perda de sal

devem ser conduzidas com hidrocortisona intravenosa, administração de líquidos e correção eletrolítica. Além disso, durante doenças agudas há a necessidade do aumento das doses da medicação. [14]

O objetivo do tratamento é a supressão da secreção aumentada de andrógenos pela suprarrenal com a menor dose possível de glicocorticoides, para não causar complicações decorrentes do excesso de glicocorticoides, como a Síndrome de Cushing, o crescimento inadequado e a obesidade. [14]

Indivíduos do sexo feminino com alto grau de virilização ainda são, geralmente, submetidos a diversas cirurgias feminilizantes, com a reconstrução vaginal e a clitorodectomia. Pacientes com diagnóstico de HAC devem também ser acompanhados psicologicamente, de preferência em centros multidisciplinares especializados. [5]

Até o início dos anos 1990, a abordagem terapêutica das crianças com genitálias ambíguas baseava-se no diagnóstico e tratamento da criança o mais precoce possível, com o objetivo de minimizar o período de incerteza de gênero, facilitando o relacionamento da família com a criança, prevenir o estigma da genitália ambígua e permitir relações sexuais com penetração, no futuro. Em pacientes 46, XX com HAC, adoção familiar e social do gênero feminino era considerada ideal, pois, com o tratamento adequado, tais indivíduos poderiam preservar a fertilidade. [8]

Desde 1990, os aspectos dessa abordagem têm sido questionados, inicialmente pelos riscos que a cirurgia de genitália traz para o funcionamento sexual, e em seguida em virtude dos aspectos relacionados ao papel do andrógeno intrauterino para o desenvolvimento cerebral e futuramente para a identidade do paciente. Assim, houve a proposta de nova diretriz para a terapêutica dos pacientes com DDS, a qual inclui a determinação do sexo masculino para as pacientes 46, XX portadoras de HAC com graus elevados de masculinização da genitália. [8]

III.2. O Desenvolvimento Psicosexual

A definição do sexo ocorre em virtude do somatório de múltiplos fatores, que incluem o sexo genético, o sexo gonadal, o sexo fenotípico, o sexo civil, e a identidade sexual, ou desenvolvimento psicosexual.

O desenvolvimento psicosexual abrange três conceitos, sendo eles o comportamento, ou papel de gênero, a orientação sexual e a identidade de gênero, ou auto-representação. A identidade de gênero é a imagem que o indivíduo tem de si mesmo, seja como homem ou mulher, independente do sexo de criação, do sexo genético ou mesmo da orientação sexual. Trata-se de um sentimento, subjetivo, oriundo de uma interação entre diversos fatores, incluindo o fenótipo, a estrutura cerebral, as circunstâncias sociais, a dinâmica familiar, a exposição a andrógenos pré-natais, e a cultura. [2] [3]

O início do desenvolvimento psicosexual começa ainda na vida intrauterina, quando estímulos hormonais gerados pelo desenvolvimento das gônadas levam ao desenvolvimento diferenciado do cérebro. Portanto, além do importante papel da testosterona no desenvolvimento gonadal e fenotípico, este hormônio influencia no desenvolvimento mais acentuado de algumas estruturas cerebrais, como áreas do corpo caloso, amígdala, cerebelo e região pré-óptica, o que determina diferenças na agressividade, no aprendizado, na orientação espacial, entre outros. Essas alterações permanentes da estrutura e da função cerebral levam a uma identidade rudimentar. [4] Assim, há indicações de que a exposição hormonal pré-natal esta relacionada não só à presença do hormônio, mas também à sua dose.

A testosterona tem papel mais importante em algumas fases específicas do desenvolvimento, em especial entre a 14^a e 16^a semanas de gestação, entre o nascimento e 4 a 6 meses de vida e na puberdade, que são as três fases de picos da testosterona. O primeiro pico corresponde à diferenciação sexual embrionária. Essa diferenciação genital ocorre mais precocemente que a diferenciação cerebral. Por esse motivo, um processo não está determinado pelo outro, ou seja: um pode sofrer influencias do hormônio andrógeno enquanto o outro, não. [4]

Mais tarde, após o nascimento, a família condiciona o comportamento da criança, levando principalmente a um reforço do papel de gênero: diferenças entre comportamentos e brinquedos, de acordo com o sexo de criação.

A identidade de gênero é formada entre 2 e 4 anos, quando a criança percebe-se como menino ou menina. Em seguida, há a estabilidade na compreensão de gênero aos 4 anos, que é a noção de que o gênero não muda; seguida da constância de gênero aos 5 anos, que seria a formação de um estereótipo das características de cada gênero; e, mais posteriormente, a consistência do gênero, que seria a aceitação de que mesmo pessoas distantes do estereótipo, podem pertencer ao mesmo gênero. [2] A estabilidade do gênero consolida-se na vida adulta, quando há também a escolha da orientação sexual. [4]

Alguns fatores ligados ao desenvolvimento psicosssexual estão vinculados ao relacionamento com os pais: a psicopatologia parental, fixação pai-filho, ou práticas parentais, como o encorajamento ou desencorajamento de comportamentos relacionados ao papel de gênero. A identidade de gênero não é previsível por cariótipo, exposição andrógena, grau de virilização genital, ou sexo atribuído, [10] apesar de estes serem fatores contributivos. A literatura ainda é insipiente no tocante à influência de tais fatores individualmente e ao alcance de tal influência.

Para compreender melhor a formação psicosssexual, há duas teorias que buscam explicá-la. A primeira corrente, a Teoria da Neutralidade Psicosssexual ao Nascimento, admite que os indivíduos sejam psicosssexualmente neutros ao nascimento, e que o desenvolvimento sexual saudável dependerá principalmente da aparência da genitália e das influências sociais. A determinação da identidade de gênero aconteceria então após o nascimento, durante os primeiros anos de vida, apenas baseado no condicionamento familiar e social, associado ao reforço do papel de gênero. [27][28]

A segunda corrente teórica, a Teoria da Tendência Interacionista após o Nascimento, acredita que haja uma predisposição natural e inata que guia o desenvolvimento da sexualidade do indivíduo. Tal teoria defende que, desde o nascimento, a criança já está destinada a adotar uma postura masculina ou feminina. [28] Essa corrente acredita, portanto, que a exposição aos andrógenos pre-natais, além da estrutura cerebral, pode influenciar a sexualidade. O desenvolvimento da sexualidade, segundo esta teoria, dependeria da interação entre os fatores inatos e ambientais.

III.2.1 Discordâncias de Gênero

As discordâncias de gênero podem ocorrer no tocante a qualquer dos fatores que formam o conceito de gênero. Podem, portanto, decorrer das incompatibilidades do desenvolvimento psicosssexual com o gênero social ou sexo biológico.

A discordância de identidade de gênero dá-se quando o indivíduo sente-se inadequado ao seu sexo típico, sentindo-se pertencer ao sexo oposto. Essa identificação com o gênero oposto não pode decorrer do desejo de obter vantagens culturais relacionadas com o outro sexo. O paciente também sente sofrimento e desconforto intensos e persistentes. Para o diagnóstico é importante observar evidências de sofrimento significativo ou prejuízo em áreas importantes na vida do indivíduo. Além disso, tal diagnóstico torna-se prejudicado caso o paciente apresente uma DDS ou outra causa de base. [2]

A discordância do papel de gênero, por outro lado, seria um comportamento mais característico do sexo oposto ao sexo de criação do paciente. Assim, podemos exemplificar esse tipo de discordância com indivíduos do sexo feminino, mais masculinizados, demonstrando preferências por jogos mais agressivos, como lutas corporais, em detrimento de brinquedos como bonecas, ou indivíduos do sexo masculino manifestando preferência por “brincar de casinha”.

Em indivíduos que não apresentam DDS, a discordância de gênero desenvolve-se apesar da concordância dos demais indicadores biológicos sexuais: sexo genético, gonadal, fenotípico, civil, etc. Os fatores então que explicariam a discordância de gênero nesses pacientes ainda não estão bem determinados. A causa de tal distúrbio já foi atribuída a fatores psicológicos. No entanto existem estudos que demonstram que o cérebro desses pacientes é anatomicamente diferente de pessoas sem discordâncias de gênero. Desse modo, hoje há a suspeita de que haja fatores hormonais ou genéticos que influenciam as mudanças neuroanatômicas e, portanto, sejam a causa base das discordâncias. [29] Além disso, os pacientes com DDS podem sofrer discriminação social, e fatores culturais, filosóficos, religiosos e ambientais podem influenciar a formação da identidade de gênero. [3]

A literatura questiona se os pacientes portadores de DDS, quando apresentam discordâncias de gênero, devam ser diagnosticados como transexuais. Os argumentos para que haja diferentes classificações nesses casos são as dificuldades de se determinar uma “referência sexual” para o paciente quando na realidade o sexo biológico é ambíguo. Outro

aspecto considerado é que os pacientes com DDS apresentam principalmente uma confusão sexual, e não uma disforia sexual, como ocorre com os pacientes sem doenças de base. Ao contrário da crença manifesta no GID, de que a pessoa nasceu com o sexo somático errado, nos indivíduos com DDS o questionamento principal dirige-se à correção da determinação sexual. [9]

Observam-se também diferenças no desenvolvimento do paciente: pacientes com DDS, contrastando com aqueles sem DDS, podem apresentar ambiguidade genital no decorrer da vida, desenvolvendo características sexuais secundárias do sexo oposto na puberdade, submetendo-se à administração hormonal e cirurgias feminilizantes/ masculinizantes desde idade precoce. Outro aspecto que difere tais pacientes é a epidemiologia. Nos pacientes com DDS a prevalência é muito maior que na população normal. Há ainda maior frequência de troca de gênero do sexo feminino para o masculino, enquanto em pacientes sem DDS há maior ocorrência da situação oposta. [9]

Pacientes com DDS apresentam incompatibilidade entre os fatores genéticos, anatômicos, comportamento psicológico, social e registro civil. [7] Essa discrepância entre os indicadores sexuais, associado à determinação do sexo ao nascimento, pode levar a problemas futuros, com dificuldades na identidade de gênero e troca de gênero. A Associação Americana de Psiquiatria (2000) determina que pacientes com causas de base decorrente da DDS para a discordância de gênero sejam classificados como *Gender Identity Disorder Not Otherwise Specified*. [29]

Para a abordagem de paciente com DDS, o principal questionamento diz respeito à determinação psicosexual ser uma resposta inata ou se haveria alguma plasticidade que pudesse ser influenciada por fatores externos. [4] Em resposta a tal questionamento, duas correntes distintas propõem teorias divergentes, a Teoria da Neutralidade Psicosexual ao Nascimento e a Teoria da Tendência Interacionista após o Nascimento, já explicadas anteriormente. [28]

Cada uma de tais correntes teóricas preconiza uma conduta terapêutica diferente em relação a pacientes com intersexo. Enquanto os seguidores da primeira teoria crêem que o mais adequado seria a realização da genitoplastia o mais cedo possível e assim a determinação do sexo de criação, estimulando papéis de gênero específicos; os seguidores da segunda teoria defendem terapêutica oposta. Estes sustentam que o ideal seria permitir ao indivíduo

participar da tomada da decisão no momento do atingimento de uma idade mais avançada, pois os prejuízos de uma genitália ambígua são problemas menores, contornáveis, e o fator mais importante a ser ponderado seria a tomada de decisão baseada na estrutura psicológica do paciente. Assim, os seguidores da segunda corrente não preconizam cirurgias na infância. [27][28]

A primeira corrente, defendida por J. Money, relatou o caso de uma criança 46, XY, que teve o pênis amputado durante uma circuncisão aos 7 meses de idade. A decisão de criar a criança como sendo do sexo feminino se deu aos 17 meses de idade da criança, com castração cirúrgica e reconstrução genital iniciada aos 21 meses. Foi realizado um follow-up do caso, comparando a criança com seu irmão gêmeo homocigótico, para análise dos dados. Money continuou o estudo durante 9 anos, enquanto a menina apresentava identidade de gênero feminina, com papel de gênero mais marcadamente masculino. A sua conclusão foi que, para a formação adequada da identidade de gênero, a determinação ao nascimento associada a questões sociais eram suficientes. Posteriores investigações mostraram que, ao início da adolescência, a paciente havia rejeitado a identidade feminina, e passou a viver como homem aos 14 anos. Na idade adulta, o paciente relatou que nunca havia se sentido confortável como pertencendo ao sexo feminino, reforçando as idéias da segunda corrente. [30]

Apesar da maior frequência de discordância de gênero em pacientes com DDS, os problemas sexuais mais comuns nesses pacientes são a evitação de intimidade, a aversão sexual, a falta de excitação ou de expressão da sensualidade. [3] [31] [32] Alguns desses problemas podem ser justificados pela realização da cirurgia para correção da genitália, pois há relatos da diminuição da sensibilidade a estímulos erógenos após sua realização. [9] Alguns sintomas, como a dispareunia ou o vaginismo podem ocorrer, devido à incidência de estenose vaginal nessas pacientes, além de possível aprisionamento do clitóris durante a estimulação. [32] A realização da cirurgia também pode levar a uma sensação de violação do próprio corpo, causando distúrbios psicológicos e medo da atividade sexual. [31]

Outras possíveis justificativas para tal comportamento podem ser a insegurança e o medo de ser “anormal”, ou mesmo dificuldades de confiar no parceiro, pelo receio da não aceitação da condição. Esses pacientes ainda apresentam dificuldades em dialogar sobre a doença, pois há uma grande associação da genitália ambígua com o papel sexual. [2] O início de relacionamentos amorosos e da vida sexual também costuma ser em idades mais avançadas do que a usual, conforme constatado em estudos. [31]

III.3. HAC x Desenvolvimento Psicosssexual

A HAC, em decorrência da hiperatividade das suprarrenais e do desvio do eixo da síntese de esteroides, leva a um aumento da produção de andrógenos. Essa produção aumentada, além de levar ao desenvolvimento de uma genitália ambígua em indivíduos 46, XX, pode causar o desenvolvimento diferenciado do SNC.

O desenvolvimento psicosssexual na HAC é afetado pelo excesso de andrógenos, levando pacientes femininas portadoras de HAC a apresentarem mais comportamentos (papel de gênero) masculinos, com preferências por brincadeiras, jogos, carreiras e atividades mais masculinas [8], além de serem mais agressivas, apresentarem menos interesses em crianças e maternidade, e aumento de taxas de orientação sexual tipicamente masculina. Existem dados que demonstram que essas pacientes possuem orientação espacial e habilidades de tiro ao alvo aumentadas, quando comparadas com mulheres não afetadas pela doença. [33] Essa preferência é, de acordo com a teoria da tendência interacionista após o nascimento, possivelmente decorrente das altas doses de testosterona a que essas pacientes estão sujeitas, o que é característico de tal doença. [3] Não pode ser descartada a possibilidade da influência dos pais na aquisição do comportamento masculino, pela ciência da genitália ambígua e da virilização, favorecendo o reforço de papel de gênero masculino, embora estudos apontem para a ocorrência do oposto: quando comparadas meninas com CAH e meninas sem a doença, verificou-se que os pais estimulam meninas portadoras da síndrome a serem mais femininas. [34] Além disso, mulheres portadoras de HAC apresentam taxas menores de experiências sexuais com homens. [3] [31] [33]

Pacientes 46, XY com HAC geralmente não apresentam alterações no comportamento, embora estudos demonstrem que tais pacientes podem apresentar menor incidência do comportamento de brincadeiras de lutas, tipicamente masculinas, além de orientação espacial diminuída, quando comparada aos controles. Isso poderia ser justificado pelo excesso de andrógenos muito precocemente, podendo levar a um *feedback* negativo. [33]

IV. METODOLOGIA

O presente trabalho de monografia foi realizado através de um estudo narrativo com análise secundária de dados da literatura sobre o tema das discordâncias de gênero em pacientes portadores de hiperplasia adrenal congênita.

Utilizou-se inicialmente alguns unitermos pré-estabelecidos. Em seguida, selecionaram-se as possíveis fontes com base em seus títulos e resumos com vistas à identificação de artigos que atendessem aos objetivos propostos por este trabalho.

Tomando como referências básicas iniciais livros didáticos consagrados, adotou-se como ponto de partida o conhecimento já sedimentado, característico deste tipo de literatura. Em seguida, foram identificados artigos científicos relacionados com o tema escolhido nas principais bases de dados, como o PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Scielo (<http://www.scielo.org/php/index.php>) e CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br/>). Foram também analisadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados. Posteriormente, foi realizada uma seleção das publicações que mais se aproximavam do objetivo esperado.

Para se atingir os resultados esperados, foram utilizados textos em inglês e português. Quanto à delimitação temporal, foram utilizados trabalhos de 1962 a 2012, desde que disponíveis na forma *online*, já que nesse período iniciaram-se os estudos sobre o tema.

Os unitermos utilizados foram “*intersexo*”, “*intersexualidade*”, “*identidade de gênero*”, “*disforia de gênero*”, “*troca de gênero*”, “*inadequação sexual*”, “*hiperplasia adrenal congênita*”, “*comportamento sexual*”, “*desordens de identidade de gênero*”, “*discordâncias de identidade de gênero*”, “*sexualidade*”, “*psicosexual*”, “*anomalia do desenvolvimento sexual*” e “*troca de registro civil*”, além dos correspondentes termos na língua inglesa, a saber: “*intersex*”, “*intersexuality*”, “*gender identity*”, “*gender dysphoria*”, “*gender change*”, “*sexual inadequacy*”, “*congenital adrenal hyperplasia*”, “*sexual behavior*”, “*gender identity disorders*”, “*gender identity disagreements*”, “*sexuality*”, “*psychosexual*”, “*abnormality of sexual development*” e “*change of civil registry*”.

Os critérios de inclusão foram a disponibilidade do artigo na forma *online* dentro das bases de dados, o atendimento aos critérios temporais e idiomáticos, sua detecção através do uso de algum dos unitermos supracitados e a relevância para o objetivo do estudo.

Os critérios de exclusão foram, portanto, a ausência do artigo na forma *online*, a ausência do seu inteiro teor das bases de dados, sua redação em idiomas que não o português ou o inglês, a não apresentação dos unitermos selecionados, a sua publicação em data anterior a 1962 ou posterior a 2012, ou o não alinhamento com os objetivos propostos no presente trabalho.

Na metodologia proposta não houve risco a indivíduos e, conseqüentemente, não coube submissão a Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

V. RESULTADOS

Foram encontrados sete artigos na literatura versando sobre o tema discordância de gênero em pacientes portadores de HAC, os quais estão relacionados na Tabela 1 abaixo:

TABELA 1. Síntese dos artigos analisados

Estudo	Tipo do Estudo	Variáveis examinadas
Dessens et al 2005	Revisão dos estudos quantitativos presentes na literatura	Troca de registro civil, discordância entre sexo genético e sexo de criação, discordância de papel de gênero, discordância de identidade de gênero
Meyer-Bahlburg et al 1996	Estudo <i>follow-up</i> de pacientes com discordâncias de gênero	Discordância de papel de gênero, discordância de identidade de gênero, troca de gênero
Zucker et al 1996	Comparação quantitativa de pacientes com HAC e controles	Sexo de registro no nascimento, identidade de gênero, papel de gênero da infância, status de relacionamento, orientação sexual
Wong et al 2012	Comparação qualitativa de pacientes com HAC e controles	Papel de gênero
Meyer-Bahlburg et al 2004	Comparação qualitativa de pacientes com HAC e controles	Identidade de gênero, papel de gênero
Kuhnle et al 1993	Comparação qualitativa de pacientes com HAC e controles	Identificação psicosssexual
Dittmann et al 1992	Comparação qualitativa de pacientes com HAC e controles	Comportamento sexual

Verifica-se que quatro artigos adotam uma abordagem qualitativa, comparando pacientes portadores de HAC com os controles, em relação ao papel e identidade de gênero, à identificação psicosssexual e ao comportamento sexual. Um artigo apresenta um estudo quantitativo de diversas variáveis, como sexo de registro ao nascimento, identidade de gênero, papel de gênero na infância, status de relacionamento e orientação sexual. Foi também encontrado um estudo discorrendo sobre os resultados de acompanhamento de pacientes com discordância de gênero. Outra abordagem detectada em um dos artigos foi a revisão quantitativa dos estudos sobre o tema presentes na literatura.

Os dados quantitativos referentes aos pacientes portadores de HAC, presentes nos artigos analisados, estão apresentados na Tabela 2 a seguir.

TABELA 2. Número de pacientes com discordâncias de gênero, presentes na literatura

Estudo	46,XX com registro masculino *	Troca de registro civil na infância	46,XX criação masculina **	Papel de gênero masculino ***	Discordância da identidade de gênero	Desejo de mudança de sexo	Total de pacientes
Dessens et al 2005	65	32	33	14	18	4	283
Meyer-Bahlburg et al 1996	2	2	0	4	3	2	4
Zucker et al 1996	12	10	2	1	1	1	53
Total	79	44	35	19	22	7	340

* Pacientes 46,XX registradas como do sexo masculino ao nascimento

** Pacientes 46,XX criadas como do sexo masculino

*** Pacientes 46,XX criadas como do sexo feminino, que apresentam papel de gênero masculino

Dessens et al (2005), [35] após realizarem uma revisão de literatura sobre o tema das disforias de gênero e trocas de gênero em pacientes XX com diagnóstico de HAC, obtiveram como resultados os relatos de 250 pacientes criadas como indivíduos do sexo feminino e 33 pacientes criados como do sexo masculino.

Das 250 pacientes do sexo feminino, 32 tiveram seus registros civis trocados, por terem sido registrados como do sexo masculino. Destes, 28 realizaram essa troca de gênero nos primeiros 19 meses de vida. Uma paciente teve o diagnóstico de HAC mais tardio, e realizou a troca de gênero aos 3,5 anos baseada em indicações de que a criança estava desenvolvendo uma identidade feminina. As 3 pacientes restantes sofreram uma troca de gênero e de registro civil tardiamente, entre os 7 e 9 anos, por indicação do clínico assistente. Uma delas aceitou bem a mudança, e não apresentou problemas sociais. A segunda, apesar de aceitar a troca, teve uma baixa aceitação social. Já a terceira, além dos problemas sociais que enfrentou, não aceitou bem a mudança de gênero.

Além da troca do registro civil, outras discordâncias foram encontradas: muitas pacientes, apesar de se identificarem como do sexo feminino, sentiam-se menos femininas

que as demais mulheres. Dentre tal universo, 13 pacientes apresentavam discordâncias de gênero: uma sofria de confusão sobre a sua identidade feminina, 5 manifestavam, por vezes, desejo de pertencer ao gênero masculino, e 7 apresentavam disforia de gênero. Trinta por cento das 13 pacientes afirmavam o desejo de realizar a mudança de gênero.

Ainda no estudo de Dessens et al, [35] dentre os 33 pacientes XX criados como do sexo masculino, 4 apresentavam discordâncias de gênero: 1 identificava-se como do sexo feminino, e 3 sofriam de disforia de gênero.

Meyer-Bahlburg et al (1996) [9] realizou um estudo *follow-up* com 4 pacientes adultas portadoras de HAC, com desejo manifesto de realizar mudança de gênero para o sexo masculino. Todas as 4 pacientes apresentavam cariótipo XX e genitália virilizada ao nascimento. Dois dos casos foram inicialmente registrados como do sexo masculino, com troca do registro civil ainda na infância. Todos os 4 casos apresentavam papel de gênero marcadamente mais masculino desde a infância quando comparados com indivíduos não portadores da doença ou até mesmo com pacientes portadores de HAC-PS sem sinais de discordâncias de gênero. Nessas pacientes, o desenvolvimento da identidade de gênero masculina aparentemente desenvolveu-se gradualmente: apesar de na infância apresentarem o papel de gênero masculino, a identidade de gênero tornou-se concreta no final da adolescência em um dos casos, e na vida adulta nos demais casos. Duas das 4 pacientes ainda trabalhavam em áreas mais masculinas; uma em área com dominância mais feminina, e a última em atividade de gênero ambivalente.

A paciente número 1 foi identificada como de gênero masculino, com papel masculino, passava-se pelo sexo masculino e requisitou cirurgia desfeminizante, com mastectomia, histerectomia e ooforectomia, além da troca do registro civil para o sexo masculino.

A paciente número 2 também foi identificado como indivíduo masculino, com papel principalmente masculino, passando-se como do sexo masculino ou unissex, mas não solicitou troca do registro civil ou cirurgias.

A paciente número 3 apresentava papel masculino, mas aparentava e apresentava comportamento relativamente feminino, provavelmente em decorrência do início do tratamento com glicocorticoides 4 anos antes da pesquisa.

A paciente número 4, assim como a paciente 1, apontada identidade masculina, com papel masculino, passava-se pelo sexo masculino e também requisitou cirurgia desfeminizante, e troca do registro civil para o sexo masculino.

Finalmente, quanto à orientação sexual, todas haviam se relacionado exclusivamente com parceiras femininas ao decorrer das suas histórias, ressaltando-se que nenhuma das parceiras das pacientes era lésbica. Além disso, as parceiras identificadas e disponíveis para entrevistas relataram apenas orientação heterossexual. A idade de primeira relação das pacientes variou de 17 a 27 anos, sendo estas mais avançadas que a idade das pacientes controle, não portadoras de HAC.

Zucker et al (1996) [36] estudaram o desenvolvimento psicosssexual de pacientes portadoras de HAC. Foram identificados 54 pacientes, dentre as quais 31 participaram do estudo. As demais recusaram a participação no estudo (10 pacientes), haviam morrido na infância (1), moravam no exterior (2), não foram encontradas (8) ou haviam sido criadas como do sexo masculino desde a infância, por recusa dos pais pelo tratamento (2). Essas pacientes foram comparadas com parentes não afetadas, para a obtenção dos resultados. Foram avaliados seis aspectos: o sexo de registro no nascimento, a identidade de gênero e o papel de gênero da infância, a identidade de gênero atual, o status de relacionamento, a orientação sexual na fantasia, e a orientação sexual no comportamento.

Com relação ao sexo de registro civil, foi possível acessar os dados de 53 pacientes. Dentre eles, 38 foram registrados como do sexo feminino ao nascimento, 12 foram registrados como do sexo masculino e 3 não foram registrados até terminadas as investigações em decorrência da genitália ambígua. Dentre os 12 que foram registrados como masculinos, 2 foram criados como meninos e os demais sofreram a troca do registro civil cerca de 1 a 2 meses após o nascimento.

Quando à identidade e papel de gênero na infância, os pacientes relataram menor sensação de feminilidade, além de mais comportamentos típicos de gênero masculino, que os controles. Além disso, os pacientes PS apresentaram características mais acentuadas que os VS.

Com relação à identidade de gênero na atualidade, todas as 31 pacientes viviam como mulheres, com identidade feminina. A entrevista sobre discordâncias de identidade de gênero não mostrou significância estatística entre as pacientes e os controles, apesar de haver maior

número de discordância de papéis de gênero entre as pacientes que entre os controles. Além disso, uma das pacientes que recusou a participação no estudo já havia sido contatada antes, por discordância extrema de gênero, sendo classificada como transexual pelos autores. Também é importante lembrar que 2 pacientes não participantes do estudo foram criados e viviam como homens, apesar de serem 46, XX.

No que diz respeito ao status de relacionamento, não houve diferença estatisticamente significativa entre as pacientes e os controles, apesar de haver maior número de pacientes VS casadas ou em união estável, que de pacientes PS.

Quanto à orientação sexual presente nas fantasias, durante sua vida, todos os controles foram classificados como exclusivamente heterossexuais, enquanto dentre as pacientes, 2 (6,7%) foram classificadas como não apresentando fantasias sexuais, 8 (26,7%) foram classificadas como bissexuais e as 20 demais (66,7%) foram classificadas como exclusivamente heterossexuais. Assim, os controles apresentavam substancialmente mais fantasias heterossexuais que homossexuais, e as pacientes mostraram apresentar menores taxas de atração por homens e maior frequência de atração por mulheres.

Com relação à orientação sexual comportamental durante a vida, todos os controles foram novamente classificados como exclusivamente heterossexuais. Já as pacientes portadoras de HAC, 5 (16,7%) foram classificadas como não tendo experiências sexuais, 1 (3,3%) foi classificada como bissexual e 24 (80%) foram classificadas como exclusivamente heterossexuais.

Os demais estudos encontrados abordam a aquisição do papel de gênero na infância e as diferenças psicosssexuais entre meninas portadoras de HAC e controles do sexo feminino, porém não apresentam números absolutos ou porcentagens relativas aos resultados.

Wong et al (2012) [33] estudaram 77 pacientes do sexo feminino e 60 pacientes do sexo masculino, todos portadores de HAC, comparando-os com controles, com o intuito de identificar a influencia dos pais na aquisição do papel de gênero.

Os resultados demonstraram que os pais estimularam menos brincadeiras tipicamente femininas e mais brincadeiras tipicamente masculinas nas pacientes XX portadoras de HAC do que quando comparadas aos controles femininos. Entre os meninos não foram identificadas diferenças significativas entre os portadores de HAC e os controles.

No que diz respeito às habilidades espaciais, os meninos controles apresentaram melhor desempenho nas habilidades de tiro ao alvo e de rotações mentais que as meninas controles. As meninas portadoras de HAC não diferiram das meninas controles no quesito das rotações espaciais, porém foram melhores no tiro ao alvo. Já os meninos portadores de HAC obtiveram piores resultados nas rotações mentais, sem, entretanto diferirem no tiro ao alvo quando comparados com os meninos controles. Ainda no que se refere a habilidades espaciais, notou-se que os pais não tiveram qualquer influência através de estímulos.

Meyer-Bahlburg et al (2004) [37] estudaram 15 meninas diagnosticadas com HAC, sendo que 2 delas apresentavam a forma VS da doença e 13 apresentavam a forma PS. As pacientes foram comparadas com controles masculinos e femininos, no que diz respeito à identidade de gênero e ao papel de gênero.

As pacientes portadoras de HAC obtiveram resultados, no que diz respeito ao papel de gênero, muito mais masculinos que os controles femininos, apesar de, no geral, apresentarem indicadores menos masculinos que os controles masculinos.

Quanto à identidade de gênero, o estudo não mostrou diferenças entre as meninas portadoras de HAC e os controles.

Kuhnle et al (1993) [38] compararam a identificação psicosssexual de 44 pacientes portadoras de HAC com controles. Os resultados obtidos indicam que as pacientes tiveram mais dificuldades estabelecendo novos relacionamentos, sentiram-se pouco atraentes (52,5% não se sentiam atraentes), menos femininas, mais tímidas em decorrência da aparência (22,7%), e mais desejosas de possuírem outro corpo (27,9%), que quando comparadas aos controles. Dentre estas, 84,4% sentiam-se atraentes, 9,8% demonstravam timidez em decorrência da aparência e 11,1% desejavam ter outro corpo.

Dittmann et al (1992) [39] entrevistaram 34 pacientes portadoras de HAC do sexo feminino e suas irmãs, para comparação dos resultados sobre o comportamento sexual das pacientes. Das pacientes participantes, 12 eram portadoras de HAC do tipo PS e 20 do tipo VS. Sobre as duas restantes não se obtiveram informações.

Ao final do estudo, obtiveram-se resultados de que um número menor de pacientes haviam tido experiências românticas/ eróticas ou mesmo fantasias em que se imaginavam atraídas por homens, do que as suas irmãs. Além disso, entre as pacientes que já haviam

vivenciado relações heterossexuais, menos pacientes que os controles haviam tomado a atitude de iniciar ou terminar a relação. Dentre esses critérios, é importante ressaltar que as pacientes PS apresentavam-se em um extremo e as controles em outro extremo, estando os dados das VS sempre intermediários.

As pacientes apresentavam taxas menores de orgasmos durante as relações sexuais, quando comparadas com os controles. Apresentavam ainda taxas maiores de experiências com mulheres ou desejo de tê-las - 20% do total de pacientes, comparadas com 0% dos controles; e apresentavam porcentagens menores de relacionamentos sérios que os controles (21% x 50%).

Quanto a interesses homossexuais, 9 pacientes (26%) indicaram pelo menos algum interesse homossexual, e dentre essas, 6 expressaram a vontade de vivenciar relacionamento ou experiência homossexual.

VI. DISCUSSÃO

Os artigos encontrados na literatura apresentam enfoques diferentes relativos à HAC e suas consequências psicosssexuais, com diferentes abordagens, variáveis e questionamentos. Assim, em virtude das diferenças dos objetivos e dos desenhos dos estudos, tais artigos não podem ser comparados.

Dessens et al (2005) [35] realizaram uma revisão da literatura estudada, assim como a presente monografia. Seus objetivos foram próximos dos aqui propostos, e seus resultados foram bastante significativos, pois analisaram um total de 283 pacientes. No entanto, é importante ressaltar que seus dados foram secundários, e provavelmente enfrentaram os mesmos problemas aqui vistos: a incompatibilidade das variáveis entre os artigos revisados.

Meyer-Bahlburg et al (1996) [9] avaliaram exclusivamente 4 pacientes portadoras de HAC que já apresentavam discordâncias de gênero, comparando-as com pacientes também portadoras de HAC, sem discordâncias. Esse desenho de estudo, que busca a documentação de casos específicos e relativamente raros, não nos permite examinar a porcentagem ou taxa de discordância de gênero em pacientes com HAC. Além disso, os casos selecionados estão entre os mais graves de disforia de gênero, o que não possibilita generalização.

Olhando em retrospectiva, não se identificou nenhuma fase específica na vida dessas pacientes em que houve uma mudança brusca. Todas as pacientes apresentavam papéis de gênero mais masculinos na infância, porém a adoção da identidade masculina ocorreu de forma gradual e progressiva, passando pela adolescência e, em três dos casos, pela idade adulta. [9]

Zucker et al (1996) [36] buscaram examinar todas as pacientes do sexo feminino portadoras de HAC em um hospital. Dentre os 54 pacientes encontrados, apenas 41 foram contatados, e desses, apenas 75,6% participaram do estudo. Essa taxa elevada de não participação no estudo pode vir a prejudicar os resultados, pois a recusa em participar pode refletir maiores problemas psicológicos, [36] decorrentes da não aceitação da sua condição, ou maior gravidade do quadro. Também não há como estimar a porcentagem de pacientes com reais problemas de identidade de gênero.

Muitos pacientes apresentam outros problemas psicológicos, decorrentes das intervenções médicas. Os pacientes insatisfeitos com relação aos serviços podem não aceitar a

participação em estudos médicos. Isso leva a um viés de seleção, no qual os problemas enfrentados por esses pacientes podem ser subestimados. [35]

Wong et al (2012) [33], examinaram o papel da influencia dos pais na consolidação do papel de gênero de crianças portadoras de HAC. Nesse artigo, apenas o papel de gênero (brincadeiras e habilidades espaciais) foi examinado, e mostraram-se os pacientes com HAC como um grupo homogêneo, distinguindo-se apenas os do sexo masculino e feminino, sem, contudo, identificar o número de pacientes 46, XX que apresentavam papel de gênero masculino, e a forma como essa variável afetava o seu comportamento psicológico. Além disso, é conhecido que a identidade psicosssexual só é concluída na idade adulta, podendo então esses resultados não estar relacionados com posteriores discordâncias de gênero.

Uma identidade de gênero aparentemente estável durante a infância não exclui a possibilidade de uma futura mudança de gênero na idade adulta, assim como uma determinação de gênero com sucesso na infância também não descarta posteriores problemas de gênero. [35] Pode-se concluir tal afirmativa a partir da observação de que as mulheres desejosas de trocas de gênero não diferem de outras mulheres portadoras de HAC com respeito ao grau de virilização da genitália, ao subtipo da doença [9] ou aos níveis de exposição androgênica intraútero.

Meyer-Bahlburg et al (2004) [37] comparam meninas portadoras de HAC e controles masculinos e femininos, e graduaram-nos quanto ao papel de gênero e à identidade de gênero. O artigo não mostrou diferenças na identidade de gênero, e quanto ao papel de gênero, apenas graduou-os, como em uma escala, sem apontar em quais casos essa variável realmente afetava a vida dos indivíduos.

Kuhnle et al (1993) [38] analisaram as diferenças entre pacientes portadoras de HAC e controles no que diz respeito à auto-imagem, relação com o próprio corpo e relacionamentos interpessoais amorosos. Apesar de tais fatores contribuírem para a formação da identidade de gênero e papel de gênero, não é estabelecida uma relação direta com a presença de discordâncias de gênero.

Por último, Dittmann et al (1992) [39] examinaram principalmente a sexualidade das pacientes com HAC. Como a identidade psicosssexual é formada pelo papel de gênero, a orientação sexual e a identidade de gênero, teria sido interessante investigar a relação entre a homossexualidade de tais pacientes e a identidade de gênero ou papel de gênero masculinos.

Entretanto, essas variáveis não foram abordadas no estudo, e como esses são aspectos diferentes da identidade psicosssexual, não se pode concluir sobre a existência de tal relação.

O que se pode inferir dos resultados encontrados é que a maioria das pacientes 46, XX, criadas como do sexo feminino, realmente identificam-se como mulheres e vivem relativamente bem no sexo determinado. No entanto, o número de mulheres que manifestavam o desejo de troca de gênero foi maior do que o esperado pelos pesquisadores, considerando-se a prevalência de GID na população geral de pacientes do sexo cromossômico feminino. [35] Assim, os dados encontrados corroboram as ideias de que pacientes portadoras de HAC apresentam maiores riscos de desenvolverem conflitos na identidade de gênero. [36] Essa maior taxa de discordância pode decorrer das altas doses de andrógeno a que essas pacientes estão submetidas no desenvolvimento intrauterino, levando a mudanças na anatomia do SNC.

Por outro lado, se considerássemos que apenas a exposição aos andrógenos tenha influência nas alterações da auto-percepção e nas discordâncias de gênero, poder-se-ia esperar taxas muito maiores de discordâncias de gênero do que as encontradas entre as paciente portadoras de HAC. Assim, pode-se concluir que existem outros fatores que contribuem para a ocorrência de discordâncias. [9] Possíveis explicações para as discordâncias de gênero, que não apenas a exposição a andrógenos, seriam a influencia dos fatores genéticos e o papel de componentes sociais. [35]

Existem outras hipóteses para se explicar os problemas psicosssexuais das pacientes portadoras de HAC. Uma delas seria o desenvolvimento da condição como efeito de uma doença crônica desde idade precoce. Estudo comparativo do desenvolvimento de meninas com HAC e outras com diabetes mellitus de início na infância indica que os grupos não diferiram quanto ao desenvolvimento psicosssexual, o que reforça a teoria do efeito de doenças crônicas, e não especificamente da HAC. Essa teoria, entretanto, não foi comprovada. A segunda teoria sustenta que a condição pode ser explicada pela aparência da genitália ambígua e seu possível impacto na auto-percepção e nas reações parentais, considerando-se que a aparência da genitália ambígua aumenta a ocorrência de discordâncias de gênero. [36]

Outra questão importante a ser discutida é que a virilização genital pode não ter proporcionalidade com a virilização cerebral, portanto a determinação do sexo baseada apenas na exposição untrauterina de andrógenos pode ser temerária. [35] É importante destacar que

as discordâncias de gênero em pacientes sem DDS ocorrem na ausência de níveis anormais de hormônios sexuais, com a exceção de um terço das mulheres transexuais, as quais apresentam os andrógenos levemente elevados. [9]

Os conhecimentos ainda são limitados e não há, todavia, preditores que possam indicar quais pacientes possam vir a apresentar problemas ou não. Futuros estudos são necessários para se determinar a prevalência de discordâncias de gênero, suas características e gravidade, além do grau de influência de cada um dos fatores. A relevância da descoberta desses itens deverá ser analisada na abordagem terapêutica do paciente com HAC, respondendo-se à questão sobre o momento adequado de se iniciar o tratamento com cirurgias feminilizantes: desde a infância, para se evitar as dúvidas e consequências da genitália ambígua, ou na idade adulta, quando o paciente já é capaz de decidir por si próprio.

A princípio, as condutas adotadas atualmente, com a determinação do gênero e tratamentos desde a infância, parecem estar sendo bem sucedidas, visto que a maioria das pacientes não sofrem discordâncias de gênero. Não se pode esquecer, no entanto, que a conduta adequada para os pacientes portadores de HAC implica no apoio psicológico para ele e para a sua família. Também é importante manter atenção para o desenvolvimento adequado da criança e possíveis problemas, visto que a HAC constitui-se em um fator de risco para a ocorrência de discordâncias de gênero.

Os demais problemas sexuais dos pacientes com HAC também devem ser investigados e abordados, atentando-se para a influência que intervenções médicas podem ter no desenvolvimento psicossocial. Deve-se sempre atentar para a abordagem cuidadosa, sem induzir o paciente ou a família a considerá-lo “anormal”, e respeitar sempre a individualidade do paciente.

VII. CONCLUSÕES

A maioria das pacientes 46, XX, portadoras de HAC criadas como do sexo feminino identificam-se como mulheres e vivem relativamente bem no sexo determinado. Contudo, elas apresentam maiores chances de desenvolverem conflitos na identidade de gênero, constituindo-se a doença como fator de risco para discordâncias de gênero.

A avaliação multidisciplinar, incluindo a participação familiar, bem como a boa relação médico-paciente, são fundamentais para o êxito do tratamento.

Ainda são necessários novos estudos de longo prazo, com número maior de pacientes, para melhor se determinar a prevalência de discordâncias de gênero, suas características e gravidade, além do grau de influência individual de cada um dos fatores.

Considerando-se o risco aumentado de ocorrência de discordâncias de gênero na população portadora de HAC, tais estudos auxiliarão na compreensão das causas e dos diversos fatores envolvidos na condição, podendo vir a influenciar na opção pela melhor forma de tratamento dos pacientes, e permitindo se propiciar condições mais favoráveis para que estes indivíduos possam ter uma vida psicosssexualmente harmoniosa.

VIII. SUMMARY

GENDER DISAGREEMENTS IN CLASSICAL CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA: A SECONDARY DATA ANALYSIS. **Introduction:** Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is a genetic disorder that affects the adrenal hormonal production. In more than 90% of the cases, it is caused by defects of the 21-hydroxylase enzyme. This defect results in inefficient conversion of 17-hydroxiprogesterona in 11-deoxycortisol, causing decreased synthesis of cortisol and aldosterone, and an excess of androgens. In the classic form of the disease, there is prenatal virilization, leading to ambiguous genitalia in 46, XX patients, and is therefore classified among the diseases of sexual development. Sometimes, because of genital ambiguity, sex attribution at birth may be mistaken. Sexual behavior is also affected by the excess of androgens, leading the 46,XX patients to have more typical male behaviors (gender role). The other concepts that form the domains of psychosexual development, gender identity and sexual orientation, may also be affected, resulting in dissatisfaction and gender dysphoria. **Objective:** To do a secondary data analysis of gender inadequacies that occur in 46, XX patients with CAH. **Methods:** A literature review was performed, using textbooks and scientific articles in Portuguese and English, between 1962 and 2012, at the SciELO, PubMed, and CAPES databases. **Results:** There were 7 relevant articles found on the topic. The gender inadequacies in the literature included wrong civil registry, incompatibility between rearing and genetic sex, male gender roles in patients 46, XX, and gender dysphoria. **Discussion:** The rates of gender inadequacies among patients with CAH may result from high doses of androgen in uterus and social factors. **Conclusion:** Patients 46, XX women with CAH have a higher risk of developing gender identity conflicts, although most of them identify themselves as females. A multidisciplinary evaluation, as well as a good doctor-patient-family relationship is key to successful treatment, although further studies are needed to determine the prevalence and physiopathology of gender disagreements. **Keywords:** 1. Gender Identity 2. Adrenal Hyperplasia, Congenital 3. Sexual Behavior.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Guerra-júnior G. Intersexo : Entre o Gene e o Gênero. *Arrq Bras Endocrinol Metab*, 2005; 49:1–3.
- [2] Brunhara FCR, Petean EBL. Hiperplasia Congênita de Supra-renal: A compreensão do diagnóstico e implicações para a auto-imagem.(Discussão Clínica). *Medicina*, Ribeirão Preto, 2003; 36 (2):45–53.
- [3] Houk CP, Hughes I a, Ahmed SF, Lee P a. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. International Intersex Consensus Conference. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Aug [cited 2013 Feb 5];118(2):753–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882833>
- [4] Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM. Determinação e Diferenciação sexuais normais. Aspectos psicológicos. In Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G. *Menino ou Menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo*. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda, 2010. 59-72
- [5] Achermann JC, Jameson JL. Distúrbios do desenvolvimento sexual. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et AL. *Harrison Medicina Interna*. Ed. Rio de Janeiro: AMGH Editora Ltda; 2008. 2339-46
- [6] Moraes SG, Maciel-Guera AT, Guerra-Júnior G. Determinação e Diferenciação sexuais normais. Aspectos embriológicos. In Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G. *Menino ou Menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo*. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda, 2010. 59-72
- [7] Medeiros M, Santos R, Cristina T, Ferreira C. *Estudos e Pesquisas sobre a Intersexualidade : Uma Análise Sistemática da Literatura Especializada*. 2006;267–74.
- [8] Meyer-Bahlburg HF. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America* [Internet]. Elsevier Ltd; 2001 Mar [cited 2013 Feb 5]; 30(1):155–171, viii. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11344934>
- [9] Meyer-Bahlburg HF, Gruen RS, New MI, Bell JJ, Morishima a, Shimshi M, et al. Gender change from female to male in classical congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and*

Behavior [Internet]. 1996;30(4):319–32. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9047260>

[10] Zucker KJ. Intersexuality and gender identity differentiation. *Annu Rev Sex Res.* 1999;10:1–69

[11] New MI, Wilson RC. Genetic disorders of the adrenal gland. In Emery and Rimoin's *Principles and a Practice of Medical Genetics*. Vol 2. 14th edition. Churchill Livingstone, 2002. 2277-2314

[12] New MI, Carlson a, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco a, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [Internet]. 2001 Dec;86(12):5651–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739415>

[13] Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:776.

[14] Santos CTM, Lemos-Marini SHV, Soardi FC, Distúrbios da Diferenciação do sexo com cariótipo 46, XX. Hiperplasia Adrenal Congênita. In Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G. *Menino ou Menina? Distúrbios da Diferenciação do Sexo*. 2^a Ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio Ltda, 2010. 155-181

[15] Toralles MBP. Deficiência de 21-hidroxilase (forma clássica) em indivíduos miscigenados da Bahia: Estudo familiar clínico e molecular [Tese]. Salvador. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia; 1999.

[16] Campos VC, Pereira RMC, Castro M, Aguiar-oliveira MH. High frequency of Q318X mutation in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in northeast Brazil. *Arq Bras Endocrinol Met* 2009;6: 53-1.

[17] Pang, S, Clark, A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 1993; 2:105.

[18] Lee HH, Kuo JM, Chao HT. Carrier analysis and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency in Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:597.

- [19] New MI, White PC. Genetic disorders of steroid hormone synthesis and metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9:525.
- [20] Pang S, Murphey W, Levine LS. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:413.
- [21] Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1998; 101:583.
- [22] Ferenczi A, Garami M, Kiss E. Screening for mutations of 21-hydroxylase gene in Hungarian patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2369.
- [23] Houk CP, Lee P. Approach to assigning gender in 46,XX congenital adrenal hyperplasia with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [Internet]. 2010 Oct [cited 2013 Feb 5];95(10):4501–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20926538>
- [24] Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001; 138:26.
- [25] Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 2000; 343:1362.
- [26] Weise M, Mehlinger SL, Drinkard B. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:591.
- [27] Nihoul-Fékété C. Does surgical genitoplasty affect gender identity in the intersex infant? *Hormone research* [Internet]. 2005 Jan [cited 2013 Feb 5];64 Suppl 2(suppl 2):23–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286766>
- [28] Santos MDMR, Araujo TCCF. A clínica da intersexualidade e seus desafios para os profissionais de saúde. *Psicologia Ciencia e Profissão* [Internet]. Conselho Federal de Psicologia; 2003;23(3):26–33. Available from: http://scielo.bvs-psi.org.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-98932003000300005&lng=pt&nrm=iso

- [29] Meyer-Bahlburg HFL. Introduction: gender dysphoria and gender change in persons with intersexuality. *Archives of sexual behavior* [Internet]. 2005 Aug [cited 2013 Feb 5];34(4):371–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16010460>
- [30] Bradley SJ, Oliver GD, Chernick AB, Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver GD, et al. Experiment of Nurture : Ablatio Penis at 2 Months , Sex Reassignment at 7 Months , and a Psychosexual Follow-up in Young Adulthood. *Pediatrics* 1998;102-9
- [31] Hagenfeldt KB. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency--the adult woman. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society* [Internet]. 2004 Jun [cited 2013 Feb 5];14 Suppl A:S67–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15135781>
- [32] Mello RP, Vianna V, Toralles MBP, Oliveira LMB, Canguçu-campinho AK, Silva CN. Avaliação do desempenho sexual após cirurgias corretivas de genitália ambígua. *R Ci méd bio* 2010; 9(1):35–9.
- [33] Wong WI, Pasterski V, Hindmarsh PC, Geffner ME, Hines M. Are There Parental Socialization Effects on the Sex-Typed Behavior of Individuals with Congenital Adrenal Hyperplasia? *Archives of sexual behavior* [Internet]. 2012 Jul 19 [cited 2013 Feb 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22810998>
- [34] Pasterski VL, Geffner ME, Brain C, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Child development* [Internet]. 2005;76(1):264–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15693771>
- [35] Dessens AB, Slijper FME, Drop SLS. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Archives of Sexual Behavior* [Internet]. 2005 Aug [cited 2013 Feb 5];34(4):389–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16010462>
- [36] Zucker KJ, Bradley SJ, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J. Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and Behavior* [Internet]. 1996;30(4):300–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9047259>

[37] Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5-12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia. *Archives of Sexual Behavior* [Internet]. Springer Netherlands; 2004;33(2):97–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15146142>

[38] Kuhnle U, Bullinger M, Schwarz HP, Knorr D. Partnership and sexuality in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia. First results of a cross-sectional quality-of-life evaluation. *Molec. Biol.* 1993;45(1):123–6.

[39] Dittmann RW, Kappes ME, Kappes MH. Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 1992;278(2-3):549. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1438641>