



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA

JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA
RAQUEL CARDOSO DA SILVA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS COM ANOMALIAS
DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NA REGIÃO
NORTE DO BRASIL NO PERÍODO DE 2006 À 2018**

BELÉM
2019

JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA

RAQUEL CARDOSO DA SILVA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS COM ANOMALIAS
DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NA REGIÃO
NORTE DO BRASIL NO PERÍODO DE 2006 À 2018**

Monografia de Conclusão de Curso apresentado a Faculdade de Medicina, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Pará. Orientado pela Profa. Msc. Ana Cláudia Alves Damasceno.

BELÉM

2019

JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA

RAQUEL CARDOSO DA SILVA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS COM ANOMALIAS
DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NA REGIÃO
NORTE DO BRASIL NO PERÍODO DE 2006 À 2018**

Monografia de Conclusão de Curso apresentado a Faculdade de Medicina, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Pará. Orientado pela Profa. Msc. Ana Cláudia Alves Damasceno.

Banca Examinadora:

Profa. Msc. Ana Cláudia Alves Damasceno (UFPA)
(Orientadora)

Profa. Esp. Darcilene Ascensão Costa Nunes
(Membro)

Profa. Dra. Karem Mileo Felício
(Membro)

Prof.
(Membro Suplente)

Apresentado em: ____ / ____ / ____.

Conceito: _____

BELÉM

2019

DEDICATÓRIA

Dedicamos esse trabalho a Deus, que foi nosso principal guia em todos os momentos, e aos nossos pais que foram porto seguro perante as dificuldades deste percurso, os quais com muito esforço nos ajudaram a tornar esse sonho possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me escolhido para escrever essa história, por ter me dado forças nos momentos mais difíceis e ter me ajudado a conciliar trabalho e faculdade. E por ter me proporcionado o inigualável sentimento de conquista ao ingressar nesta Universidade e nesse curso.

Aos meus pais, Cícera Maria e José Leandro, pelo amor incondicional. Dois agricultores que apesar das dificuldades sempre lutaram para me proporcionar educação. Vocês são à base de tudo.

Aos meus irmãos Sueli, Silvinho, Sidinei e Dimas por estarem sempre do meu lado, me apoiando em toda minha caminhada .

Aos meus sobrinhos, pelo amor puro e sincero e pela empolgação em me ver realizando esse sonho.

A professora Dra. Ana Cláudia Damasceno que durante meses nos acompanhou, dando todo auxílio necessário para elaboração desse trabalho.

A Dra. Bruna por partilhar seu conhecimento conosco e pelas contribuições pertinentes sobre o assunto e assim contribuir para elaboração desse trabalho.

A minha colega Joissilane por elaborar esse trabalho junto comigo.

A Jacirema, funcionária do arquivo da FSCMPA, por ter nos ajudado a localizar os prontuários e pela paciência e atenção prestada nos períodos de coleta.

Aos meus colegas de turma, em especial Caroline Darold e Tauana Kato que foram essenciais nessa jornada, que me ajudaram quando eu mais precisei ,levarei vocês por toda vida no meu coração.

Estou feliz em agradecer todos que contribuíram nesse trabalho, assim como nas minhas demais conquistas. Não há nada mais prazeroso do que tocar os nossos sonhos. “Não sabendo que era impossível foi lá e fez”.

Raquel Cardoso da Silva

AGRADECIMENTOS

Deus, obrigada por ser meu bom amigo, por me dar forças e entendimento para conseguir superar as dificuldades durante essa caminhada, por ser meu porto seguro e minha esperança quando em vários momentos pensei em desistir, por ser minha paz nos momentos de angústia, obrigada por ser tão fiel.

Aos meu pais, João e Maria, pelo incentivo, pelo cuidado, amor e atenção, sempre me ensinaram o valor do trabalho, da ética, do estudo, do respeito, obrigada por todo esforço para prover o melhor para mim e para meus irmãos, vocês são os meus heróis.

Aos meu irmãos, Jéssyca e Felipe, obrigada pela companhia e pelos conselhos, por celebrarem junto comigo todas as conquistas durante minha formação, por serem meus amigos e por saber que eu sempre posso contar com vocês, obrigada por terem vivido esse sonho junto comigo.

A nossa orientadora Dr^a Ana Cláudia por trazer esse tema instigante e relevante, pelo apoio e auxílio na elaboração desse estudo. Agradeço a Dr^a Bruna Lopes por ter se disponibilizado para esclarecer nossas dúvidas e cedido seu tempo para fornecer alguns materiais para que pudessemos entender mais sobre o tema.

A direção, administração e funcionários da FSCMPA, em especial a Jacirema, que permitiu a realização deste trabalho, através do seu auxílio durante o período de coleta de dados, obrigada pela atenção, paciência e profissionalismo.

Raquel, minha dupla, pelo o apoio durante os momentos difíceis e de dúvidas durante a elaboração do projeto e do estudo, por partilhar os compromissos, obrigada por estar compartilhando comigo esse sonho.

Aos nossos amigos, que nos momentos de angústia sempre tiveram uma palavra que tornasse cada busca mais amena.

Poder agradecer aqueles que participaram dessa caminhada é um momento de grande satisfação e emoção. Obrigada.

Joissilane Rodrigues da Silva

RESUMO

INTRODUÇÃO: As Anomalias da diferenciação sexual (ADS) são caracterizadas pela ocorrência de um desenvolvimento atípico do sexo cromossômico, gonadal ou anatômico. Diz respeito a casos de ambiguidade genital, estes em geral são observados logo após o nascimento, ao não ser possível identificar a genitália externa como masculina ou feminina. Exigindo uma investigação rápida e ao mesmo tempo precisa que envolva profissionais de diversas áreas.

OBJETIVOS: Este estudo buscou analisar os aspectos clínico-epidemiológicos de anomalias da diferenciação sexual em pacientes atendidos em um hospital de referência no estado do Pará no período de 2006 a 2018.

MÉTODO: Trata-se de um estudo observacional descritivo, retrospectivo.

RESULTADOS: A partir do presente estudo foi identificado um total de 60 casos de ADS, uma frequência de 20% da doença na população encaminhada para investigação nesse serviço, a maioria das crianças não possuíam registro civil com identificação do sexo (38,33%), estavam no primeiro ano de vida (53,33%), procedentes do interior do estado do Pará ou de outros estados (53,33%), possuidores do cariótipo 46, XX (46,67%), tendo como principais manifestações para o cariótipo 46, XX a Hiperplasia adrenal congênita (38,33%) e os distúrbios da determinação gonadal (30,00%) para o cariótipo 46, XY, localizados principalmente entre os estágios 3 e 5 de Prader (68,33%), revelou que 14 pacientes (23,33%) possuíam histórico de ADS na família e 15% relataram ter feito o uso de alguma medicação ao longo da gestação. Cerca de 60% das crianças receberam diagnóstico ainda na sala de parto, 68,33% comunicado pelo médico, pouco mais de 61% dos pais registram suas crianças mesmo sem investigação, somente 16,66% tiveram atendimento no centro de referência até os 28 dias de nascido. Tendo como viés da pesquisa, a deficiência de um serviço informatizado nos ambulatórios no serviço de referência e falta de alguns dados registrados nos prontuários.

CONCLUSÃO: A frequência dos casos foi considerada alta se comparada aos outros estudos. A maioria eram procedentes do interior do Pará e de outros estados. Os fatores de risco mais associados foram uso de medicação durante a gestação e casos de ADS na família. O tempo em que uma criança nascida com ADS levou para a realização da primeira consulta no serviço foi em média de 2 anos e 8 meses. A entidade nosológica mais frequente foi a Hiperplasia adrenal congênita.

Palavras-chaves: Anomalia da diferenciação sexual; genitália ambígua; definição do sexo.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anomalies of sexual differentiation (ADS) are characterized by the occurrence of an atypical development of chromosomal, gonadal or anatomical sex. It concerns cases of genital ambiguity, these are usually observed soon after birth, as it is not possible to identify the external genitalia as male or female. Requiring a quick investigation and at the same time needs to involve professionals from different areas. **OBJECTIVES:** This study aimed to analyze the clinical and epidemiological aspects of sexual differentiation anomalies in patients attended at a referral hospital in the state of Pará from 2006 to 2018. **METHOD:** This is a descriptive, retrospective observational study. **RESULTS:** From the present study identified a total of 60 cases of ADS, a frequency of 20% of disease in the population referred for investigation in this service, most children did not have birth registration with identification of sex (38.33%), were in the first year of life (53.33%), from the interior of the state of Pará or other states (53.33%), with karyotype 46, XX (46.67%), having as main manifestations for the karyotype Congenital adrenal hyperplasia (38.33%) and disorders of gonadal determination (30.00%) for karyotype 46, XY, located mainly between stages 3 and 5 of Prader (68.33%), revealed that 14 patients (23.33%) had a history of ADS in the family and 15% reported having used some medication during pregnancy. About 60% of the children were diagnosed in the delivery room, 68.33% reported by the doctor, a little more than 61% of the parents registered their children even without an investigation, only 16.66% had care at the reference center until the 28 days of birth. Taking as a research bias, the deficiency of a computerized service in the outpatient services in the reference service and lack of some data recorded in the medical records. **CONCLUSION:** The frequency of cases was considered high when compared to the other studies. Most were from the interior of Pará and other states. The most associated risk factors were medication use during pregnancy and cases of ADS in the family. The time in which a child born with ADS took to the realization of the first consultation in the service was in average of 2 years and 8 months. The most frequent nosological entity was congenital adrenal hyperplasia.

Key-words: Sexual differentiation anomaly; ambiguous genitalia; definition of sex.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Prader I: representação esquemática (esquerda); aspecto da genitália (direita)..... 19
- Figura 2.** Prader II: representação esquemática (esquerda) e aspecto da genitália (direita)....20
- Figura 3.** Prader III: representação esquemática (esquerda)e aspecto da genitália (direita). ..20
- Figura 4.** Prader IV: representação esquemática (esquerda) e aspecto da genitália (direita). .20
- Figura 5.** Prader V: representação esquemática (esquerda) e aspecto da genitália (direita). ..21
- Figura 6.** Estadiamento de Prader, de acordo com cariótipo, dos 60 casos analisados.27
- Figura 7.** Comparação entre a definição do sexo de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) antes e após a investigação no centro de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, antes e após a assistência do Centro de Referência. Belém-Pa, 2018.33

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Tamanho peniano (em cm) para diferentes idades	18
Quadro 2. Classificação de Prader	19
Tabela 1. Perfil epidemiológico de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.	28
Tabela 2. Investigação de possíveis fatores de riscos associados a ocorrência de anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2017, Belém-Pa, 2018.	29
Tabela 3. Inquérito sobre o conhecimento do diagnóstico da doença e atribuição do sexo e nome da criança com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.	30
Tabela 4. Análise do tempo (dias) para a primeira consulta de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.	30
Tabela 5. Exames realizados por pacientes com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.	31
Tabela 6. Caracterização do tratamento aplicado em pacientes com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.	32
Tabela 7. Análise comparativa entre a definição dos sexos de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, antes e após a assistência do Centro de Referência. Belém-Pa, 2018.	32

LISTA DE ABREVIATURAS DE SIGLAS

AG - Ambiguidade Genital

ADS - anomalias da diferenciação sexual

CID - Código Internacional de Doenças

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CNS - Conselho Nacional de Saúde

CR - Centro de Referência

DDS - Distúrbios do Desenvolvimento Sexual

FSCMPA - Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

JIPE - Gerência de Informação do Paciente

HAC - Hiperplasia Adrenal Congênita

HSCMPA - Hospital Santa Casa de Misericórdia do Pará

IC95% - Intervalo de Confiança 95%

ICS - Instituto de Ciências da Saúde

SRY - Região de Determinação Sexual do Cromossomo Y

TCUD - Termo de Compromisso de Utilização dos Dados

UFPA – Universidade Federal do Pará

USG - Ultrassonografia

VIU - Vida Intrauterina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 OBJETIVOS.....	13
1.1.1 Objetivo Geral.....	13
1.1.2 Objetivos Específicos.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 DEFINIÇÃO.....	15
2.2 DESENVOLVIMENTO SEXUAL NORMAL.....	15
2.3 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA.....	17
2.4 DIAGNÓSTICO.....	17
2.5 TRATAMENTO.....	21
3 METODOLOGIA.....	23
3.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	23
3.2 TIPO DE ESTUDO.....	23
3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	23
3.4 AMOSTRAS.....	23
3.4.1 Critério de Inclusão.....	24
3.4.2 Critério de Exclusão.....	24
3.5 COLETA DE DADOS.....	25
3.5.1 Dados referentes aos Genitores dos pacientes com Anomalias da Diferenciação Sexual.....	25
3.5.2 Dados referentes aos pacientes com Anomalias da Diferenciação Sexual.....	25
3.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	26
4 RESULTADOS.....	27
5 DISCUSSÃO.....	34
6 CONCLUSÃO.....	43
7 REFERÊNCIAS.....	44
APÊNDICE I.....	47
APÊNDICE II.....	48
APÊNDICE III.....	49
APÊNDICE IV.....	52
ANEXO I.....	60
ANEXO II.....	61
ANEXO III.....	65

1 INTRODUÇÃO

As anomalias da diferenciação sexual (ADS) são consideradas condições congênitas heterogêneas nas quais o desenvolvimento cromossômico, gonadal ou anatômico do sexo é atípico. A apresentação clínica pode variar desde alterações morfológicas leves no aparelho genital masculino e feminino ou até situações classificadas como ambiguidade genital, em que há dificuldade para reconhecer o sexo do recém-nascido pelo exame físico (DAMIANI; GUERRA-JUNIOR, 2007; HUGHES, 2007; HUGHES, 2008).

Existem várias situações que podem configurar uma emergência pediátrica no recém-nascido, dentre elas as ambiguidades genitais surgem com uma importância enorme tanto do ponto de vista imediato, já que algumas etiologias, como a hiperplasia adrenal congênita, colocam a vida da criança em risco, como a longo prazo, em que uma situação de definição de sexo mal resolvida acarretará prejuízos irreparáveis ao bem-estar psicossocial do paciente (DAMIANI et al., 2001).

Damiani et al. (2001), relata que a genitália ambígua é uma anomalia da diferenciação sexual, cujas causas que levam a essa anormalidade podem ser reunidas em quatro grupos: distúrbios da determinação gonadal, distúrbios da função testicular, distúrbios dos tecidos-alvo dependentes de andrógenos e distúrbios da diferenciação do sexo feminino devidos à virilização anormal. Dentre essa grande variedade de possibilidades em resultar na manifestação da genitália ambígua, a causa mais frequente é a hiperplasia adrenal congênita (BRAGA; SILVA; TATSUO, 2005). Na hiperplasia adrenal congênita (HAC) em sua forma clássica há uma deficiência na produção de cortisol e aumento na produção de andrógenos, que resulta em virilização e desenvolvimento de genitália ambígua no recém-nascido do sexo feminino, mais frequentemente, a genitália se apresenta com aumento do clitóris, fusão das pregas labioescrotais e presença de seio urogenital. No sexo masculino, a genitália é normal ao nascimento, mas a exposição contínua a altas concentrações de andrógenos leva ao aparecimento precoce de caracteres sexuais secundários. Além da deficiência do cortisol, cerca de 75% dos casos de HAC em sua forma clássica podem ter produção comprometida de mineralocorticoides, podendo apresentar nos primeiros dias de vida do recém-nascido crises de perda de sal com desidratação, vômitos e choque (SOUZA et al., 2015; SANTOS et al., 2010).

Além dessas alterações clínicas, existe um componente psicossocial e emocional importante envolvido, pois a presença da ambiguidade genital (AG) inviabiliza a imediata atribuição do sexo social e gera grande sofrimento por parte da família. E essa é uma das razões

que tornam o nascimento de uma criança com genitália ambígua uma situação de emergência (SILVA et al., 2011).

Além disso, existem situações em que ocorrem a não identificação da anomalia ao nascimento e erroneamente o sexo do recém-nascido é definido, tal situação pode comprometer de forma irreparável a vida social, psicológica e emotiva da criança. Dessa forma, percebe-se a importância de uma boa anamnese e exame físico do recém-nascido, para a identificação da ambiguidade genital, e dessa maneira buscar através dos dados do exame clínico, da avaliação hormonal, dos exames de imagens e da assistência multidisciplinar, o diagnóstico da etiologia. É importante o diagnóstico precoce da etiologia para permitir que se tome a melhor conduta com relação ao sexo de criação da criança, e se há necessidade de tratamento clínico com terapia hormonal e/ou cirúrgico (DAMIANI et al., 2001).

Como a Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA) é considerada um serviço de referência na região norte do Brasil para o diagnóstico de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS), e como há poucos estudos sobre a temática no local, entende-se que a partir dos dados colhidos sobre as crianças referenciadas para a fundação, poder-se-á conhecer o perfil clínico e com isso, auxiliar no estudo do perfil epidemiológico das ADS na região norte do Brasil.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

- Analisar os aspectos clínico-epidemiológicos de anomalias da diferenciação sexual em pacientes atendidos em um hospital de referência no estado do Pará no período de 2006 a 2018.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Identificar a frequência dos casos no serviço no período estudado.
- Identificar a procedência dos mesmos quanto à residência (capital, demais municípios, outros estados), residência em área rural/ribeirinha ou urbana.

- Identificar possíveis fatores de riscos mais frequentes associados às anomalias da diferenciação sexual (provável: consanguinidade dos pais, medicamentos com potencial teratogênico ou virilizante pela gestante, idade avançada dos genitores, outros casos na família; ou desconhecido)
- Avaliar se o encaminhamento ao serviço de referência ocorreu na idade adequada (ainda no período neonatal até 28 dias de vida ou se ocorreu em demais faixas etárias inclusive na adolescência, tardio);
- Identificar o diagnóstico etiológico da causa da genitália ambígua (Conhecido: qual? Desconhecido: ainda em investigação; abandono do seguimento; óbito ocorreu antes do diagnóstico etiológico ser evidenciado);
- Avaliar o percentual de viés de informação nos registros encontrados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

Damiani e Guerra-Junior (2007, p. 1014) relatam que “uma anomalia da diferenciação sexual pode ser definida como uma situação em que não há acordo entre os vários sexos do indivíduo, ou seja, o sexo genético, retratado pela sua constituição cariotípica 46, XX ou 46, XY, o sexo gonadal/hormonal, e o sexo fenotípico. Desta forma, poderemos ter casos com e sem ambiguidade genital”. Damiani e Steinmetz (2010) ainda esclarece, que sempre quando houver dificuldade por um médico habilitado para atribuir o sexo a uma criança podemos dizer que uma genitália é ambígua.

Braz (2000) também descreve que anormalidades na diferenciação sexual, durante o desenvolvimento embrionário-fetal, caracterizada por erros de embriogênese, anormalidades cromossômicas ou erros bioquímicos pode resultar, ao nascimento, em uma genitália incompleta ou ambígua.

2.2 DESENVOLVIMENTO SEXUAL NORMAL

O caminho para um desenvolvimento sexual normal, quer masculino ou feminino, é bastante longo e sujeito a erros em vários momentos. O processo de diferenciação sexual divide-se em três etapas: a determinação do sexo cromossômico; a determinação gonadal que é a diferenciação da gônada bipotencial, indiferenciada em testículo ou em ovário; e a diferenciação sexual que ocorre a partir da gônada diferenciada e é responsável pela formação do fenótipo final do indivíduo, como os ductos internos e a genitália externa. Ademais, essas etapas dependem do estabelecimento do sexo genético, gonadal, fenotípico, psicológico e social (DAMIANI, 2001; MELLO; SOARDI, 2010; MORAES; MACIEL-GUERRA; GUERRA-JUNIOR, 2010).

A determinação e a diferenciação sexual dependem de uma série de eventos, que se inicia com o estabelecimento do sexo cromossômico durante a fertilização e termina com a maturação sexual na puberdade e conseqüente capacidade reprodutiva na fase adulta (GRUMBACH et al., 2002 apud COSTA, 2012).

O sexo genético ou cromossômico do zigoto é estabelecido na fecundação, em que o sexo heterogamético (XY) é masculino, e o homogamético (XX), feminino. Até cerca de seis semanas após a fertilização, o embrião humano é um organismo com potencial bissexual, ou seja, preparado com primórdios gonadais e genitais idênticos nos dois sexos. Até esse estágio, essas estruturas rudimentares presentes são gônadas indiferenciadas, ductos de Wolff, ductos de Müller e rudimentos genitais externos (MORAES; MACIEL-GUERRA; GUERRA-JUNIOR, 2010).

Uma das primeiras etapas para diferenciação sexual é a determinação do sexo gonadal que define o desenvolvimento da gônada embrionária indiferenciada no sentido masculino ou feminino (DOMENICE et al., 2002).

Desde a década de 1950, o papel do cromossomo Y na determinação testicular já era conhecido, logo em seguida estudos cromossômicos em indivíduos com ADS e estudo molecular em indivíduos com sexo reverso, permitiram identificar um gene no braço curto do cromossomo Y, denominado SRY (região de determinação sexual do cromossomo Y), o qual tem papel fundamental na determinação do testículo a partir da gônada bipotencial. Contudo, sabe-se que o processo de gonadogênese masculina é muito complexo e depende também de outros genes presentes nos autossomos e no cromossomo X (MORAES; MACIEL-GUERRA; GUERRA-JUNIOR, 2010).

A partir da diferenciação testicular, as células de Sertoli, por volta da sétima semana, secretam o hormônio antimülleriano, o qual induz a regressão dos ductos de Müller impedindo que se diferenciem a tubas uterinas, útero e porção superior da vagina. Já as células de Leydig produzem testosterona, a qual é responsável pelo desenvolvimento dos ductos de Wolff em epidídimos, canais deferentes, vesículas seminais e ductos ejaculatórios. A conversão de testosterona a diidrotestosterona pela enzima 5-alfa-redutase II, ocorre entre a 9ª e a 12ª semanas de gestação. A testosterona e a diidrotestosterona atuam através do receptor de andrógeno, quando esses hormônios se ligam ao seu receptor, viriliza os rudimentos genitais externos, também induz a fusão das saliências labioescrotais na linha média, originando a bolsa escrotal; o tubérculo genital e as pregas genitais originam, respectivamente, a glândula e o corpo do pênis (DAMIANI et al., 2001; MORAES; MACIEL-GUERRA; GUERRA-JUNIOR, 2010; REY; GRINSPON, 2010).

Em relação a diferenciação sexual feminina o processo é autônomo e passivo, isto é, não requer a presença de gônadas nem de hormônio algum. Em outras palavras, existe uma tendência “intrínseca” das estruturas, tanto gonadais quanto dos ductos internos e da genitália

externa, a seguir um caminho para o sexo feminino. Assim, para ocorrer diferenciação para o sexo masculino os fatores envolvidos no processo de diferenciação sexual precisam atuar em momentos decisivos (BRAZ, 2000; DAMIANI et al., 2001).

Desse modo, quando ocorre a diferenciação ovariana, não haverá produção de hormônio antimülleriano e assim, permite com que os ductos de Müller se desenvolvam para formar o trato genital feminino. A testosterona também não será produzida levando a atrofia dos ductos de Wolff, a sua ausência permite que a genitália externa siga seu caminho “natural” ao sexo feminino. Na ausência da diidrotestosterona, o tubérculo genital dá origem a glândula e à haste do clitóris, as pregas urogenitais aos pequenos lábios e as saliências labioescrotais aos grandes lábios (DAMIANI et al., 2001; MORAES; MACIEL-GUERRA; GUERRA-JUNIOR, 2010).

2.3 CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA

.As etiologias das anomalias da diferenciação sexual podem ser agrupadas em três grandes grupos de acordo com o Consenso de Chicago publicado em dois periódicos médicos em agosto de 2006: os Distúrbios do Desenvolvimento Sexual (DDS) por anomalias de cromossomos sexuais, os quais incluem Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, Disgenesia gonadal mista e DDS ovotesticular, outro grupo são os DDS 46, XY, compreendem os Distúrbios da diferenciação gonadal, Distúrbios da síntese, ação ou metabolização dos hormônios testiculares e Outros (exemplo: quadros sindrômicos como a Síndrome da persistência dos ductos müllerianos) e os DDS 46, XX que abrangem os Distúrbios da diferenciação gonadal, Excesso de andrógenos (exemplo: hiperplasia adrenal congênita) e Outros (exemplos: síndrome de Rokitansky, quadros sindrômicos) (GUERRA-JUNIOR, 2018; MENDONÇA, 2010).

2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do recém-nascido com genitália ambígua constitui uma emergência, devendo seu diagnóstico, portanto, ser feito nas primeiras horas de vida. “Se existem meios de prevenção em casos de crianças com ambiguidades genitais, eles são prioritariamente a

detecção e a orientação precoces, que modificaram o prognóstico” (DAMIANI; STEINMETZ, 2010, p 75).

A apresentação clínica é extremamente variável, assim, é importante a observação clínica e exame da genitália em busca das seguintes alterações: ambiguidade genital óbvia, genitália aparentemente feminina com aumento do clitóris (mais de 6 mm de diâmetro ou mais de 9 mm de comprimento), fusão labial posterior, ou massa inguinal/labial; genitália aparentemente masculina com criptorquidia bilateral, micropênis, o qual é definido como tamanho peniano esticado abaixo de -2,5 DP da média de tamanho peniano normal para a idade, como visualizado no quadro 1, hipospádia perineal isolada ou hipospádia leve com criptorquidia; discordância entre o fenótipo e o cariótipo pré-natais. Qualquer uma das manifestações listadas definem que a criança é portadora de ADS. Podemos dizer também, que uma genitália é ambígua sempre que houver dificuldade para atribuir o sexo a uma criança (DAMIANI et al., 2001; DAMIANI; STEINMETZ, 2010).

Quadro 1. Tamanho peniano (em cm) para diferentes idades

Idade	Média±DP	Média -2,5 DP	Idade	Média±DP	Média -2,5 DP
RN - 30 sem	2,5±0,4	1,5	4-5 anos	5,7±0,9	3,5
34 sem	3,0±0,4	2,0	5-6 anos	6,0±0,9	3,8
de termo	3,5±0,4	2,5	6-7 anos	6,1±0,9	3,9
0-5 meses	3,9±0,8	1,9	7-8 anos	6,2±1,0	3,7
6-12 meses	4,3±0,8	2,3	8-9 anos	6,3±1,0	3,8
1-2 anos	4,7±0,8	2,6	9-10 anos	6,3±1,0	3,8
2-3 anos	5,1±0,9	2,9	10-11 anos	6,4±1,1	3,7
3-4 anos	5,5±0,9	3,3	Adulto	13,3±1,6	9,3

Fonte: Damiani et al. (2001).

Damiani e Steinmetz (2010, p. 76) explicam que “a avaliação inicial de uma criança com ADS deve incluir história clínica, antecedentes familiares, exame físico completo, estabelecimento do sexo genético, avaliação da secreção hormonal, avaliação da anatomia dos ductos internos e avaliação do perfil psicológico e social”.

A anamnese pode fornecer informações importantes para investigar a etiologia da ambiguidade genital, como história de consanguinidade, uso pela mãe de medicamentos virilizantes (andrógenos, progesterona) ou feminizantes (ciproterona, progestágenos) principalmente no período entre a 8º e 12º semanas de gestação, verificar se há casos semelhantes na família ou se houve mortes inexplicadas por desidratação, investigar se a mãe

teve doença virilizante durante a gestação ou história de tumor adrenal ou ovariano (DAMIANI et al., 2001).

O exame físico também é fundamental, pode mostrar presença de malformações e grau de hidratação. Em relação ao exame dos genitais, apesar de não permitirem um diagnóstico etiológico preciso, são úteis para direcionar pedidos de exames e testes funcionais. Assim, deve ser caracterizado as gônadas, quanto a sua localização, tamanho e consistência, o falo caracterizando o tamanho e diferenciação em relação às medidas normais, posição do meato uretral e a pigmentação da pele genital. A caracterização da genitália externa pode seguir os critérios de Prader como exposto no quadro abaixo e nas seguintes imagens (DAMIANI et al, 2001; DAMIANI; STEINMETZ, 2010).

Quadro 2. Classificação de Prader.

Prader I	Aumento isolado do clitóris, indicando que a virilização tenha ocorrido após 20 semanas de vida intrauterina (VIU).
Prader II	Aumento do clitóris associado a um intróito vaginal em forma de funil, podendo visualizar aberturas uretral e vaginal distintas, indicando virilização iniciada com 19 semanas de VIU.
Prader III	Aumento de clitóris associado a um intróito profundo, em forma de funil, com a uretra esvaziando-se na vagina, como um pseudo seio urogenital. Há vários graus de fusão lábio escrotal indicando uma virilização ocorrida com 14-15 semanas de VIU.
Prader IV	Clitóris fálico com abertura urogenital em forma de fenda na base do falo, indicando virilização ocorrida com 12-13 semanas de VIU.
Prader V	Fusão lábio escrotal completa e uretra peniana, indicando virilização ocorrida com 11 semanas de VIU.

Fonte: Damiani et al. (2001).



Figura 1. Prader I: representação esquemática (esquerda); aspecto da genitália (direita).
Fonte: Braga et al (2005).



Figura 2. Prader II: representação esquemática (esquerda) e aspecto da genitália (direita).
Fonte: Braga *et al* (2005).



Figura 3. Prader III: representação esquemática (esquerda) e aspecto da genitália (direita).
Fonte: Braga *et al* (2005)

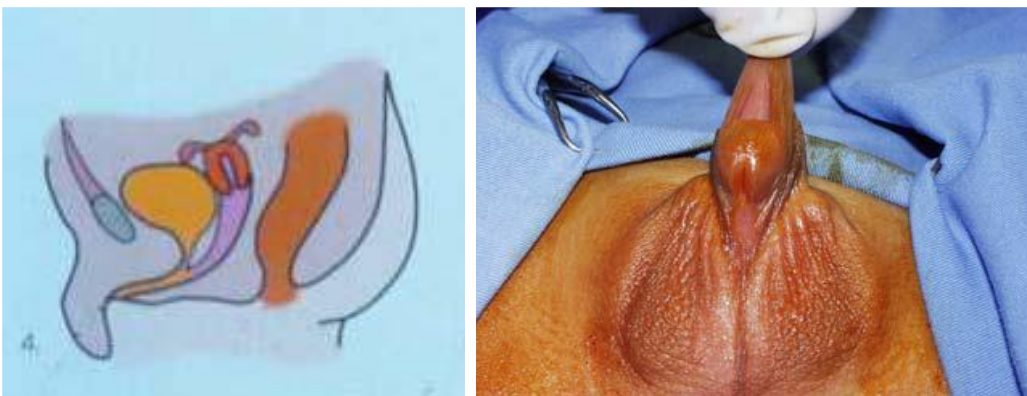


Figura 4. Prader IV: representação esquemática (esquerda) e aspecto da genitália (direita).
Fonte: Braga *et al* (2005).



Figura 5. Prader V: representação esquemática (esquerda) e aspecto da genitália (direita).
Fonte: Braga *et al* (2005).

Para estabelecer o diagnóstico é necessário realizar exames de imagem, hormonais e bioquímicos e avaliação citogenética. Com os dados da anamnese, exame físico, avaliação hormonal, exames de imagem e análise multidisciplinar, permitem melhor direcionamento para diagnosticar a etiologia da genitália ambígua e dessa maneira tomar a melhor conduta terapêutica, tanto em relação ao sexo de criação da criança quanto aos aspectos clínicos (DAMIANI *et al.*, 2001).

2.5 TRATAMENTO

Silva *et al.* (2011) fala que a determinação precoce do sexo social da criança com genitália ambígua é uma decisão, que não só definirá o futuro da criança, mas também sua inserção na sociedade, e, portanto, deve ser feita com ajuda de uma equipe multidisciplinar experiente junto com a família da criança.

Essa equipe multidisciplinar, geralmente encontrada em hospitais terciários, deve contar com neonatologista, um endocrinologista pediatra, um psicólogo, um uropediatra, um ginecologista, um geneticista, um assistente social e a equipe de enfermagem (MENDONÇA, 2010).

A questão de maior importância no tratamento dessas 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. Uma vez escolhido o sexo de criação, a correção cirúrgica virá a seguir, removendo-se todas as estruturas que não digam respeito ao sexo escolhido. Para exemplificarmos, na insensibilidade

parcial a andrógenos com opção para o sexo feminino, os testículos deverão ser removidos (DAMIANI et al., 2001).

Entendendo que a anomalia da diferenciação sexual tem impacto não só nas funções fisiológicas, mas também no âmbito psicológico e social, é fundamental que essas crianças e suas famílias tenham acompanhamento multidisciplinar especializado, incluindo assistência psicológica, para obter apoio, compreensão, conhecimento sobre as melhores formas de tratamento e assim, diminuir seus medos e inseguranças (DAMIANI et al., 2001).

3 METODOLOGIA

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado a partir do aceite da orientadora Profa. Msc. Ana Cláudia Alves Damasceno (Apêndice I); da autorização da Gerência de Informação do Paciente (GIPE) do Hospital Santa Casa de Misericórdia do Pará (HSCMPA) (Anexo I). A pesquisa teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA a qual é a Instituição proponente com Número do Parecer: 3.139.495 (Anexo II) e do comitê de ética da FSCMPA, instituição coparticipante com Número do Parecer: 3.191.539 (Anexo III), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012, que consta de todas as informações acerca da pesquisa. Toda a coleta dos dados respeitou o Termo de Compromisso de Utilização dos Dados (TCUD) (Apêndice II).

3.2 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional descritivo, retrospectivo, com dados obtidos a partir da coleta de informações dos prontuários dos pacientes atendidos no Hospital Santa Casa de Misericórdia do Pará (HSCMPA).

3.3 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado a partir da coleta de informações dos prontuários dos pacientes atendidos no Hospital Santa Casa de Misericórdia do Pará (HSCMPA), serviço de referência na região Norte na cidade de Belém-PA, em março de 2019.

3.4 AMOSTRAS

A população foi constituída de pacientes com diagnóstico de genitália ambígua ou problemas de diferenciação sexual especificados ou não, mas que apresentavam genitália

ambígua (incluindo pseudo-hermafroditismo feminino ou masculino, hermafroditismo verdadeiro). Esse estudo envolveu dois grupos de pacientes, aqueles que já receberam o diagnóstico etiológico e os que ainda não obtiveram o diagnóstico etiológico.

O número de casos que preencheram os critérios de inclusão da pesquisa foi de 60 pacientes, em virtude da raridade e em virtude de eventual dificuldade de localização de casos (pois não há um sistema informatizado nos ambulatórios de endocrinologia e de cirurgia pediátrica no centro de referência, que archive os casos pelo CID e nem pelo diagnóstico de genitália ambígua ou problemas da diferenciação sexual). A idade dos pacientes variou entre as faixas etárias de recém-nascidos até adultos jovens.

3.4.1 Critério de Inclusão

Foram aceitos no estudo, pacientes atendidos com diagnóstico ou suspeita de anomalias da diferenciação sexual, atendidos a partir de janeiro de 2006 a dezembro de 2018, de todas as faixas etárias, assistidas na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM), seja em caráter hospitalar ou ambulatorial (ambulatório de genética clínica, endocrinologia pediátrica e cirurgia pediátrica).

Para isso será utilizado o Termo de Compromisso de utilização de dados (TCUD), os pesquisadores responsáveis pela pesquisa se responsabilizarão por todas as informações colhidas do prontuário, assegurando a manutenção do anonimato e sigilo das informações pessoais acessadas. Os prontuários serão consultados somente no ambiente hospitalar do serviço de referência. Já os formulários serão identificados por números e não por nomes e as informações relatadas no protocolo serão de uso exclusivamente científico.

3.4.2 Critério de Exclusão

Foram excluídos do estudo, os pacientes cujos prontuários não foram localizados pelos CID (Código Internacional de Doenças) ou diagnóstico explicitado “genitália ambígua” ou “anomalias da diferenciação sexual” no serviço de Arquivo médico, ou não tiverem diagnóstico confirmado de anomalias da diferenciação sexual após nova avaliação por profissional experiente. Prontuários que após 5 tentativas de localização não tenham sido encontrados.

3.5 COLETA DE DADOS

3.5.1 Dados referentes aos Genitores dos pacientes com Anomalias da Diferenciação Sexual

A coleta de dados ocorreu a partir de informação contidas nos prontuários dos pacientes, que são arquivados na Gerência de Informação do Paciente (GIPE), que é o setor de informação da FSCMPA, a busca de casos se deu pelo CID (Q56, Q55, Q54 e E25), onde se encontrou 300 prontuários desses, 60 casos foram identificados com ADS. Todas as variáveis do estudo foram coletadas em uma ficha de coleta elaborada pelos autores (Apêndice III). As variáveis do perfil epidemiológico serão: frequência, procedência, casamento consanguíneos. As variáveis do perfil clínico no período pré-natal e pós-natal: uso de medicamentos, diagnóstico do sexo por ultrassonografia, o momento da constatação das anomalias da diferenciação sexual, e se existe outros casos na família.

3.5.2 Dados referentes aos pacientes com Anomalias da Diferenciação Sexual

Já a avaliação clínica dos pacientes com anomalias da diferenciação se deu em saber a Idade da 1ª Consulta seja caráter ambulatorial (ambulatório de endocrinologia pediátrica, cirurgia pediátrica, genética médica) ou em caráter hospitalar caso o problema tenha sido identificado durante internação por ocasião do parto na maternidade ou na enfermaria pediátrica), Registro civil prévio (foi registrado como sendo de qual sexo e se o sexo estava compatível com o identificado pela equipe), Classificação de Prader (aparência da genitália externa), Palpação de Gônadas, Sexo pela USG, Sexo adotado ao nascer, Opinião dos pais, Exames realizados antes da primeira consulta no serviço, Exames realizados durante o acompanhamento no serviço (Cariótipo, Dosagens Hormonais, Ultrassonografia, Outros Exames), Diagnóstico, Sexo definitivo e Tratamentos realizados no serviço (Dados do Questionário).

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Foi realizada uma análise descritiva da caracterização da amostra, com frequência, porcentagens, mediana, intervalo interquartil (p25%-p75%) e intervalo de confiança 95% (IC 95%), expostos em tabelas gráficos. As variáveis quantitativas contínuas foram primeiramente submetidas ao teste Kolmogorov-Smirnov para análise da distribuição de normalidade. O Teste Kappa foi aplicado para comparar as proporções das categorias da variável sexo entre dois momentos, antes e após a chegada da criança no centro de referência. O Teste T de *Student* foi aplicado para comparar a média dos dias entre o nascimento e a chegada da criança no centro de referência, com o tempo considerado normal para o encaminhamento (28 dias). Todas as análises serão realizadas no software SPSS 20.0, respeitando o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

4 RESULTADOS

O presente estudo identificou entre os anos de 2006 e 2018 um total de 60 casos de anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), entre 300 casos investigados, colaborando para a estimativa de uma frequência de 20% (IC 95%: 15,50 – 24,50) da doença na população atendida nesse serviço.

A análise epidemiológica dos casos observados nesta pesquisa evidenciou que a maioria das crianças com ADS não possuíam registro civil com identificação do sexo (38,33%) ao chegar no centro de referência, estavam no primeiro ano de vida (53,33%), procedentes do interior do estado do Pará ou de outros estados (53,33%), possuidores do cariótipo 46,XX (46,67%), tendo como principais manifestações para o cariótipo 46,XX a Hiperplasia Congênita da Suprarrenal (38,33%) e os distúrbios da determinação gonadal (31,67%) para o cariótipo 46,XY, localizados principalmente entre os estágios 3 e 5 de Prader (68,33%), conforme exposto na Figura 6 e Tabela 1.

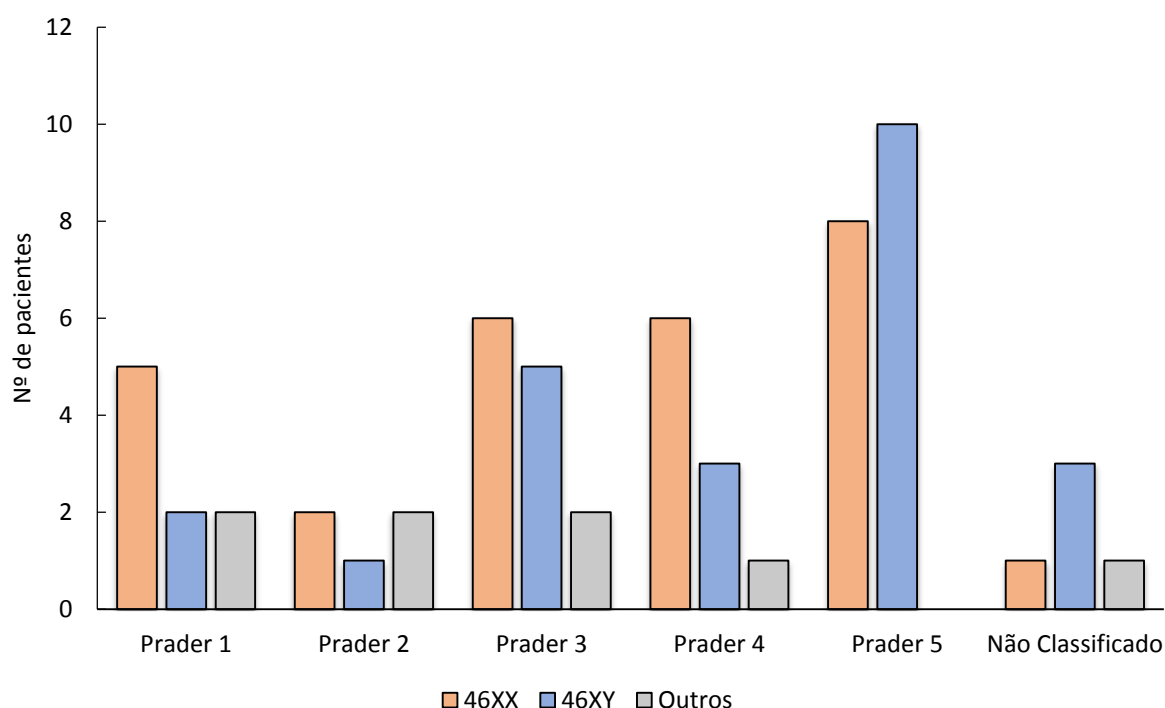


Figura 6. Estadiamento de Prader, de acordo com cariótipo, dos 60 casos analisados.

Tabela 1. Perfil epidemiológico de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.

<i>Variáveis</i>	Frequência	Porcentagem (%)	IC 95%
<i>Sexo no Registro</i>			
Masculino	21	35,00	23,30 - 48,30
Feminino	16	26,67	16,70 - 38,30
Sem registro	23	38,33	26,70 - 50,00
<i>Faixa Etária</i>			
0 F 1 anos	32	53,33	40,00 - 65,00
1 F 10 anos	20	33,33	21,70 - 46,70
10 F 20 anos	8	13,33	5,00 - 23,30
<i>Procedência</i>			
Região Metropolitana	28	46,67	33,30 - 60,00
Região Nordeste	17	28,33	16,70 - 40,00
Região Sudeste	8	13,33	5,00 - 21,70
Região Sudoeste	1	1,67	0,00 - 5,00
Região do Baixo Amazonas	1	1,67	0,00 - 5,00
Região do Marajó	1	1,67	0,00 - 5,00
Outros Estados	4	6,67	1,70 - 13,30
<i>Classificação da Anomalias da Diferenciação Sexual</i>			
<i>Cariótipo 46, XY</i>			
Defeitos da metabolização ou ação da testosterona	2	3,33	0,00 - 8,30
Deficiência de produção de testosterona	1	1,67	0,00 - 5,00
Distúrbios da determinação gonadal	19	31,67	20,00 - 41,70
Síndrome Genética	2	3,33	0,00 - 8,30
<i>Cariótipo 46, XX</i>			
Distúrbios da determinação gonadal	5	8,33	1,70 - 15,00
Hiperplasia Congênita da Suprarrenal	23	38,33	26,70 - 51,70
<i>Outros Cariótipos*</i>			
Distúrbios da determinação gonadal	6	10,00	3,30 - 18,30
Em Investigação	2	3,33	0,00 - 8,30
<i>Escala de Prader</i>			
Estágio 1	9	15,00	5,00 - 23,30
Estágio 2	5	8,33	1,70 - 15,00
Estágio 3	13	21,67	11,70 - 33,30
Estágio 4	10	16,67	8,30 - 26,70
Estágio 5	18	30,00	18,30 - 41,70
Sem registro	5	8,33	1,70 - 15,00

*Cariótipos: 46X+MAR(14)+45X(6); 45XR(Y)52(45X(48)); 45X/46XY; 46XX/47XXY; 45X/46XY
 Fonte: Protocolo de Pesquisa.

A investigação de possíveis fatores de riscos associados a prevalência de ADS na população estudada, revelou que 14 pacientes (23,33%) possuíam histórico de ADS na família e 9 (15%,00) relataram ter feito uso de alguma medicação ao longo da gestação, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Investigação de possíveis fatores de riscos associados a ocorrência de anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2017, Belém-Pa, 2018.

<i>Variáveis</i>	Frequência	Porcentagem (%)	IC 95%
Pais consanguíneos	2	3,33	0,00 - 8,30
Não realização do Pré-Natal	4	6,67	2,90 - 22,90
Uso de medicamentos durante a gestação	9	15,00	6,70 - 25,00
Casos de ADS na Família	14	23,33	13,30 - 35,00

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

A realização de questionamentos sobre o conhecimento do diagnóstico da doença e atribuição do sexo e nome da criança feito pelos pais e familiares foram meios de investigação do presente estudo, onde pode-se observar que 55% das crianças receberam diagnóstico ainda na sala de parto, 68,33% comunicado pelo médico e, mesmo após o diagnóstico, 91,67% dos pacientes não foram investigados por outro tipo de assistência antes da consulta no centro de referência. No que se refere ao sexo e nome das crianças, pode-se notar que um pouco mais de 61% dos pais registram suas crianças mesmo sem investigação da anomalia, 40% consideram a criança detentora de um dos sexos e também a chamam de forma correspondente ao mesmo sexo a sua opinião, segundo o informado na Tabela 3.

Neste estudo foi investigado o tempo em que uma criança nascida com ADS levou para a realização da primeira consulta com o serviço do centro de referência, sendo possível observar que somente 10 crianças (16,66%) tiveram atendimento no centro de referência até os 28 dias de nascido, evidenciando em média o tempo de espera foi de 979 dias (2 anos e 8 meses) para a primeira consulta, ou seja, tempo significativamente ($p < 0,05$) superior ao recomendado, conforme a Tabela 4.

O estudo também investigou quais os exames solicitados na etapa de diagnóstico das ADS no serviço de referência e observou que os exames mais solicitados foram o cariótipo, a Ultrassonografia Pélvica (USG Pélvica) e as dosagens hormonais, presentes em 100% (IC95%: 100,00 – 100,00), aproximadamente 82% (IC95%: 71,70 - 90,00) e 70% (IC95%: 56,70 - 80,00) dos casos, respectivamente (Tabela 5).

Tabela 3. Inquérito sobre o conhecimento do diagnóstico da doença e atribuição do sexo e nome da criança com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.

Inquérito sobre a ADS	Frequência	Porcentagem (%)	IC 95%
<i>Momento da Comunicação da DDS</i>			
Na sala de Parto	33	55,00	43,30 - 68,30
Após a alta da Maternidade	18	30,00	18,30 - 43,30
Não soube informar	9	15,00	6,70 - 25,00
<i>Responsável pela Comunicação do DDS</i>			
Médico	41	68,33	56,70 - 80,00
Mãe	2	3,33	0,00 - 8,30
Não soube informar	17	28,33	18,30 - 40,00
<i>Consulta antes do Centro de Referência</i>			
Sim	5	8,33	1,70 - 15,00
Não	55	91,67	85,00 - 98,30
<i>Registro Civil sem Investigação</i>			
Sim	37	61,67	46,70 - 70,00
Não	23	38,33	30,00 - 53,30
<i>Sexo segundo a Opinião dos Pais</i>			
Masculino	25	41,67	28,40 - 55,00
Feminino	22	36,67	25,00 - 48,30
Indefinido	13	21,67	11,70 - 33,30
<i>Como os Pais Identificam o Paciente</i>			
Ele	25	41,67	28,30 - 53,30
Ela	22	36,67	25,00 - 50,00
Bebê	13	21,67	11,70 - 33,30
<i>Nome atribuído pelos Pais</i>			
Masculino	26	43,33	31,70 - 56,70
Feminino	22	36,67	25,00 - 50,00
Sem Registro	12	20,00	10,00 - 30,00

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Tabela 4. Análise do tempo (dias) para a primeira consulta de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.

Dias	Amostra (n. 60)	IC 95%	Referência	p-valor^a
Mediana (p25%-p75%)	165 (30 - 1095)	60 - 425	28	0,001*
Média (\pm dp)	979 (\pm 1488)	614 - 1417		

a. Teste T de Student; *p-valor $\leq 0,05$; dp: desvio padrão.

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Tabela 5. Exames realizados por pacientes com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.

Exames Realizados	Frequência	Porcentagem (%)	IC 95%
Cariótipo	60	100,00	100,00 - 100,00
Dosagem Hormonal	42	70,00	56,70 - 80,00
USG Pélvica	49	81,67	71,70 - 90,00
USG Abdominal	4	6,67	1,70 - 13,30
USG Genital	5	8,33	1,70 - 15,00
Ressonância Nuclear Magnética	5	8,33	1,70 - 15,00
Tomografia Computadorizada	1	1,67	0,00 - 6,60
Genitoscopia	16	26,67	16,70 - 38,30
Genitografia	18	30,00	20,00 - 41,70
Laparoscopia	7	11,67	5,00 - 20,00
Biopsia	18	30,00	18,30 - 41,70
Histopatológico	18	30,00	18,30 - 41,70

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Neste estudo foram investigadas as condutas terapêuticas realizadas no direcionamento dos casos de ADS, sendo possível observar que a maioria dos pacientes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos isoladamente (48,33%), seguido do tratamento combinado, cirúrgico e clínico (40%). Entre os procedimentos cirúrgicos realizados, os mais frequentes foram a genitoplastia (51,67%) e a gonadectomia (28,33%). Mesmo após os métodos terapêuticos, 76,67% (IC95%: 65,00 - 86,70) não receberam alta e permaneceram sendo acompanhados no centro de referência, conforme a Tabela 6.

Após as etapas de diagnóstico e tratamento das ADS, os pacientes receberam sua definição de sexo, sendo observado que 31 (51,66%) dos pacientes mantiveram o sexo presentes em seu registro civil, 2 (3%) mantiveram indefinição do sexo até o momento, 21 (33,33%) casos de sexo indefinido passaram a ser definido após o acompanhamento, 6 (10%) tiveram mudança na sua definição de sexo pelo registro civil (5 foram registrados como meninos, mas seu sexo definitivo foi menina; e 1 tinha seu sexo menina e passou a ser indefinido aguardando investigação diagnóstica). No entanto essas mudanças não foram significativas ($p > 0,05$) quando comparados os dois momentos, antes e após a assistência do centro de referência (Tabela 7 e Figura 7).

Tabela 6. Caracterização do tratamento aplicado em pacientes com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.

Variáveis	Frequência	Porcentagem (%)	IC 95%
Tipo de Tratamento			
Clinico	5	8,33	1,70 - 15,00
Cirúrgico	29	48,33	35,00 - 61,70
Clinico e Cirúrgico	24	40,00	28,30 - 51,70
Sem tratamento	2	3,33	0,00 - 8,30
Procedimentos Cirúrgicos			
Genitoplastia	31	51,67	40,00 - 63,30
Orquidopexia	4	6,67	1,70 - 15,00
Gonadectomia	17	28,33	16,70 - 40,00
Salpingectomia	6	10,00	3,30 - 18,30
Histerectomia	7	11,67	3,30 - 20,00
Ortofaloplastia	6	10,00	3,30 - 18,30
Ressecção de Canal Vaginal	1	1,67	0,00 - 5,00
Medicações Utilizadas			
Fludrocortisona	12	20,00	10,00 - 31,70
Hidrocortisona	8	13,33	5,00 - 21,70
Prednisolona	10	16,67	8,30 - 26,70
Ciproterona	2	3,33	0,00 - 8,30
Estrógeno	2	3,33	0,00 - 8,30
Deposteron	2	3,33	0,00 - 8,30
Estradiol	2	3,33	0,00 - 8,30
Ciclo 21	1	1,67	0,00 - 5,00
Norestisterona	1	1,67	0,00 - 5,00
Alta do Tratamento			
Sim	14	23,33	13,30 - 35,00
Não	46	76,67	65,00 - 86,70

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Tabela 7. Análise comparativa entre a definição dos sexos de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, antes e após a assistência do Centro de Referência. Belém-Pa, 2018.

	Antes do CR (n. 60)	Após do CR (n. 60)	p-valor ^a
Sexo			
Feminino	16 (0.27)	34 (0.57)	0.068
Masculino	21 (0.35)	23 (0.38)	
Indefinido	23 (0.38)	3 (0.05)	

a. Teste Kappa. CR: Centro de Referência.

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

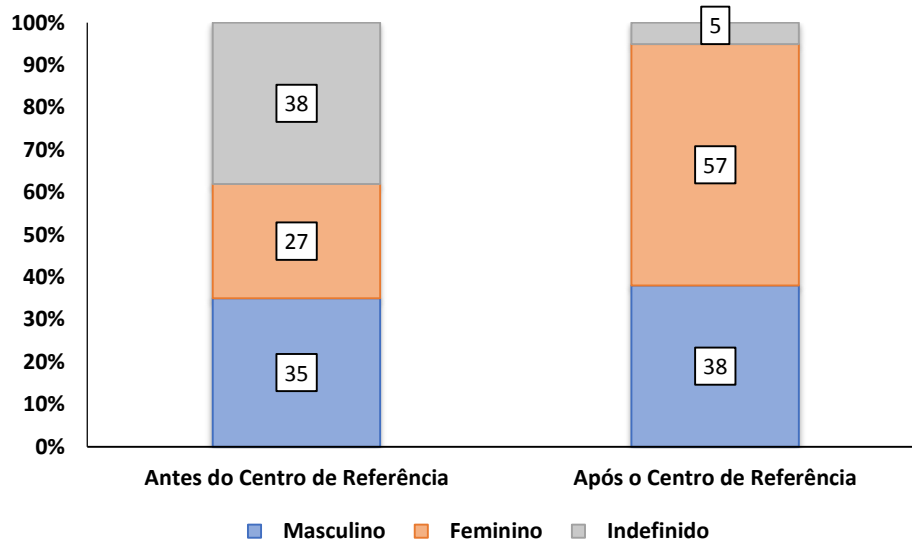


Figura 7. Comparação entre a definição do sexo de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) antes e após a investigação no centro de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, antes e após a assistência do Centro de Referência. Belém-Pa, 2018.

5 DISCUSSÃO

A anomalia da diferenciação sexual (ADS) que resulta em genitália ambígua, também chamada em estudos mais recentes de distúrbio da diferenciação sexual (DDS), desenvolve-se por distúrbios cromossômicos, distúrbios na produção ou na atividade de alguns hormônios e na diferenciação gonadal e defeitos embriogenéticos. Tal condição é considerada uma emergência pediátrica, devendo ser identificada de preferência nas primeiras horas de vida, para evitar desfechos que prejudiquem a vida do paciente a curto e longo prazo (DAMIANI, 2001).

Escassos são os estudos epidemiológicos do perfil desses pacientes na região Norte do Brasil, o presente estudo buscou analisar os aspectos clinico-epidemiológicos desses pacientes que foram ou estão em acompanhamento na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, a qual é referência em alto risco na área materno-infantil no estado do Pará.

Não há estimativas precisas sobre a incidência da genitália ambígua ao nascimento, mas estima-se que as anomalias genitais ocorrem em 1 em 4500 nascimentos de acordo com a prevalência global e por volta de 1 a cada 20 mil considerando a genitália ambígua isolada e 1:6.900 nascimentos quando associada a outras malformações, em estudo do perfil epidemiológico na América do Sul (HUGHES, 2006; CASTILHA et al. 1987 apud MONLLEÓ et al., 2012).

Em um estudo sobre a prevalência de anormalidades genitais em recém-nascidos de duas maternidades da cidade de Maceió obteve-se prevalência de uma anormalidade em cada 100 nascidos vivos (MONLLEÓ et al., 2012). O presente estudo investigou no período de 2006 a 2018, 300 prontuários os quais apresentavam CID Q56, Q55, Q54 e E25, desses, 60 casos foram identificados com ADS, colaborando para a estimativa de uma frequência de 20% da doença na população atendida nesse serviço, os quais foram encaminhados para o centro de referência para investigação do distúrbio, comparando-se com os outros estudos, a frequência encontrada foi considerada alta.

Andrade et al. (2008) relata que a ambiguidade genital é considerada rara, e que estudos sobre sua prevalência mostram resultados conflitantes, entre as razões encontradas estão os critérios utilizados para definir a anomalia, a qual ainda é controversa e que a falta de consenso influencia na estimativa de sua frequência.

“A diversidade de critérios utilizados em estudos epidemiológicos para definir anormalidades genitais, ambiguidade genital e DDS dificulta a análise comparativa da

prevalência desses defeitos em diferentes populações” (ANDRADE et al., 2008, p.327; MONLLEÓ et al., 2012, p. 493).

Dos 60 casos investigados 38,33% dos pacientes não possuíam registro civil com identificação do sexo ao chegar ao centro de referência. Possibilitando investigação antes do registro final, dado esse fala a favor de que a informação aos genitores sobre a anomalia ocorreu em idade adequada. A investigação deve ocorrer no sentido de proporcionar a definição adequada do sexo da criança o mais precocemente possível, pois a identidade pode reduzir a ansiedade e angústia dos pais, já que existe a necessidade de inserir essa criança na sociedade (SILVA et al., 2011).

Em relação à procedência, foi visto no estudo que a maioria dos pacientes acompanhados no centro de referência são oriundos do interior do estado do Pará e de outros estados, como Amapá e Maranhão. A distância entre o domicílio do paciente e o local do serviço podem apontar para o atraso na acessibilidade ao centro de referência, pois 28 pacientes (46,66%) chegaram ao serviço com idade entre 1 a 20 anos.

Na avaliação do diagnóstico etiológico, o cariótipo 46 XX, apresentou como causa mais frequente de ADS a Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC), com 38,33%. Dos 23 casos encontrados 20 apresentavam a forma clássica da doença.

Santos et al. (2010) esclarece que a deficiência da enzima 21-hidroxilase é responsável por mais de 90% dos casos de HAC. Gazzaneo et al. (2015) através do estudo do perfil de pacientes com anormalidades geniturinárias, verificou que a HAC foi o diagnóstico nosológico mais prevalente na amostra, onde também foram encontradas as frequências mais elevadas de ambiguidade genital, dados compatíveis com o encontrado no presente estudo analisando a amostra.

Para o cariótipo 46XY, as causas mais frequentes encontradas estão incluídas no grupo dos distúrbios da determinação gonadal, além disso, quando faz-se a análise dos 60 casos, ele é o grupo mais prevalente. Gazzaneo et al. (2015) também mostrou que como grupo, os distúrbios da diferenciação gonadal foram os mais frequentes. Uma possível explicação é que o mesmo vem crescendo nos últimos anos com a inclusão dos quadros sindrômicos que associam disgenesia gonadal e outras anomalias congênitas (MACIEL-GUERRA; GUERRA-JUNIOR, 2010).

Na análise quanto ao estágio de Prader, a figura 1 mostra que para o cariótipo 46XX a maioria apresentou Prader entre 3 e 5, foi obtido resultado semelhante para o cariótipo 46XY. Andrade et al. (2008) verificou na análise de 62 casos com DDS, que dentre os pacientes

identificados como femininos, a maioria obteve Prader 3 e nenhum obteve Prader 5, enquanto nos registrados como masculinos, a maioria obteve Prader 5 e nenhum foi classificado como Prader 1 ou 2.

A investigação de possíveis fatores de riscos associados à prevalência de ADS na população estudada, revelou que 14 pacientes possuíam histórico de ADS na família e 9 relataram ter feito uso de alguma medicação ao longo da gestação, como pílula do dia seguinte. Por isso, uma anamnese bem detalhada é sempre um bom começo para se chegar à etiologia de uma ambiguidade genital. Os pontos a seguir devem constar obrigatoriamente em toda história de uma criança com genitália ambígua: Ingestão materna de drogas potencialmente virilizantes (andrógenos, progesterona) ou feminizantes (ciproterona, progestágenos) em período crítico da embriogênese, ou seja, entre 8 e 12 semanas de gestação (DAMIANI et al., 2001). Nos anos mais recentes, tem se verificado tendência global de elevação da prevalência desse defeito, provavelmente relacionada com exposição ambiental a drogas com ação estrogênica ou antiandrogênica, com capacidade de desbalancear a relação andrógeno/estrógeno ou de interferir na biossíntese de esteroides sexuais (HUGHES, 2008).

Além disso, verificar se há casos semelhantes na família ou se houve mortes inexplicadas por desidratação, pode sugerir a presença de casos com HAC. Muitas das etiologias das ambiguidades genitais apresentam transmissão genética autossômica recessiva, ligada ao cromossomo X, autossômica dominante limitada ao sexo masculino, de modo que a presença de familiares afetados pode se constituir em pista diagnóstica útil (DAMIANI et al., 2001).

Ao identificar um recém-nascido com AG, a atuação do “primeiro médico” – pediatra, neonatologista ou outros profissionais – na abordagem da família é fundamental, já que sua palavra pode ser tomada como “verdade absoluta” e dificilmente ser desfeita, se não estiver correta. Ao informar com tranquilidade que não há como definir de imediato o sexo da criança, e que esta definição depende de investigação laboratorial minuciosa, ajuda a evitar algumas das “cicatrizes” que o problema pode acarretar (LEE; HOUK; AHMED; HUGHES, 2006). Desse modo, a partir da pesquisa, a notícia sobre a AG da criança havia sido dada por um médico na sala de parto em 33 casos. Já em 18 casos a notícia foi dada pelo o médico, após alta da maternidade em idades variadas. Não foi possível inferir no estudo a especialidade do médico por falta de registro nos prontuários. Das crianças que foram diagnosticadas após alta da maternidade, ocorreu após apresentarem alguma complicação, devido à etiologia, como HAC ou doenças urogenitais.

Um fator que chamou atenção no estudo, foi o caso de uma adolescente ter tido seu diagnóstico de genitália ambígua após ter sido encaminhada pelo PRÓPAZ para FSCMPA, devido uma tentativa de estupro. Outro paciente ao nascer, o médico comunicou aos pais que a genitália estava edemaciada, e que a conduta era expectante, e afirmou que a criança era do sexo feminino, após alguns dias de vida a criança apresentou problemas geniturinários, onde procurou atendimento em UBS, e recebeu o diagnóstico de genitália ambígua. Isso demonstra o despreparo de alguns profissionais da saúde em realizar o exame da genitália. Nem sempre o médico dá a devida atenção ao exame da genitália do recém-nascido e, em vários casos, o achado de uma anomalia genital é feito por um membro da família (MACIEL-GUERRA; GUERRA-JUNIOR, 2010).

É importante o conhecimento de variações da normalidade que, para o profissional menos experiente, podem se confundir com AG, como no caso de prepúcio mais desenvolvido no clitóris sem tecido cavernoso, que não configura hipertrofia do clitóris, ou o excesso de adiposidade em região pubiana, que pode dar a falsa impressão de micropênis (GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2007). Por outro lado, a não palpação de gônadas em uma genitália de aspecto masculino, frequentemente considerada apenas como criptorquidia bilateral, pode ser o modo de apresentação de meninas com HAC com grau extremo de virilização intrauterina (LEE; HOUK; AHMED; HUGHES, 2006).

A associação de criptorquidia e hipospádia deve alertar ainda mais o pediatra. Kaefer et al. (1999) avaliaram 79 pacientes, entre os quais a incidência de ADS chegou a 32%. Quando a gônada não foi palpada ao exame clínico, o risco de ADS foi três vezes maior do que quando se palpava a gônada. De forma análoga, quanto mais grave a hipospádia, maior foi a probabilidade de se detectar uma ADS. Portanto, em casos como esses, é mais seguro encaminhar a criança a um serviço especializado para avaliação diagnóstica.

Como já foi visto, além de detectar casos com anomalias evidentes é necessário que os médicos adotem critérios mais amplos de AG, como os propostos por Danish (1982). Sendo assim os médicos, pediatras ou não, particularmente os que atuam nas maternidades, devem ser os principais alvos de campanhas de esclarecimento sobre a conduta em relação à ADS. Na maioria dos casos a simples inspeção dos genitais e a palpação de gônadas foram utilizadas para a definição do sexo da criança, porém essas características não são suficientes para estabelecer o diagnóstico sindrômico e etiológico nem o prognóstico em termos de desenvolvimento puberal, fertilidade e risco de tumores gonadais (GUERRA-JÚNIOR; MACIEL-GUERRA, 2007).

O conhecimento do diagnóstico de AG e atribuição do sexo e nome da criança feito pelos pais, foram meios de investigação do presente estudo, em que observou, que 55% das crianças receberam diagnóstico ainda na sala de parto, 68,33% comunicado pelo médico e, mesmo após o diagnóstico, 91,67% dos pacientes não foram investigados por outro tipo de assistência antes da consulta no centro de referência. Acredita-se que isso ocorra devido os mesmos, após o diagnóstico, já serem referenciados para a FSCMPA, por ser considerada um centro de referência na região norte do Brasil para o diagnóstico de crianças com ambiguidade genital.

O nascimento de uma criança com sexo indefinido exige uma investigação rápida e ao mesmo tempo precisa, que envolva profissionais de diversas áreas. O progresso no diagnóstico e na conduta das últimas décadas vem acompanhado de avanço no conhecimento sobre prognóstico, questões psicossociais e importância da participação de pacientes e famílias nas tomadas de decisão e do seguimento a longo prazo (GUERRA-JÚNIOR, MACIEL-GUERRA, 2010). No presente estudo, pode-se notar que pouco mais de 61% dos pais registraram suas crianças mesmo sem investigação da anomalia. Considerando que o diagnóstico de ADS é uma emergência médica e social, o ideal é que o registro do bebê seja feito após a definição, pela equipe assistente, por meio de testes laboratoriais, genéticos e aspecto da genitália do sexo da criança (FRASER; LIMA, 2012).

Conforme a Resolução do Conselho Federal de Medicina, o maior objetivo da equipe não é descobrir qual a etiologia da ADS, mas obter uma definição racional sobre o sexo de criação mais recomendado. No Brasil, o sexo civil tem como base unicamente o sexo morfológico do indivíduo e, em casos de crianças com genitália ambígua, torna-se inviável o seu registro imediato, em razão da incerteza quanto ao sexo e ao nome, feminino ou masculino, do neonato (HEMESATH TP, 2010). A situação gera discussões entre os operadores do direito e entre os profissionais de saúde, uma vez que, se a família optar pelo retardamento do registro civil da criança até que se conclua os resultados dos exames e da definição sexual pela equipe multidisciplinar, esta criança não existirá no plano jurídico e, conseqüentemente, não terá os seus direitos assegurados (FRASER RTD, LIMA IMSO, 2012). Por outro lado, ao optar pelo registro imediato do neonato, corre-se o risco de se incidir na necessidade de uma posterior Ação de Retificação do Registro Civil, a fim de corrigir o nome e o sexo civil, que não correspondem ao sexo definido após investigação médica, uma vez que a Lei de Registros Públicos não prevê qualquer hipótese especial de retificação do prenome em virtude do estado intersexual, ou qualquer tipo de procedimento mais célere nestes casos. Desta forma, o único

meio para a retificação do registro, nestes casos, é a via judicial, segundo os preceitos da própria Lei 6.015/73 (BRASIL, 1973).

A inexistência do registro civil da criança, também defronta-se com o limite do acesso da criança aos serviços de saúde, para confecção do cartão nacional de saúde, o qual possibilita o acesso a exames e procedimentos para usufruir eventuais benefícios de seguro, para uso de transporte aéreo ou intermunicipal (GAZZANEO et al., 2015). Neste estudo, aproximadamente 23 das crianças chegou ao atendimento sem registro civil. Não foram objeto de estudo os problemas ocasionados pela falta de certidão de nascimento. Embora em um estudo realizado por (OLIVEIRA, 2013), somente na minoria dos casos a falta da certidão de nascimento tenha ocasionado problemas no atendimento médico e no transporte, é possível que isso se deva a características da população atendida no HC da Unicamp, que raramente possui um plano de saúde (os planos costumam exigir a certidão de nascimento para inclusão do dependente) e que frequentemente se desloca para as consultas em transporte fornecido pela secretaria de saúde e não em linhas regulares de transporte intermunicipal (que também exigem o documento).

No presente estudo, cerca de 23 pacientes ainda não haviam sido registrados, os mesmos estavam em investigação para definir a etiologia da AG. Dos 60 pacientes, às famílias consideravam que o bebê era do sexo masculino em 25 casos e do sexo feminino em 22; em outros treze casos o sexo permanecia indefinido para os pais. Ao referir-se à criança, utilizavam o pronome pessoal masculino (ele) em 25 casos, o feminino (ela) 22, e em treze casos referiam-se à criança como “o bebê”. Neste sentido, os resultados encontrados neste estudo vêm ao encontro daqueles encontrado ao estudo (OLIVEIRA, 2013) o qual relata que nas crianças não registradas (19 casos), as famílias consideravam que o bebê era do sexo masculino em 13 casos e do sexo feminino em três; em outros três casos o sexo permanecia indefinido para os pais. Ao referir-se à criança, utilizavam o pronome pessoal masculino (ele) em dez casos, o feminino (ela) em três, e nos demais se referiam à criança como “o bebê”. Em nenhum dos casos a família optou por um nome dúbio, ou seja, que pudesse ser utilizada tanto para designar um homem quanto uma mulher. Assim como no presente estudo.

Um aspecto interessante foi que 55% das crianças receberam diagnósticos ainda na sala de parto, mas somente 10 crianças (16,66%) tiveram a realização da primeira consulta no centro de referência até os 28 dias de nascido. Acredita-se, que um dos motivos seja a distância entre o domicílio da família e o serviço de referência. Em virtude de a Região Norte do Brasil, ter grande extensão territorial, grande parte da população tem limitações socioculturais e financeiras, aliado ao fato de escassez de serviços médicos, sobretudo especializados, e também

pela própria desinformação do médico da sala de parto que se trata de uma condição emergencial. Além disso, existe uma burocracia, há um tempo de espera por vagas nesses grandes centros, evidenciando no presente estudo, em média, um tempo de espera de 979 dias (2 anos e 8 meses) para a primeira consulta. Por conseguinte, interferindo no acompanhamento no tempo correto. Por outro lado, observou-se que muitos chegaram ao serviço de referência durante a adolescência devido diagnóstico tardio. Em comparação com o estudo de (OLIVEIRA, 2013) os dados referentes às 30 crianças com AG, a idade das crianças na primeira consulta havia variado de 8 dias a 9 meses (média: 2,7 meses), diferindo do presente estudo. Acredita-se, que isso possa ter ocorrido pois o serviço fica localizado em uma região de fácil acesso, diferente da realidade da maioria dos casos investigados nessa pesquisa.

Quando investigado os exames solicitados para o diagnóstico das ADS, verificou-se que o cariótipo, a Ultrassonografia Pélvica (USG Pélvica) e as dosagens hormonais, foram os mais solicitados, em aproximadamente 100%, 81,67% e 70% dos casos, respectivamente. Mendonça (2010) aborda que na avaliação diagnóstica o exame de imagem mais importante é a USG, que, no entanto, depende do operador. Fazem parte também da avaliação inicial do recém-nascido com suspeita de DDS, o cariótipo e dosagem da 17-hidroxiprogesterona, da testosterona e das gonadotrofinas.

Estudos de imagem nesse contexto, avaliam a genitália interna e as gônadas, os quais podem ser feitos por USG ou ressonância nuclear magnética, desde que realizados por pessoal técnico e experiente. Ainda o padrão-ouro consiste em cistoscopia e laparoscopia (GUERRA-JUNIOR et al., 2018 apud GUERRA-JUNIOR, 2018).

Outros exames como teste de estímulo com gonadotrofina coriônica humana e hormônio adrenocorticotrófico para avaliação da biossíntese testicular e adrenal são necessários principalmente em casos de DDS 46,XY. A biópsia de gônadas revelará a viabilidade e condição das gônadas, está reservada para casos de DDS 46,XX não decorrente de HAC virilizante, o mesmo ajuda no diagnóstico diferencial entre o DDS 46,XX ovário-testicular e testicular e 46,XY ovário-testicular (MENDONÇA, 2010). No presente trabalho, cerca de 30% dos pacientes necessitaram de biópsia para elucidação dos casos.

Em relação as condutas terapêuticas foram observadas, que 29 (48,33%) dos pacientes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos isoladamente, e 24 pacientes (40%) receberam tratamento combinado, cirúrgico e clínico e 2 pacientes ainda não receberam tratamento. Damiani et al. (2001) descreve que uma vez escolhido o sexo de criação, a correção cirúrgica virá a seguir, removendo-se todas as estruturas que não digam respeito ao sexo escolhido.

Entre os procedimentos cirúrgicos realizados, os mais frequentes no estudo, foram a genitoplastia (51,67%) e a gonadectomia (28,33%). Não há consenso sobre a indicação desses procedimentos e o momento da sua realização, entretanto, deverá ser feito o mais precoce possível considerando o impacto negativo da incerteza na vida da criança e da família. Por seu caráter irreversível, têm sido objeto de intenso debate. As condutas devem ser individualizadas, para cada paciente (e sua família) e para cada categoria de DDS; é fundamental que esses procedimentos sejam realizados em centros de referência (GUERRA-JUNIOR, 2018).

Dos dados obtidos sobre o tratamento clínico, mostram que 40 pacientes utilizavam medicações, seja para tratamento dos distúrbios da HAC, através de terapêutica substitutiva de glicocorticoides e, nos casos de perda de sal, também de mineralocorticoides (DAMIANI et al., 2001); ou para terapia de reposição hormonal. “A indução puberal em adolescentes sem gônadas funcionais reforça a identidade de gênero e promove o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários, a saúde óssea e o bem-estar psicossocial e social” (GUERRA-JUNIOR, 2018).

Apesar da maioria dos casos avaliados serem de regiões do interior do Pará e de outros estados, 46 pacientes (76,67%) ainda estão em acompanhamento no centro de referência. Andrade et al. (2015) avaliou a variável abandono de tratamento e observou na sua análise que a “distância entre o domicílio da família e o serviço no qual ocorreu o acompanhamento não interferiu no abandono do acompanhamento, e que as menores taxas de abandono foram observadas em pacientes com ambiguidade ou malformação genital”. Também foi observado no presente estudo, que cerca de 14 pacientes receberam alta, no entanto, não foi encontrado informações registradas nos prontuários em relação a encaminhamento para seguimento em outro serviço.

A análise observou que 31 dos pacientes (51,66%) mantiveram o sexo definido no seu registro civil, 21 (33,33%) casos de sexo indefinidos tornaram-se definidos após acompanhamento, 6 (10%) dos casos tiveram mudança na sua definição de sexo pelo registro civil e 2 (3%) mantiveram indefinição do sexo pois ainda estavam em processo de investigação para diagnóstico final, para assim determinar com mais segurança o sexo de criação. Porém, quando comparadas em dois momentos, antes e após a assistência, essas mudanças não foram significativas ($p>0,05$).

Quando uma criança nasce com gênero indefinido gera angústia, estresse e culpa para toda a família. Os fatores que influenciam na atribuição do gênero incluem diagnóstico etiológico, a aparência dos genitais, as opções de correção cirúrgica, a necessidade de reposição

hormonal, o potencial de fertilidade, o desejo da família e, por vezes, a influência de tradições socioculturais. Assim, todos esses passos são importantes para evitar uma situação de definição de sexo mal resolvida, a qual acarretará prejuízos irreparáveis ao bem-estar psicossocial do paciente (DAMIANI; STEINMETZ, 2010; MENDONÇA, 2010).

6 CONCLUSÃO

As Anomalias da diferenciação sexual são consideradas doenças raras, quando ocorrem podem causar impactos clínico e psicossociais para vida do paciente, por isso, são consideradas uma emergência pediátrica.

Como a FSCMPA é um centro de referência na região Norte para acompanhamento desses pacientes e por haver poucos estudos sobre o assunto, o presente estudo teve por objetivo analisar os aspectos clínico-epidemiológicos de ADS em pacientes atendidos nesse centro no período de 2006 a 2018.

O estudo observou uma frequência de 20% da anomalia dos pacientes que foram encaminhados para o centro de referência para a investigação, comparando-se com outros estudos foi considerada alta. Dos 60 casos, a maioria eram procedentes de regiões do interior do estado do Pará e de outros estados, e quando analisados os fatores de risco os mais associados foram uso de medicação durante a gestação e casos de ADS na família.

Apesar da FSCMPA ser considerada serviço de referência o tempo em que uma criança nascida com ADS levou para a realização da primeira consulta no serviço foi em média de 2 anos e 8 meses, o qual é superior ao recomendado. A maioria dos pacientes já estavam com o diagnóstico etiológico estabelecido durante o estudo, e a causa mais frequente observada, analisando os 60 casos, foi a Hiperplasia adrenal congênita.

Percebeu-se na pesquisa, que de fato são poucos os estudos na região Norte, e a FSCMPA por ser referência no assunto, contribuiu para constituir uma casuística relevante do perfil epidemiológico desses pacientes, servindo como modelo para ampliação do estudo em outras pesquisas no futuro, além de fornecer informações para aprimoramento no atendimento na atenção à saúde desses pacientes, em especial em relação ao diagnóstico precoce o qual exige cuidadoso exame da genitália pois servirá como rastreio para iniciar ou não investigação para ADS, permitindo diagnóstico e manejo em tempo adequado para diminuir os impactos prejudiciais desses distúrbios na vida dos pacientes.

7 REFERÊNCIAS

ANDRADE, J. G. R.; MORAES, S.G.; MACIEL-GUERRA, AT; Guerra Junior, Gil. **Menino ou Menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo"**, ed. 2, Editora Rubio, 01/2010.

ANDRADE, J. G., MARTINS, R. R., CALDAS, D., BRASIL, J., MEIRIÑO, A. L., JUNG, M. P. Clinical Profile of 62 cases of sexual differentiation disorders. **Rev Paul Pediatr.**, v. 26, p. 321-328, 2008.

BRAGA, Luís Henrique P.; SILVA, Ivani Novato; TATSUO, Edson Samesima. Mobilização Total do Seio Urogenital para Tratamento da Genitália Ambígua em Crianças Com Hiperplasia Adrenal Congênita. Serviço de Cirurgia Pediátrica) e Divisão de Endocrinologia Pediátrica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, **Arq Bras Endocrinol Metab** v. 49, n. 6, dez. 2005.

BRASIL. Presidência da República. Lei 6.015, de 31 de dezembro de 1973. Dispõe sobre os registros públicos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 dez. 1973. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6015original.htm>. Acesso em 22 de março de 2019.

BRAZ, Albany. **Diferenciação Sexual Anormal: “Estados Intersexuais**. In: MUSTACCHI, Zan; PERES, Sergio (Org.). *Genética Baseada em Evidências – Síndromes e Heranças*, 2000. cap. 23.

Conselho Federal de Medicina (CRM). Resolução 1.664/2003. Define as normas técnicas necessárias para o tratamento de pacientes portadores de anomalias de diferenciação sexual. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 maio 2003, Seção I, p. 101. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2003/1664_2003.htm>. Acesso em 22 de março de 2019.

COSTA, Mariléa Gomes. **Malformações de genitália**. 2012. Monografia (Conclusão de Curso) - Lato Sensu em Medicina Fetal, Projeto Year Book 2012 – FETUS, São Paulo.
DAMIANI, D. **Estados intersexuais**. *Pediatria Moderna* 1997; 31:945-80.

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**. v. 51, n. 6. p. 1014-1016, 2007.

DAMIANI, Durval et al. Genitália Ambígua: Diagnóstico Diferencial e Conduta. Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 45, nº1, fev. 2001.

DANISH, R. K. Intersex problems in the neonate. **Indian J Pediat**. v. 49, n. 399, p. 555-575, 1982.

DOMENICE, Sorahia et al. Aspectos Moleculares da Determinação e Diferenciação Sexual. Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Laboratório de Hormônios e Genética

Molecular/LIM, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), São Paulo, **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46 n. 4, 2002.

FRASER, R. T. D., LIMA, I. M. S. O. Intersexualidade e direito à identidade: uma discussão sobre o assentamento civil de crianças intersexuadas. **J. Hum. Growth Dev.** v. 22, n. 3, p. 348-366, 2012.

GAZZANEO, Ilanna. F. Peixoto et al. Perfil de pacientes com anormalidades geniturinárias atendidos em serviço de genética clínica no sistema único de saúde, São Paulo, **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 1, p. 91-98, 2015.

GOMES, Camila Richieri. **Análise clínica e molecular de pacientes com distúrbios do desenvolvimento gonadal**. 2009. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.

GRUMBACH, MM; HUGHES, IA; CONTE, FA. Disorders of sex differentiation. In: LARSEN, PR; KRONENBERG, HM; MELMED, S; POLONSKY, KS editors. **William. Textbook of Endocrinology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002. p. 842-1003.

GUERRA-JUNIOR, G. Conexão endoped. **Distúrbios do Desenvolvimento Sexual: resumo dos guidelines**. Edição 1, Ano 1, p. outubro 2018.

GUERRA-JÚNIOR, G., MACIEL-GUERRA, A. T. The role of the pediatrician in the management of children with genital ambiguities. **J Pediatr.**, v. 83, n. 5, p. S184-S191, 2007.

HEMESATH, T. P. **Anomalias da diferenciação sexual: as narrativas dos pais sobre a constituição da identidade de gênero**. Dissertação (Mestrado em Psicologia) – Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010:107p.

HUGHES, I. A. Disorders of sex development: a new definition and classification. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** v. 22, p. 119-134, 2008.

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

HUGHES, I.A., NIHOUL-FÉKÉTÉ, C., THOMAS, B., COHEN-KETTENIS, P.T. **Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development**. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** 2007;21:351-65.

KAEFER, M., DIAMOND, D., HENDREN, W. H., VEMULAPALLI, S., BAUER S. B., PETERS, C; A., ATALA, A., RETIK, A. B. The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. **J Urol.** v. 162, p. 1003-1006, 1999.

MARTINI, J. C., ZANOTTI, S. V. **O poder normativo do nome próprio na ambiguidade genital**. In: Trimboli A, Fantin JC, Raggi S, Gran-deE, Fridman P, Bertran G (Org.). **Sexo y poder: clínica, cultura y sociedad**. Buenos Aires: AASM; 2011. p. 156-158.

MONLLEÓ, I. L.; ZANOTTI, S. V., ARAÚJO, B. P., CAVALCANTE, E. F. JR, PEREIRA P. D., BARROS, P. M., et al. Prevalence of genital abnormalities in neonates. **J Pediatr.** v. 88, n. 6, p. 489-495, 2012.

NORDENVALL, A. S., FRISÉN, L., NORDENSTRÖM, A., LICHTENSTEIN, P., NORDENSKJÖLD, A. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors. **J Urol.**, v. 191, n. 3, p. 783-789, 2014.

OLIVEIRA, M.S. **As circunstâncias do nascimento de crianças com genitália ambígua e suas repercussões familiares e sociais.** 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

PARKER KL, SCHIMMER BP. Genes essential for early events in gonadal development. **Ann Med** 2002;34: 171-8.

PRADER, A., M. Zachmann & R. Illig. **Normal spermatogenesis in adult males with congenital adrenal hyperplasia after discontinuation of therapy.** In Congenital Adrenal Hyperplasia. University Park Press. Baltimore. P. Lee, L. Platnick, A. Kowarski & C. Migeo, 1977; Eds.: 397.

SANTOS, Michele Oliveira. **Relação entre o Crescimento e a Forma Clássica de Hiperplasia Adrenal Congênita Por Deficiência da Enzima 21-hidroxilase (CYP21A2) em Pacientes Atendidos no Ambulatório de Genética do Magalhães Neto.** 2013. Monografia (Conclusão de Curso) – Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

SILVA, C. A. B., et al. Ambiguidade genital: a percepção da doença e os anseios dos pais. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* v. 6, n. 1, p. 107-113, 2006.

SILVA, Ivani Novato et al. Os dilemas da definição sexual: como proceder com a criança nascida com graves alterações genitais?. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina/Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte, **Rev. bioét (Impr.)**, v. 19, n. 1, p. 77-93, 2011.

SOUZA, Micheline A. Rayol et al. **Hiperplasia Adrenal Congênita**, Rio de Janeiro, v. 51, p. 316-325, set. 2015.

APÊNDICE I

TERMO DE ACEITE DO ORIENTADOR

Eu, Professor(a) Ana Cláudia Alves Damasceno, do Curso de Medicina, da Universidade Federal do Pará, aceito orientar o trabalho intitulado "PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS COM ANOMALIAS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NA REGIÃO NORTE DO BRASIL DE 2006 ATÉ 2017", de autoria das alunas Joissilane Rodrigues da Silva (201309740122) e Raquel Cardoso da Silva (201309740127). Declaro ter total conhecimento das normas de realização de trabalhos científicos vigentes, segundo a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa CONEP, estando inclusive ciente da necessidade de minha participação na banca examinadora por ocasião da defesa do trabalho. Declaro ainda ter conhecimento do conteúdo do anteprojeto ora entregue.

Belém, 08 de junho de 2018.

Ana Cláudia Alves Damasceno CPF: 355737082-8
Dra. Ana Cláudia Alves Damasceno.

Ana Cláudia A. Damasceno
Médico
CRM 4400

APÊNDICE II

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)

Eu, Ana Cláudia Alves Damasceno, da Universidade Federal do Pará (UFPA), do curso de Medicina, no âmbito do projeto de pesquisa intitulado "Perfil epidemiológico dos pacientes atendidos com anomalias da diferenciação sexual em serviço de referência na região Norte do Brasil de 2006 até 2017", junto com as alunas Joissilane Rodrigues da Silva (201309740122) e Raquel Cardoso da Silva (201309740127), comprometemo-nos com a utilização dos dados contidos no banco de dados da Gerência de informação do paciente (JIPE) da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMP), a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do sistema CEP-CONEP.

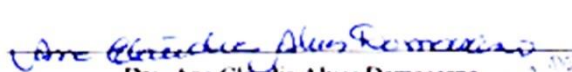
Comprometemo-nos a manter a confidencialidade dos dados coletados nos prontuários, bem como com a privacidade de seus conteúdos.

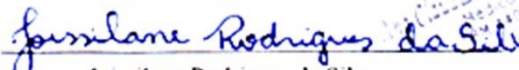
Esclareço que os dados a serem coletados se referem a Analisar os aspectos clínico-epidemiológicos de genitália ambígua em pacientes atendidos na FSCMP, no período de 2006 a 2017.

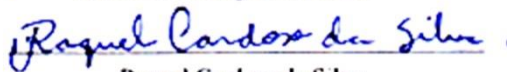
Declaro entender que é nossa a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas.

Também é nossa a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, às pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

Por fim, comprometemo-nos com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que precisemos coletar informações serão submetidas à apreciação do CEP/ENSP.

 CPF: 355737082-87
Dra. Ana Cláudia Alves Damasceno.

 CPF: 043775493-25
Joissilane Rodrigues da Silva.

 CPF: 000727033-00
Raquel Cardoso da Silva.

Belém, 08 de junho de 2018.

APÊNDICE III

FORMULÁRIO DE PESQUISA

FORMULÁRIO DE PESQUISA- número do prontuário

Dados familiares

Idade dos pais: Mãe ____ (anos)

Pai: ____ (anos)

Estado civil Casado Separados Separado após o diag.

Escolaridade: Analfabeto

Ensino Fundamental Incomp Ensino Fundamental Completo

Ensino Médio Incompleto Ensino Médio Completo

Superior Incompleto Superior Completo

Profissão: Pai: _____ Mãe Ocupação Atual: _____

Consanguinidade entre os genitores: Não Sim

() não informado no prontuário Se sim, qual o tipo de parentesco entre os genitores?

Primos de primeiro grau Primos de segundo grau

Primos de terceiro grau Outros _____

Os genitores possuem outros filhos? Não Sim Quantos? _____

Há outros casos de AG na família? Não Sim

Sobre o período pré-natal:

Houve planejamento para a gravidez? Não Sim

Realizou acompanhamento pré-natal? Não Sim

Em que período da gestação iniciou o pré-natal?

1º trimestre 2º Trimestre 3º trimestre

Fez uso de algum medicamento: Não Sim Qual: _____

Realizou ultrassom: Não Sim Quantos: _____ Período: _____

Foi investigado o sexo da criança no ultrassom?

[...] Não [...] Sim: [...] M [...] F Duvidoso

Em que época foi diagnosticado o sexo da criança? _____

Sobre o diagnóstico de que a criança nascera com ambiguidade genital (AG):

Quem informou aos pais em relação ao diagnóstico de AG:

Médico Especialidade: _____

Enfermeiro Psicólogo

Outros _____

Quando/onde ocorreu a informação:

Ao nascer, na sala de parto No quarto da maternidade Após a alta –
Com que idade? _____

Foi realizado algum exame antes da consulta No Serviço de referência ?

Não Sabe Sim

Cariótipo Na maternidade Após a alta (idade: _____)

Dosagens hormonais Na maternidade Após a alta (idade: _____)

US Na maternidade Após a alta (idade: _____)

Outros : Na maternidade Após a alta (idade: _____)

Em relação ao Registro de nascimento:

A criança foi registrada logo após o nascimento? Não Sim

Em qual sexo?

Masculino [

Feminino

Nos casos sem

registro:

Qual opinião inicial dos pais em relação à
atribuição do sexo? Menino Menina

Indefinido

Como se

referiam à

criança?

Ele Ela

O bebê

No caso da criança ser chamada por nome, o mesmo era:

Masculino Feminino

Data da primeira consulta: _____/_____/_____

Data da

última consulta: _____/_____/_____

Já recebeu alta? Não Sim

Dados Clínicos:

**Idade em que chegou pela primeira vez no serviço: _____ ano em que foi
iniciado o acompanhamento: _____**

Foi registrado antes de investigar o diagnóstico: sim () não ()

Se houve mudança no registro, em que idade ocorreu?

Grau de virilização conforme escala de Prader: 1 2

3 4 5 Gônadas: Não Palpáveis Palpáveis

Localização: D

E:

Exames realizado no

serviço

Cariótipo:

Outros:

Diagnóstico final:

Tratamento realizado

Sexo definitivo: _____

APÊNDICE IV

ARTIGO CIENTIFICO

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS COM ANOMALIAS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NA REGIÃO NORTE DO BRASIL NO PERÍODO DE 2006 À 2018

Joissilane Rodrigues da Silva¹, Raquel Cardoso da Silva¹,
Ana Cláudia Alves Damasceno^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil.

² Centro de Estudos de Saúde do Pará (CESUPA), Belém, PA, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar aspectos clínico-epidemiológicos de anomalias da diferenciação sexual (ADS) em pacientes atendidos em um hospital de referência no estado do Pará no período de 2006 a 2018. **Método:** Trata-se de um estudo observacional descritivo, retrospectivo, a partir de prontuários dos pacientes atendidos no Hospital Santa Casa de Misericórdia do Pará. A população foi constituída de pacientes com diagnóstico de "genitália ambígua". **Resultados:** 60 casos de ADS, uma frequência de 20% da doença dentre os pacientes encaminhados ao ambulatório de endocrinologia pediátrica do serviço, a maioria das crianças não possuía registro civil com identificação do sexo (38,33%), estavam no primeiro ano de vida (53,33%), procedentes do interior do estado do Pará e de outros estados (53,33%), 14 pacientes possuíam histórico de ADS na família e 9 relataram ter feito uso de alguma medicação ao longo da gestação. Cerca de 60% das crianças receberam diagnóstico ainda na sala de parto, 68,33% comunicado pelo médico, pouco mais de 61% dos pais registram suas crianças mesmo sem investigação, somente 16,66% tiveram atendimento no centro de referência até os 28 dias de nascido. **Conclusão:** A frequência dos casos foi considerada alta. Os fatores de risco mais associados foram uso de medicação na gestação e casos de ADS na família. O tempo para a realização da primeira consulta no serviço foi em média de 2 anos e 8 meses. A entidade nosológica mais frequente foi a Hiperplasia adrenal congênita.

Palavras-chaves:

Anomalia da diferenciação sexual; genitália ambígua; definição do sexo.

INTRODUÇÃO

As anomalias da diferenciação sexual (ADS) são consideradas condições congênitas heterogêneas nas quais o desenvolvimento cromossômico, gonadal ou anatômico do sexo é atípico. A apresentação clínica pode variar desde alterações morfológicas leves no aparelho genital masculino e feminino ou até situações classificadas como ambiguidade genital, em que há dificuldade por um médico habilitado para atribuir o sexo a uma criança pelo exame físico^{1,2,3}.

Dessa forma, existem várias situações que podem configurar uma emergência pediátrica no recém-nascido, dentre elas as ambiguidades genitais (AG) surgem com uma importância enorme tanto do ponto de vista imediato como a longo prazo⁴.

Há uma grande variedade de possibilidades etiológicas para o surgimento da AG, dentre elas, a causa mais frequente é a Hiperplasia adrenal congênita (HAC), que em sua forma clássica ocorre

virilização da genitália no recém-nascido do sexo feminino^{5,6,7}. Além das alterações clínicas, existe um componente psicossocial e emocional importante envolvido, pois a presença da AG inviabiliza a imediata atribuição do sexo social e gera grande sofrimento por parte da família⁸.

O exame da genitália externa é fundamental, pois permite o reconhecimento das anormalidades genitais que indicam investigação para as ADS. A identificação precoce da genitália ambígua implica acompanhamento em hospitais terciários com equipe multidisciplinar para fornecer o diagnóstico etiológico da AG e o devido manejo da condição^{4,9}.

A Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA) é considerada um serviço de referência na região norte do Brasil para o diagnóstico de crianças com ADS, e como há poucos estudos sobre a temática no local, entende-se que a partir dos dados colhidos sobre as crianças referenciadas para a fundação, poder-se-á conhecer o

perfil clínico e com isso, auxiliar no estudo do perfil epidemiológico das ADS na região norte do Brasil.

Os objetivos deste estudo foram buscar os pacientes com ADS acompanhados na FSCMPA, para identificar a frequência dos casos, procedência, os fatores de risco associados, avaliar se o encaminhamento ao serviço ocorreu na idade adequada, se houve diagnóstico etiológico da AG e avaliar o percentual de viés de informação nos prontuários.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional descritivo, retrospectivo, com dados obtidos a partir da coleta de informações dos prontuários dos pacientes atendidos na FSCMPA. A coleta de dados ocorreu a partir de informações contidas nos prontuários dos pacientes, que são arquivados na Gerência de Informação do Paciente (GIPE), que é o setor de informação da FSCMPA, a busca de casos se deu pelo CID (Q56, Q55, Q54 e E25), onde se encontrou 300 prontuários desses, 60 casos foram identificados com ADS. Todas as variáveis do estudo foram coletadas em uma ficha de coleta elaborada pelos autores. As variáveis do perfil epidemiológico foram: frequência, procedência, casamento consanguíneos. As variáveis do perfil clínico no período pré-natal e pós-natal: uso de medicamentos, diagnóstico do sexo por ultrassonografia, o momento da constatação das anomalias da diferenciação sexual, e se existe outros casos na família e etiologia da doença.

Foi realizada uma análise descritiva da caracterização da amostra, com frequência, porcentagens, mediana, intervalo interquartil (p25%-p75%) e intervalo de confiança 95% (IC 95%), expostos em tabelas gráficos. As variáveis quantitativas contínuas foram primeiramente submetidas ao teste Kolmogorov-Smirnov para análise da distribuição de normalidade. O Teste Kappa foi aplicado para comparar as proporções das categorias da variável sexo entre dois momentos, antes e após a chegada da criança no centro de referência. O Teste T de *Student* foi aplicado para comparar a média dos dias entre o nascimento e a chegada da criança no centro de referência, com o tempo considerado normal para o encaminhamento (28 dias). Todas as análises serão realizadas no software SPSS 20.0, respeitando o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

A pesquisa teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA a qual é a Instituição proponente com Número do

Parecer: 3.139.495 (Anexo II) e do comitê de ética da FSCMPA, instituição coparticipante com Número do Parecer: 3.191.539 (Anexo III), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012, que consta de todas as informações acerca da pesquisa. Toda a coleta dos dados respeitou o Termo de Compromisso de Utilização dos Dados (TCUD).

RESULTADOS

O presente estudo identificou entre os anos de 2006 e 2018 um total de 60 casos de anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), entre 300 casos investigados, colaborando para a estimativa de uma frequência de 20% (IC 95%: 15,50 – 24,50) da doença na população atendida nesse serviço (Tabela 1).

A análise epidemiológica dos casos observados nesta pesquisa evidenciou que a maioria das crianças com ADS não possuíam registro civil com identificação do sexo (38,33%) ao chegar no centro de referência, estavam no primeiro ano de vida (53,33%), procedentes do interior do estado do Pará ou de outros estados (53,33%), possuidores do cariótipo 46,XX (46,67%), tendo como principais manifestações para o cariótipo 46,XX a Hiperplasia Congênita da Suprarrenal (38,33%) e os distúrbios da determinação gonadal (31,67%) para o cariótipo 46,XY, localizados principalmente entre os estágios 3 e 5 de Prader (68,33%) (Tabela 1).

A investigação de possíveis fatores de riscos associados a prevalência de ADS na população estudada, revelou que 14 pacientes (23,33%) possuíam histórico de ADS na família e 9 (15%,00) relataram ter feito uso de alguma medicação ao longo da gestação (Tabela 2).

A realização de questionamentos sobre o conhecimento do diagnóstico da doença e atribuição do sexo e nome da criança feito pelos pais e familiares foram meios de investigação do presente estudo, onde pode-se observar que 55% das crianças receberam diagnóstico ainda na sala de parto, 68,33% comunicado pelo médico e, mesmo após o diagnóstico, 91,67% dos pacientes não foram investigados por outro tipo de assistência antes da consulta no centro de referência. No que se refere ao sexo e nome das crianças, pode-se notar que um pouco mais de 61% dos pais registram suas crianças mesmo sem investigação da anomalia, 40% consideram a criança detentora de um dos sexos e também a chamam de forma correspondente ao mesmo sexo a sua opinião, segundo o informado na Tabela 3.

Tabela 1. Perfil epidemiológico de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.

<i>Variáveis</i>	<i>Frequência</i>	<i>Porcentagem (%)</i>	<i>IC 95%</i>
<i>Sexo no Registro</i>			
Masculino	21	35,00	23,30 - 48,30
Feminino	16	26,67	16,70 - 38,30
Sem registro	23	38,33	26,70 - 50,00
<i>Faixa Etária</i>			
0 F- 1 anos	32	53,33	40,00 - 65,00
1 F- 10 anos	20	33,33	21,70 - 46,70
10 F- 20 anos	8	13,33	5,00 - 23,30
<i>Procedência</i>			
Região Metropolitana	28	46,67	33,30 - 60,00
Região Nordeste	17	28,33	16,70 - 40,00
Região Sudeste	8	13,33	5,00 - 21,70
Região Sudoeste	1	1,67	0,00 - 5,00
Região do Baixo Amazonas	1	1,67	0,00 - 5,00
Região do Marajó	1	1,67	0,00 - 5,00
Outros Estados	4	6,67	1,70 - 13,30
<i>Classificação da Anomalias da Diferenciação Sexual</i>			
<i>Cariótipo 46, XY</i>			
Defeitos da metabolização ou ação da testosterona	2	3,33	0,00 - 8,30
Deficiência de produção de testosterona	1	1,67	0,00 - 5,00
Distúrbios da determinação gonadal	19	31,67	20,00 - 41,70
Síndrome Genética	2	3,33	0,00 - 8,30
<i>Cariótipo 46, XX</i>			
Distúrbios da determinação gonadal	5	8,33	1,70 - 15,00
Hiperplasia Congênita da Suprarrenal	23	38,33	26,70 - 51,70
<i>Outros Cariótipos*</i>			
Distúrbios da determinação gonadal	6	10,00	3,30 - 18,30
Em Investigação	2	3,33	0,00 - 8,30
<i>Escala de Prader</i>			
Estágio 1	9	15,00	5,00 - 23,30
Estágio 2	5	8,33	1,70 - 15,00
Estágio 3	13	21,67	11,70 - 33,30
Estágio 4	10	16,67	8,30 - 26,70
Estágio 5	18	30,00	18,30 - 41,70
Sem registro	5	8,33	1,70 - 15,00

*Cariótipos: 46X+MAR (14) +45X(6); 45XR(Y)52\45X(48); 45X/46XY; 46XX/47XXY; 45X/46XY

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Tabela 2. Investigação de possíveis fatores de riscos associados a ocorrência de anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2017, Belém-Pa, 2018.

<i>Variáveis</i>	<i>F</i>	<i>%</i>	<i>IC 95%</i>
Pais consanguíneos	2	3,33	0,00-8,30
Não realização do Pré-Natal	4	6,67	2,90-22,90
Medicamentos na gestação	9	15,00	6,70-25,00
Casos de ADS na Família	14	23,33	13,30-35,00

F. Frequência. %. Porcentagem

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Neste estudo foi investigado o tempo em que uma criança nascida com ADS levou para a realização da primeira consulta com o serviço do

centro de referência, sendo possível observar que somente 10 crianças (16,66%) tiveram atendimento no centro de referência até os 28 dias de nascido, evidenciando em média o tempo de espera foi de 979 dias (2 anos e 8 meses) para a primeira consulta, ou seja, tempo significativamente ($p < 0,05$) superior ao recomendado.

O estudo também investigou quais os exames solicitados na etapa de diagnóstico das ADS no serviço de referência e observou que os exames mais solicitados foram o cariótipo, a Ultrassonografia Pélvica (USG Pélvica) e as dosagens hormonais, presentes em 100% (IC95%: 100,00 – 100,00), aproximadamente 82% (IC95%: 71,70 - 90,00) e 70% (IC95%: 56,70 - 80,00) dos casos, respectivamente.

Tabela 3. Inquérito sobre o conhecimento do diagnóstico da doença e atribuição do sexo e nome da criança com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.

Inquérito sobre a ADS	Frequência	Porcentagem (%)	IC 95%
Momento da Comunicação da DDS			
Na sala de Parto	33	55,00	43,30 - 68,30
Após a alta da Maternidade	18	30,00	18,30 - 43,30
Não soube informar	9	15,00	6,70 - 25,00
Responsável pela Comunicação do DDS			
Médico	41	68,33	56,70 - 80,00
Mãe	2	3,33	0,00 - 8,30
Não soube informar	17	28,33	18,30 - 40,00
Consulta antes do Centro de Referência			
Sim	5	8,33	1,70 - 15,00
Não	55	91,67	85,00 - 98,30
Registro Civil sem Investigação			
Sim	37	61,67	46,70 - 70,00
Não	23	38,33	30,00 - 53,30
Sexo segundo a Opinião dos Pais			
Masculino	25	41,67	28,40 - 55,00
Feminino	22	36,67	25,00 - 48,30
Indefinido	13	21,67	11,70 - 33,30
Como os Pais Identificam o Paciente			
Ele	25	41,67	28,30 - 53,30
Ela	22	36,67	25,00 - 50,00
Bebê	13	21,67	11,70 - 33,30
Nome atribuído pelos Pais			
Masculino	26	43,33	31,70 - 56,70
Feminino	22	36,67	25,00 - 50,00
Sem Registro	12	20,00	10,00 - 30,00

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Tabela 4. Análise do tempo (dias) para a primeira consulta de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, Belém-Pa, 2018.

	Amostra (n. 60)	IC 95%	Referência	p-valor^a
Mediana (p25%-p75%)	165 (30 - 1095)	60 - 425	28	0,001*
Média (\pm dp)	979 (\pm 1488)	614 - 1417		

a. Teste T de Student; *p-valor \leq 0,05; dp: desvio padrão.

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

Neste estudo foram investigadas as condutas terapêuticas realizadas no direcionamento dos casos de ADS, sendo possível observar que a maioria dos pacientes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos isoladamente (48,33%), seguido do tratamento combinado, cirúrgico e clínico (40%). Entre os procedimentos cirúrgicos realizados, os mais frequentes foram a genitoplastia (51,67%) e a gonadectomia (28,33%). Mesmo após os métodos terapêuticos, 76,67% (IC95%: 65,00 - 86,70) não receberam alta e permaneceram sendo acompanhados no centro de referência.

Após as etapas de diagnóstico e tratamento das ADS, os pacientes receberam sua definição de sexo, sendo observado que 31 (51,66%) dos pacientes

mantiveram o sexo presentes em seu registro civil, 2 (3%) mantiveram indefinição do sexo, 21 (33,33%) casos de sexo indefinido passaram a ser definido após o acompanhamento, 6 (10%) tiveram mudança na sua definição de sexo pelo registro civil (5 foram registrados como meninos, mas seu sexo definitivo foi menina; e 1 tinha seu sexo menina e passou a ser indefinido). No entanto essas mudanças não foram significativas ($p > 0,05$) quando comparados os dois momentos, antes e após a assistência do centro de referência (Tabela 5).

Tabela 5. Análise comparativa entre a definição dos sexos de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) no serviço de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, antes e após a assistência do Centro de Referência. Belém-Pa, 2018.

	Antes do CR	Após do CR	p-valor ^a
Sexo			
Feminino	16 (0.27)	34 (0.57)	0.068
Masculino	21 (0.35)	23 (0.38)	
Definido	23 (0.38)	3 (0.05)	

a. Teste Kappa. CR: Centro de Referência.

Fonte: Protocolo de Pesquisa.

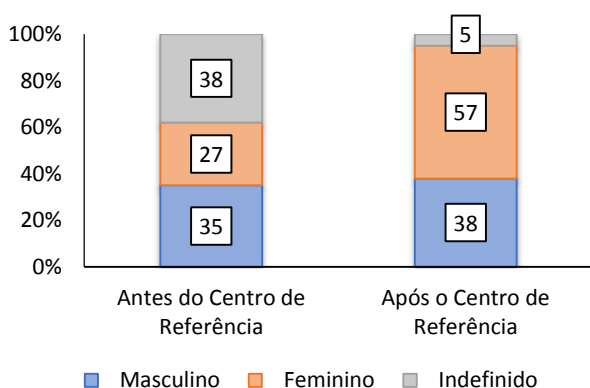


Figura 1. Comparação entre a definição do sexo de crianças com anomalias da diferenciação sexual (ADS) antes e após a investigação no centro de referência da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCM) entre 2006 e 2018, antes e após a assistência do Centro de Referência. Belém-Pa, 2018.

DISCUSSÃO

A anomalia da diferenciação sexual (ADS) que pode resultar em genitália ambígua, também chamada em estudos mais recentes de distúrbio da diferenciação sexual (DDS), desenvolve-se por distúrbios cromossômicos, distúrbios na produção ou na atividade de alguns hormônios e na diferenciação gonadal e defeitos embriogenéticos⁴. Escassos são os estudos epidemiológicos do perfil desses pacientes na região Norte do Brasil, o presente estudo buscou analisar os aspectos clínico-epidemiológicos desses pacientes que foram ou estão em acompanhamento na FSCMPA, a qual é referência em alto risco na área materno-infantil no estado do Pará.

Não há estimativas precisas sobre a incidência da genitália ambígua ao nascimento, mas estima-se que as anomalias genitais ocorrem em 1 em 4500 nascimentos de acordo com a prevalência global e por volta de 1 a cada 20 mil considerando a genitália ambígua isolada, em estudo do perfil epidemiológico na América do Sul^{10,11}. O presente

estudo investigou no período de 2006 a 2018, 300 prontuários, desses, 60 casos foram identificados com ADS com base nos critérios adotados na presente investigação, colaborando para a estimativa de uma frequência de 20% da doença. Quando comparada a outros estudos a frequência foi considerada alta, acredita-se que por haver “diversidade de critérios utilizados em estudos epidemiológicos para definir anormalidades genitais, ambiguidade genital e DDS dificulta a análise comparativa da prevalência desses defeitos em diferentes populações^{11,12}.”

Dos 60 casos investigados 38,33% dos pacientes não possuíam registro civil com identificação do sexo ao chegar ao centro de referência. Possibilitando investigação antes do registro final, dado esse fala a favor de que a informação aos genitores sobre a anomalia ocorreu em idade adequada. A investigação deve ocorrer no sentido de proporcionar a definição adequada do sexo da criança o mais precocemente possível, pois a identidade pode reduzir a ansiedade e angústia dos pais, já que existe a necessidade de inserir essa criança na sociedade⁸.

Em relação à procedência, foi visto no estudo que a maioria dos pacientes acompanhados no centro de referência são oriundos do interior do estado do Pará e de outros estados, como Amapá e Maranhão. A distância entre o domicílio do paciente e o local do serviço podem apontar para o atraso na acessibilidade ao centro de referência, pois 28 pacientes (46,66%) chegaram ao serviço com idade entre 1 a 20 anos.

Na avaliação do diagnóstico etiológico, o cariótipo 46 XX, apresentou como causa mais frequente de ADS a Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC), com 38,33%. Em 2015, Gazzaneo et al.¹³ através do estudo do perfil de pacientes com anormalidades geniturinárias, também verificou que a HAC foi o diagnóstico nosológico mais prevalente na amostra. Para o cariótipo 46XY, as causas mais frequentes encontradas estão incluídas no grupo dos distúrbios da determinação gonadal, além disso, quando faz-se a análise dos 60 casos, ele é o grupo mais prevalente. Gazzaneo et al., em 2015¹³, também mostrou que como grupo, os distúrbios da diferenciação gonadal foram os mais frequentes. Uma possível explicação é que o mesmo vem crescendo nos últimos anos com a inclusão dos quadros sindrômicos que associam disgenesia gonadal e outras anomalias congênitas⁹.

Na análise quanto ao estágio de Prader, a figura 1 mostra que para o cariótipo 46XX a maioria apresentou Prader entre 3 e 5, foi obtido resultado semelhante para o cariótipo 46XY. Andrade et al., em 2008¹², verificou na análise de 62 casos com DDS, que dentre os pacientes identificados como

femininos, a maioria obteve Prader 3 e nenhum obteve Prader 5, enquanto nos registrados como masculinos, a maioria obteve Prader 5 e nenhum foi classificado como Prader 1 ou 2.

A investigação de possíveis fatores de riscos associados à prevalência de ADS na população estudada, revelou que quatorze pacientes possuíam histórico de ADS na família e nove relataram ter feito uso de alguma medicação ao longo da gestação, como pílula do dia seguinte. Por isso, uma anamnese bem detalhada é sempre um bom começo para se chegar à etiologia de uma ambiguidade genital. Os pontos a seguir devem constar obrigatoriamente em toda história de uma criança com genitália ambígua: Ingestão materna de drogas potencialmente virilizantes (andrógenos, progesterona) ou feminizantes (ciproterona, progestágenos) em período crítico da embriogênese, ou seja, entre 8 e 12 semanas de gestação⁴. Além disso, verificar se há casos semelhantes na família ou se houve mortes inexplicadas por desidratação, pode sugerir a presença de casos com HAC.

A partir da pesquisa, a notícia sobre a AG da criança havia sido dada por um médico na sala de parto em 33 casos. Já em 18 casos a notícia foi dada pelo o médico, após alta da maternidade em idades variadas. Não foi possível inferir no estudo a especialidade do médico por falta de registro nos prontuários. Das crianças que foram diagnosticadas após alta da maternidade, ocorreu após apresentarem alguma complicação, devido à etiologia, como HAC ou doenças urogenitais. Ao identificar um recém-nascido com AG, a atuação do “primeiro médico” – pediatra, neonatologista ou outros profissionais – na abordagem da família é fundamental, já que sua palavra pode ser tomada como “verdade absoluta” e dificilmente ser desfeita, se não estiver correta. Ao informar com tranquilidade que não há como definir de imediato o sexo da criança, e que esta definição depende de investigação laboratorial minuciosa, ajuda a evitar algumas das “cicatrices” que o problema pode acarretar¹⁰.

O conhecimento do diagnóstico de AG e atribuição do sexo e nome da criança feito pelos pais, também foram meios de investigação do presente estudo, em que observou, que 55% das crianças receberam diagnóstico ainda na sala de parto, 68,33% comunicado pelo médico e, mesmo após o diagnóstico, 91,67% dos pacientes não foram investigados por outro tipo de assistência antes da consulta no centro de referência. Acredita-se que isso ocorra devido os mesmos, após o diagnóstico, já serem referenciados para a FSCMPA, por ser considerada um centro de referência na região norte do Brasil para o diagnóstico de crianças com ambiguidade genital. Considerando que o

diagnóstico de ADS é uma emergência médica e social, o ideal é que o registro do bebê seja feito após a definição, pela equipe assistente, por meio de testes laboratoriais, genéticos e aspecto da genitália, do sexo da criança¹⁴.

Um aspecto interessante foi que 55% das crianças receberam o diagnóstico ainda na sala de parto, mas somente 10 crianças (16,66%) tiveram a realização da primeira consulta no centro de referência até os 28 dias de nascido. Acredita-se, que um dos motivos seja a distância entre o domicílio da família e o serviço de referência. Em virtude de a Região Norte do Brasil, ter grande extensão territorial, grande parte da população tem limitações socioculturais e financeiras, aliado ao fato de escassez de serviços médicos, sobretudo especializados, e também pela própria desinformação do médico da sala de parto que se trata de uma condição emergencial. Além da burocracia, há um tempo de espera por vagas nesses grandes centros, evidenciado no presente estudo, em média, um tempo de espera de 979 dias (2 anos e 8 meses) para a primeira consulta. Por conseguinte, interferindo no acompanhamento no tempo correto. Por outro lado, observou-se que muitos chegaram ao serviço de referência durante a adolescência devido diagnóstico tardio. Em comparação com o estudo de Oliveira, em 2013¹⁵, os dados referentes às 30 crianças com AG, a idade das crianças na primeira consulta havia variado de 8 dias a 9 meses (média: 2,7 meses), diferindo do presente estudo. Acredita-se, que isso possa ter ocorrido pois o serviço fica localizado em uma região de fácil acesso, diferente da realidade da maioria dos casos investigados nessa pesquisa.

Quando investigado os exames solicitados para o diagnóstico das ADS, verificou-se que o cariótipo, a Ultrassonografia Pélvica (USG Pélvica) e as dosagens hormonais, foram os mais solicitados, em aproximadamente 100%, 81,67% e 70% dos casos, respectivamente. Na avaliação diagnóstica o exame de imagem mais importante é a USG, que, no entanto, depende do operador. No presente trabalho, cerca de 30% dos pacientes necessitaram de biópsia para elucidação dos casos, a mesma revelará a viabilidade e condição das gônadas, e está reservada para casos de DDS 46,XX não decorrente de HAC virilizante, o mesmo ajuda no diagnóstico diferencial entre o DDS 46,XX ovário-testicular e testicular e 46,XY ovário-testicular⁹.

Em relação as condutas terapêuticas foram observadas, que 29 (48,33%) dos pacientes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos isoladamente, e 24 pacientes (40%) receberam tratamento combinado, cirúrgico e clínico e 2 pacientes ainda não receberam tratamento. Em 2001, Damiani et al.⁴, descreve que uma vez escolhido o

sexo de criação, a correção cirúrgica virá a seguir, removendo-se todas as estruturas que não digam respeito ao sexo escolhido. Entre os procedimentos cirúrgicos realizados, os mais frequentes no estudo, foram a genitoplastia (51,67%) e a gonadectomia (28,33%).

Apesar da maioria dos casos avaliados serem de regiões do interior do Pará e de outros estados (53,33%), 46 pacientes (76,67%) ainda estão em acompanhamento no centro de referência. Andrade et al., em 2015¹³, avaliou a variável abandono de tratamento e observou na sua análise que a “distância entre o domicílio da família e o serviço no qual ocorreu o acompanhamento não interferiu no abandono do acompanhamento, e que as menores taxas de abandono foram observadas em pacientes com ambiguidade ou malformação genital”. Também foi observado no presente estudo, que cerca de 14 pacientes receberam alta, no entanto, não foi encontrado informações registradas nos prontuários em relação a encaminhamento para seguimento em outro serviço.

A análise observou que 31 dos pacientes (51,66%) mantiveram o sexo definido no seu registro civil, 21 (33,33%) casos de sexo indefinidos tornaram-se definidos após acompanhamento, 6 (10%) dos casos tiveram mudança na sua definição de sexo pelo registro civil e 2 (3%) mantiveram indefinição do sexo pois ainda estavam em processo de investigação para diagnóstico final, para assim determinar com mais segurança o sexo de criação.

CONCLUSÃO

O conjunto dos resultados permitiu conhecer o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos com ADS na FSCMPA, em que evidenciou-se alta frequência, a maioria dos pacientes eram de regiões do interior do Pará e de outros Estados, houve demora para o acesso à primeira consulta no centro de referência, em média de 2 anos e 8 meses, considerado superior ao recomendado e a maioria já apresentava diagnóstico etiológico durante a pesquisa. As informações reunidas fornecem subsídios para aprimoramento no atendimento em atenção à saúde desses pacientes, em especial em relação ao diagnóstico precoce o qual exige cuidadoso exame da genitália pois servirá como rastreio para iniciar ou não investigação para ADS, percebeu-se também a necessidade de registro adequado nos prontuários para analisar melhor o acompanhamento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Damiani D, Guerra-Júnior G. As novas definições e classificações dos estados intersexuais: o que o Consenso de Chicago contribui para o estado da arte? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(6): 1013-1017.
2. Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; 21(3): 351-65.
3. Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22(1):119-34.
4. Damiani D, Setian N, Kuperman H, Manna TD, Dichtchekian V. Genitália ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001; 45(1): 37-47.
5. Braga LHP., Silva IN, Tatsuo ES. Mobilização total do seio urogenital para tratamento da genitália ambígua em crianças com hiperplasia adrenal congênita. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(6): 908-915.
6. Souza MAR, Alves Junior PAG, Beserra ICR; Guimarães MM. Hiperplasia Adrenal Congênita 2015; 51(9): 316-325.
7. Santos MO. Relação entre o Crescimento e a Forma Clássica de Hiperplasia Adrenal Congênita Por Deficiência da Enzima 21-hidroxilase (CYP21A2) em Pacientes Atendidos no Ambulatório de Genética do Magalhães Neto. [Monografia]. Salvador (BA): Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, 2013.
8. Silva IN, Mota JAC, Tatsuo ES, Piçarro C, Valadares ER, Fernández ACC. Os dilemas da definição sexual: como proceder com a criança nascida com graves alterações genitais? *Rev. bioét (Impr.)* 2011; 19(1): 77-93.
9. Andrade JGR, Moraes SG, Maciel-Guerra AT, Guerra Junior G. Menino ou Menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo", ed. 2. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2010.
10. Hughes IA, Houk, C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child.* 2006; 91(7): 554-563.

11. Monlleó IL, Zanotti SV, Araújo BPB, Cavalcante JEF, Pereira PD, Barros PM, et al. Prevalence of genital abnormalities in neonates. *J. Pediatr.* 2012; 88(6): 489-495.
12. Andrade JG, Martins RR, Caldas D, Brasil, J, Meiriño AL, Jung MP. Clinical Profile of 62 cases of sexual differentiation disorders. *Rev Paul Pediatr.* 2008; 26(4): 321-328.
13. Gazzaneo IFP, Queiroz CMC, Goes LCV, Lessa VJC, Omena Filho RL. Perfil de pacientes com anormalidades geniturinárias atendidos em serviço de genética clínica no sistema único de saúde, São Paulo, *Rev Paul Pediatr.* 2016; 34(1): 91-98.
14. Fraser RTD, Lima IMS. O. Intersexualidade e direito à identidade: uma discussão sobre o assentamento civil de crianças intersexuadas. *J. Hum. Growth Dev.* 2012; 22(3): 348-366.
15. Oliveira MS. As circunstâncias do nascimento de crianças com genitália ambígua e suas repercussões familiares e sociais. [Dissertação]. São Paulo (SP): Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 2013.

ANEXO I

GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ
DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA
GERÊNCIA DE PESQUISA

CARTA DE ACEITE

Declaramos para os devidos fins, que o projeto de pesquisa intitulado "Perfil epidemiológico dos pacientes atendidos com anomalias da diferenciação sexual em serviço de referência na Região Norte do Brasil no período de 2006 à 2017", foi aceito por esta Instituição, para ser realizado no setor GIPE.

A coleta de dados será realizada através de análise de prontuários.

Informamos que o mesmo tem como pesquisadora responsável **Profª. Drª. Ana Cláudia Alves Damasceno** e como pesquisadoras assistentes **Joissilane Rodrigues da Silva** e **Raquel Cardoso da Silva** e que a coleta de dados será realizada pelas pesquisadoras assistentes, sendo desenvolvida no período de Agosto de 2018 a Fevereiro de 2019.

OBS: Este projeto necessita de aprovação do Comitê de Ética da Fundação Santa Casa para que seja iniciada a coleta de dados. (Conforme Resolução nº466/2012 Conselho Nacional de Saúde)

Belém, 30 de maio de 2018.



Paulo Eduardo Santos Avila
GERENTE DE PESQUISA/FSCMP

Dr. Paulo Eduardo Santos Avila
Gerente de Pesquisa/ FSCMP

*Esta carta tem validade de 6 (seis) meses para ser submetida ao CEP-FSCMP

MISSÃO da FSCMP: "Cuidar da saúde das pessoas gerando conhecimento".

Santa Casa - PA por (bbc2b96eaca1c82ce96973acd03dd2cf) em 30/05/2018 12:14:55

ANEXO II

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DO PARÁ -
FSCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS COM ANOMALIAS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NA REGIÃO NORTE DO BRASIL NO PERÍODO DE 2006 À 2017.

Pesquisador: ANA CLÁUDIA ALVES DAMASCENO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 03047618.9.3001.5171

Instituição Proponente: Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.191.539

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional, descritivo, baseado em análise de dados clínicos primários registrados em prontuários, de pacientes encaminhados ao serviço de referência em casos de ambiguidade sexual, problemas da diferenciação sexual, em Belém do Pará, Região norte do Brasil, Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, de janeiro de 2006 até dezembro de 2017.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL Analisar os aspectos clínico-epidemiológicos de anomalias da diferenciação sexual em pacientes atendidos em um hospital de referência no estado do Pará no período de 2006 a 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS Identificar a prevalência de pacientes admitidos com anomalias da diferenciação sexual (genitália ambígua); Identificar a procedência dos casos (capital do Estado, interior do Estado, outros Estados); Identificar a idade média dos pacientes por ocasião da admissão no serviço; Descrever os achados clínicos da genitália conforme classificação de Prader; Identificar o diagnóstico etiológico da causa da genitália ambígua; Descrever possíveis fatores associados com o quadro: consanguinidade dos pais, uso de determinadas medicações na gestação, sem fator identificado.

Endereço: Tv. Bernal do Couto, 1040

Bairro: Umarizal

CEP: 66.050-380

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)4009-2264

Fax: (91)4009-0328

E-mail: cep.fscmp@gmail.com

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DO PARÁ -
FSCMPA



Continuação do Parecer: 3.191.539

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O presente estudo implica em riscos para as participantes, os quais podem ter danos morais e éticos, em virtude de algumas informações requeridas no protocolo de pesquisa. A fim de impedir tal ocorrência os formulários serão identificados por números e não por nomes e os pesquisadores esclarecem que as informações relatadas no protocolo serão de uso exclusivamente científico. O risco deste estudo aos pesquisadores consiste em sofrerem ações judiciais por parte dos responsáveis pelos pacientes, devido algum tipo de constrangimento. Para evitar tal fato, não será identificado nenhum paciente por nome e nem seus dados cadastrais serão divulgados. Para a pesquisa tem-se o risco de não existirem sujeitos para a realização da mesma, seja por falta de informações suficientes no prontuário ou mesmo por perda de dados pelo serviço de referência. Os riscos referentes à comunidade científica são o desrespeito ao cumprimento das normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/2012) do Conselho Nacional de Saúde e Comissão de Ética do

Instituto de Ciências da Saúde. Portanto, o protocolo da pesquisa será realizado conforme as normas da resolução citada e após a aprovação do comitê de ética.

Benefícios: Os resultados desta pesquisa contribuirão para o conhecimento das anomalias da diferenciação sexual, da situação de como tem sido o atendimento inicial desses pacientes, o local de origem desses pacientes, o diagnóstico definitivo, e com isso auxiliar no estudo do perfil epidemiológico das anomalias da diferenciação sexual de pacientes atendidos na Fundação de Santa Casa do Pará, podendo desta forma, conhecer melhor os possíveis problemas encontrados. Os benefícios para os pesquisadores incluem a aprendizagem, expansão e aplicação de conhecimento nas áreas da epidemiologia sobre o assunto. Para a comunidade científica, o estudo poderá gerar novas publicações, estimular novas pesquisas que envolvam o tema abordado, enriquecendo os conhecimentos sobre o assunto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de temática relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos obrigatórios.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma pendência ou inadequação ética.

Endereço: Tv. Bernal do Couto, 1040
Bairro: Umarizal **CEP:** 66.050-380
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-2264 **Fax:** (91)4009-0328 **E-mail:** cep.fscmp@gmail.com

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DO PARÁ -
FSCMPA



Continuação do Parecer: 3.191.539

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado após reunião do colegiado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_tcc_anomalias_da_diferenciacao_sexual_finall.pdf	08/03/2019 11:48:11	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	termo_de_dispensa_do_TCLE.pdf	17/11/2018 23:51:01	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	tcud.pdf	27/09/2018 21:41:44	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	declaracao_de_isencao_de_onus.pdf	27/09/2018 21:39:27	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	carta_de_encaminhamento.pdf	27/09/2018 21:36:15	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	aceite_da_instituicao.jpeg	27/09/2018 21:35:26	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	termo_de_aceite_do_orientador.pdf	27/09/2018 21:30:29	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_comite_de_etica.pdf	27/09/2018 21:19:42	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Tv. Bernal do Couto, 1040
Bairro: Umarizal **CEP:** 66.050-380
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-2264 **Fax:** (91)4009-0328 **E-mail:** cep.fscmp@gmail.com

FUNDAÇÃO SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DO PARÁ -
FSCMPA



Continuação do Parecer: 3.191.539

BELEM, 12 de Março de 2019

Assinado por:
Gabriela Ribeiro Barros de Farias
(Coordenador(a))

Endereço: Tv. Bernal do Couto, 1040
Bairro: Umarizal **CEP:** 66.050-380
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)4009-2264 **Fax:** (91)4009-0328 **E-mail:** cep.fscmp@gmail.com

ANEXO III

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS COM ANOMALIAS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NA REGIÃO NORTE DO BRASIL NO PERÍODO DE 2006 À 2017.

Pesquisador: ANA CLÁUDIA ALVES DAMASCENO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03047618.9.0000.0018

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.139.495

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional descritivo retrospectivo, dos casos de pacientes com genitália ambígua encaminhados a um serviço de referência especializada na Região Norte do Brasil, localizado em Belém Pará na Fundação Santa Casa de Misericórdia, no período de janeiro de 2006 até dezembro de 2017; objetivando-se avaliar o perfil clínico-epidemiológico dos casos. Assim, nota-se a relevância da pesquisa e estudo dos fatores associados ao desenvolvimento da genitália ambígua, como a investigação dos fatores de risco, etiologia e incidência. Ademais, é importante também entender e relatar como tem sido a abordagem médica em relação ao diagnóstico e tratamento, e o impacto causado, da ambiguidade genital, na vida da criança e da família.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar os aspectos clínico-epidemiológicos de anomalias da diferenciação sexual em pacientes atendidos em um hospital de referência no estado do Pará no período de 2006 a 2017.

Objetivo Secundário: Identificar a prevalência de pacientes admitidos com anomalias da diferenciação sexual (genitália ambígua) Identificar a procedência dos casos (capital do Estado, interior do Estado, outros Estados) Identificar a idade média dos pacientes por ocasião da

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.

Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110

UF: PA **Município:** BELEM

Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

Continuação do Parecer: 3.139.495

admissão no serviço; Descrever os achados clínicos da genitália conforme classificação de Prader; Identificar o diagnóstico etiológico da causa da genitália ambígua; Descrever possíveis fatores associados com o quadro: consanguinidade dos pais, uso de determinadas medicações na gestação, sem fator identificado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos presente estudo implica em riscos para as participantes, os quais podem ter danos morais e éticos, em virtude de algumas informações requeridas no protocolo de pesquisa. A fim de impedir tal ocorrência os formulários serão identificados por números e não por nomes e os pesquisadores esclarecem que as informações relatadas no protocolo serão de uso exclusivamente científico. O risco deste estudo aos pesquisadores consiste em sofrerem ações judiciais por parte dos responsáveis pelos pacientes, devido algum tipo de constrangimento. Para evitar tal fato, não será identificado nenhum paciente por nome e nem seus dados cadastrais serão divulgados. Para a pesquisa tem-se o risco de não existirem sujeitos para a realização da mesma, seja por falta de informações suficientes no prontuário ou mesmo por perda de dados pelo serviço de referência. Os riscos referentes à comunidade científica são o desrespeito ao cumprimento das normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/2012) do Conselho Nacional de Saúde e Comissão de Ética do Instituto de Ciências da Saúde. Portanto, o protocolo da pesquisa será realizado conforme as normas da resolução citada e após a aprovação do comitê de ética.

Benefícios: Os resultados desta pesquisa contribuirão para o conhecimento das anomalias da diferenciação sexual, da situação de como tem sido o atendimento inicial desses pacientes, o local de origem desses pacientes, o diagnóstico definitivo, e com isso auxiliar no estudo do perfil epidemiológico das anomalias da diferenciação sexual de pacientes atendidos na Fundação de Santa Casa do Pará, podendo desta forma, conhecer melhor os possíveis problemas encontrados. Os benefícios para os pesquisadores incluem a aprendizagem, expansão e aplicação de conhecimento nas áreas da epidemiologia sobre o assunto. Para a comunidade científica, o estudo poderá gerar novas publicações, estimular novas pesquisas que envolvam o tema abordado, enriquecendo os conhecimentos sobre o assunto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo encaminhado dispõe de metodologia e critérios definidos conforme resolução 466/12 do CNS/MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

Continuação do Parecer: 3.139.495

Os termos apresentados contemplam os sugeridos pelo sistema CEP/CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto somos pela aprovação do protocolo. Este é nosso parecer, SMJ.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1155447.pdf	08/02/2019 09:34:50		Aceito
Outros	termo_de_dispensa_do_TCLE.pdf	17/11/2018 23:51:01	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_tcc_anomalias_da_diferenciacao_sexual.pdf	27/09/2018 22:12:29	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	tcud.pdf	27/09/2018 21:41:44	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	declaracao_de_isencao_de_onus.pdf	27/09/2018 21:39:27	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	carta_de_encaminhamento.pdf	27/09/2018 21:36:15	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	aceite_da_instituicao.jpeg	27/09/2018 21:35:26	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Outros	termo_de_aceite_do_orientador.pdf	27/09/2018 21:30:29	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso_do_pesquisador.pdf	27/09/2018 21:27:00	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_comite_de_etica.pdf	27/09/2018 21:19:42	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.PDF	27/09/2018 21:16:08	JOISSILANE RODRIGUES DA SILVA	Aceito

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 3.139.495

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 10 de Fevereiro de 2019

Assinado por:

**Wallace Raimundo Araujo dos Santos
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.

Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110

UF: PA **Município:** BELEM

Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br