

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
DISSERTAÇÃO | ARTIGO DE REVISÃO

Repercussão da Cirurgia Reconstructiva Precoce e/ou Tardia nas Diferenças do Desenvolvimento Sexual

Miguel Filipe Barros Lavrador

M

2023



Repercussão da Cirurgia Reconstructiva Precoce e/ou Tardia nas Diferenças do Desenvolvimento Sexual

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Miguel Filipe Barros Lavrador

Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira 228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: mfbblavrador@hotmail.com | up201706021@edu.up.pt

Orientador: Prof. Dr. José Alfredo Carvalho Cidade Rodrigues

Assistente Graduado Sénior em Centro Hospitalar e Universitário de Santo António EPE

Professor Associado Convidado, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Coorientadora: Prof. Doutora Ermelinda Ramalho Santos Silva

Assistente Hospitalar Graduada em Centro Hospitalar e Universitário de Santo António EPE

Professora Associada Convidada, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Junho, 2023

Miguel Larrador

(Miguel Filipe Barros Lavrador)

Assinado por: **JOSÉ ALFREDO CARVALHO CIDADE RODRIGUES**
Num. de Identificação: 02984506
Data: 2023.05.23 13:17:44+01'00'



(Prof. Dr. José Alfredo Carvalho Cidade Rodrigues)

Ermelinda S. S2

(Prof. Doutora Ermelinda Ramalho Santos Silva)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Cidade Rodrigues, por me guiar neste tema tão interessante e por ter permitido que este projeto fosse possível.

À minha co-orientadora, Prof. Doutora Ermelinda Silva, por ter aceitado com toda a prontidão em participar neste projeto.

Aos meus pais, Anabela e Joaquim, por acreditarem sempre muito mais em mim que eu próprio.

Aos meus amigos, pelas boas memórias que levo deste percurso e por terem tornados estes últimos anos verdadeiramente especiais.

RESUMO

Introdução e Objetivos: As diferenças do desenvolvimento sexual (DDS) são um grupo de anomalias congénitas que resultam de uma discordância entre os cromossomas sexuais, gónadas e/ou sexo anatómico. Antes, o género atribuído era definido com base no potencial de reprodução e na função sexual prevista. Era prática comum a realização de cirurgias urogenitais precoces e irreversíveis. Contudo, com o movimento intersexo, surgiram várias organizações que lutam para proteger o direito à autonomia corporal, integridade física e autodeterminação da identidade de género das pessoas com DDS, para que sejam respeitadas e celebradas como parte da diversidade humana.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo rever a literatura existente acerca das vantagens e desvantagens de cirurgia genital precoce e/ou tardia em indivíduos com Diferenças do Desenvolvimento Sexual abordando: os vários tipos de cirurgia aplicáveis; as consequências destas a longo prazo (na fertilidade, função sexual e qualidade de vida); problemas éticos relacionados com a cirurgia precoce; problemas de identidade de género (IG) que podem surgir nestes indivíduos e em que medida o momento da intervenção cirúrgica os podem condicionar.

Métodos: A maioria dos artigos apresentados na presente revisão sistemática foram selecionados através de uma pesquisa na base de dados PubMed. Os artigos que não resultaram da pesquisa original foram encontrados através de *back-search* de algumas das referências de artigos previamente selecionados. Após a seleção pelo título e *abstract* e aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 91 artigos.

Resultados e Discussão: A cirurgia precoce implica que o indivíduo, menor de idade, não seja capaz de dar o seu consentimento informado ou de ter um IG formada. O tratamento cirúrgico tem implicações diretas na função sexual, na fertilidade e na qualidade de vida. Por isso, o futuro adolescente/adulto deve possuir o maior número possível de escolhas, tendo em conta os interesses da criança, o seu bem-estar mental e físico, e as crenças e desejos da família.

Conclusão: A maioria dos resultados a longo prazo existentes referem-se a pessoas com DDS que realizaram cirurgia precoce. É necessário mais investigação com indivíduos que não realizaram cirurgia na infância, para compreender melhor as vantagens e desvantagens de se atrasar o momento da cirurgia. Medidas para aceitação social de corpos intersexo são urgentes.

Palavras-chave: “*Disorders of Sex Development*”; “*Outcome Assessment*”; “*Gender Identity*”; “*Urogenital Surgical Procedures*”; “*Reconstructive Surgical Procedures*”; “*Time Factors*”; “*Human Rights*”.

ABSTRACT

Introduction and Purpose of review: Differences in sexual development (DSD) are a group of congenital anomalies that result from a disagreement between sex chromosomes, gonads and/or anatomical sex. Previously, the assigned gender was defined based on reproductive potential and predicted sexual function. It was common practice to perform early and irreversible urogenital surgeries. However, with the intersex movement, several organizations have emerged that fight to protect the right to bodily autonomy, physical integrity, and self-determination of gender identity of people with DSD, so that they are respected and celebrated as part of human diversity.

This literature review aims to review the current literature on the advantages and disadvantages of early and/or late genital surgery in individuals with Differences in Sexual Development addressing: the various types of surgery applicable; the long-term consequences of these (on fertility, sexual function and quality of life); ethical problems related to early surgery; gender identity (GI) problems that may arise in these individuals and to what extent the timing of surgical intervention may condition them.

Methods: Most of the articles presented in this systematic review were selected through a search in the PubMed database. Articles that did not result from the original research were found through back-search of some of the references of previously selected articles. After selection by title and abstract and applied the inclusion and exclusion criteria, 91 articles were selected.

Results and Discussion: Early surgery implies that the minor is not able to give informed consent or to have a GI formed. Surgical treatment has direct implications for sexual function, fertility, and quality of life. Therefore, the future adolescent/adult should have as many choices as possible, considering the interests of the child, their mental and physical well-being, and the beliefs and desires of the family.

Conclusion: Most of the existing long-term outcomes are of people with DSD who have had early surgery. More research is needed with individuals who do not perform surgery in childhood, to better understand the advantages and disadvantages of delaying the time of surgery. Measures for social acceptance of intersex bodies are urgent.

Keywords: *"Disorders of Sex Development"; "Outcome Assessment"; "Gender Identity"; "Urogenital Surgical Procedures"; "Reconstructive Surgical Procedures"; "Time Factors"; "Human Rights".*

LISTA DE ABREVIATURAS

CTG – Criopreservação de tecido gonadal

CTE – Células-tronco espermatogoniais

CTT – Criopreservação de tecido testicular

DDS – Diferenças do desenvolvimento sexual

DG – Disforia de género

FSH – Hormona folículo-estimulante

HCS – Hiperplasia congénita da suprarrenal

IG – Identidade de género

ILGA – International Lesbian, Gay, Bisexual, Trans And Intersex Association

LH – Hormona luteinizante

MEDSI – Making Ethical Decisions about Surgical Interventions

QdV – Qualidade de vida

SIAC – Síndrome de Insensibilidade Androgénica Completa

SIAP – Síndrome de Insensibilidade Androgénica Parcial

ST – Síndrome de Turner

SK – Síndrome de Klinefelter

ÍNDICE

Agradecimentos i

Resumo.....ii

Abstractiii

Lista de Abreviaturas.....iv

Índicev

Lista de Tabelasvi

Lista de Figuras.....vii

Introdução e Objetivos..... 1

Métodos 5

Resultados 6

Discussão 22

Conclusão 26

Apêndices 28

Bibliografia 32

LISTA DE TABELAS

Tabela I. 4 grupos principais das DDS, com alguns diagnósticos selecionados.

Tabela II. Recomendações para a atribuição de género nas DDS, com base na incidência de disforia de género.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Pré-operatório e pós-operatório de uma utente com uma DDS 46, XY, após criação de neovagina a partir de cólon sigmoide e clitoroplastia, minimamente invasivas.

Figura 2. *Streak* gónada, visível por laparoscopia.

Figura 3. Restos müllerianos (útero e trompas de Falópio) e dois testículos, visíveis por laparoscopia.

Figura 4. Algoritmo MEDSI aplicado às DDS.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

As diferenças de desenvolvimento sexual (DDS) englobam um grupo heterogêneo de anomalias congénitas do aparelho urogenital e do sistema reprodutor que resultam de uma discordância entre os cromossomas sexuais, gónadas e/ou sexo anatómico^{1,2}. A incidência das DDS é de 1:4500-5500 nados vivos³. A maioria das pessoas com DDS (60%) identifica-se com o termo intersexo e considera que DDS é um termo patologizante⁴. Uma pessoa intersexo pode ser definida como uma pessoa com características genitais e reprodutoras que não se enquadram na definição binária de mulher ou homem.⁵

O sexo constitui uma característica atribuída à nascença de acordo com a aparência dos órgãos genitais externos, enquanto que o género consiste numa característica que engloba atitudes, sentimentos e comportamentos, associados à experiência e expressão do seu sexo biológico, traduzindo-se frequentemente em papéis de género masculino ou feminino. O termo identidade de género (IG) atribui-se à perceção intrínseca pessoal relativa ao seu género, podendo ser concordante com o sexo biológico ou não.⁵

Cada vez mais se tem vindo a abandonar a classificação binária de género, na qual só existem dois géneros, o masculino e o feminino. Há uma maior aceitação dos indivíduos não-binários, ou seja, os que não se identificam com a classificação de género binária masculino-feminino (género *queer*, género fluído, entre outros)⁵. A ideia de que existem mais do que dois géneros não é recente. Várias culturas reconhecem a existência de múltiplos géneros, como certos grupos indígenas norte-americanos que aceitam a existência três/quatro géneros ou povos polinésios onde existem os *Mahu*, um terceiro género de pessoas com genitais masculinos e com papel de género feminino⁶. Os corpos intersexo são um exemplo de como o sexo também deve ser visto como um espectro e não como uma entidade binária^{7,8}. O conceito de fluidez do sexo já foi algo aceite por várias culturas e está presente na mitologia grega com figuras como Hermaphroditus e Daphne, e na Índia onde temos o exemplo da figura Ardhanarishvara, figuras estas que permitiam a celebração e inclusão de corpos intersexo na sociedade^{7,8}.

As DDS podem ser classificadas em quatro grupos principais, com base no cariótipo e/ou fenótipo: 46, XX, 46, XY e DDS dos cromossomas sexuais, com uma categoria à parte para as síndromes anatómicas severas, como as anomalias cloacais, extrofia vesical, entre outros (Tabela 1)³.

A atribuição do gênero é feito com base no cariotipo (sexo genético), na anatomia dos genitais (sexo fenotípico), o potencial de reprodução e de relações sexuais (sexo funcional) e no meio cultural e social da família (sexo social)⁹.

A gestão de uma criança com genitália atípica ou ambígua é bastante complexa, visto que o desenvolvimento psicossocial é influenciado por múltiplos fatores incluindo fatores genético, exposição pré-natal a androgênios, fatores sociais e culturais, e a própria dinâmica familiar. Antes, o gênero atribuído era definido apenas com base no potencial de reprodução e na função sexual prevista. Por isso, era prática comum a realização de cirurgias urogenitais precoces e irreversíveis. Atualmente, já estão disponíveis alguns dados sobre o seguimento a longo prazo que auxiliam na gestão precoce apropriada. Existem várias controvérsias acerca da melhor abordagem aos indivíduos com DDS como a incerteza da identidade de gênero no adulto, o momento ideal da cirurgia e os resultados cirúrgicos¹.

As pessoas com DDS têm piores experiências com cuidados de saúde do que a população em geral, nomeadamente por falta de comunicação com o médico assistente e insatisfação com o tratamento e o cuidado recebido¹⁰.

A apresentação das DDS evidencia-se no período pré/neonatal e na adolescência.

O sexo cromossômico fetal pode ser aferido com DNA fetal livre (*cell free fetal DNA*), presente no sangue materno a partir da oitava semana de gestação. Já nesta fase, poderá existir uma discordância entre o sexo cromossômico e a aparência fenotípica dos genitais externos, em ecografia pré-natal. Nestes casos, a suspeita de uma DDS surge no período pré-natal e está indicado realizar uma ressonância magnética para observar outros órgãos comumente afetados nas DDS¹¹. Na suspeita de Hiperplasia Congénita da Suprarrenal (HCS), em que se prevê que o recém-nascido tenha uma clitoromegalia congénita, deve-se realizar terapia de substituição hormonal pré-natal com dexametasona, com o objetivo de prevenir ou pelo menos diminuir o grau de virilização e eliminar a necessidade de cirurgia¹².

No período neonatal, o diagnóstico tem por base a história clínica (incluindo a história familiar e materna) e o exame objetivo completo, com foco no exame genital (existência de simetria genital, presença de gónadas palpáveis e a sua simetria, a estrutura fálica, as pregas labioescrotais, orifício uretral externo, orifícios perineais anteriores) e outras malformações anatómicas e esqueléticas. Geralmente são necessários testes bioquímicos (como eletrólitos, glucose), hormonais (17-hidroxi-progesterona, testosterona, LH, FSH), imagiologia (genitografia, ecografia pélvica) e cariótipo com FISH. Os restantes exames auxiliares são pedidos consoante o contexto clínico¹³.

A apresentação da DDS pode ocorrer apenas na idade pubertária, o que faz com que o diagnóstico seja mais tardio. Este atraso no diagnóstico pode ter implicações na virilização, no tamanho da estrutura fállica, no tom de voz e até mesmo no desenvolvimento psicológico, devido a sentimentos de culpa e vergonha¹⁴. A maioria destes casos recorre aos cuidados de saúde por um atraso/ausência de puberdade ou por um desenvolvimento de caracteres sexuais secundários discordantes com o sexo atribuído à nascença. São exemplos os adolescentes que aparentam ter uma genitália masculina ao nascimento, cujo os testículos não se desenvolvem na adolescência ou que, por outro lado, têm desenvolvimento mamário e hematúria cíclica. Em contrapartida, podemos ter adolescentes com genitália feminina ao nascimento que não desenvolvem os caracteres sexuais secundários esperados, com ou sem amenorreia primária ou que notam o aparecimento de massas na zona inguinal (correspondentes a testículos). O diagnóstico também pode ser tardio em casos com genitália ambígua ao nascimento, mas que não são diagnosticados precocemente por falta de acompanhamento médico, mais comumente nos países em desenvolvimento.¹⁴

As recomendações de 2021 da *British Society for Paediatric Endocrinology* orientam para uma gestão holística e multidisciplinar, principalmente na infância e adolescência. Esta equipa deve, idealmente, envolver várias especialidades, nomeadamente: endocrinologia pediátrica, cirurgia pediátrica, pedopsiquiatria, enfermagem, serviços sociais, genética e ética médica¹⁵. O desenvolvimento de centros experientes com equipas multidisciplinares especializadas, tal como estudos com seguimento a longo prazo levam à oportunidade de proporcionar uma abordagem holística e baseada na evidência científica¹⁶.

A cirurgia tem um papel diagnóstico e terapêutico nas DDS. O papel da cirurgia pode ser dividido em 5 áreas principais: a gestão dos tecidos gonadais; genitoplastia feminizante; genitoplastia masculinizante; tratamento de estruturas müllerianas; tratamento de outras malformações¹⁶. Os principais objetivos da cirurgia são gerir adequadamente as anomalias genitais, reduzir o risco de neoplasia das células germinativas, evitar o desenvolvimento pubertal incongruente com a IG e facilitar a função sexual e a função reprodutora¹⁷

Na abordagem diagnóstica, a cirurgia intervém através da endoscopia (nas modalidades cistoscopia, genitoscopia, uretroscopia e/ou vaginoscopia) e laparoscopia. A endoscopia é usada no diagnóstico das DDS com o objetivo de complementar os achados ao exame objetivo nomeadamente do seio urogenital. A laparoscopia permite a inspeção direta da pélvis, com técnicas diagnósticas e terapêuticas. É frequentemente necessária quando as gónadas, pelo seu reduzido

tamanho e mobilidade, não são identificadas nos exames imagiológicos menos invasivos. Também auxilia biópsias, remoção ou a mobilização das gónadas¹⁸.

Na correção cirúrgica, as cirurgias mais comuns nas DDS são as cirurgias urogenitais reconstrutivas perineais (genitoplastia feminizante e genitoplastia masculinizante) e a abordagem cirúrgica das gónadas. As cirurgias reconstrutivas, classificam-se em: cirurgias feminizantes, como redução do clítoris e confecção dos grandes e pequenos lábios e as vaginoplastias; as genitoplastias masculinizantes como correção de hipospadias, orquidopexia e laparoscopia para tratamento dos resto müllerianos. As gonadectomias são efetuadas por cirurgia minimamente invasiva e têm indicação pelo risco acrescido de neoplasias (gonadoblastomas e disgerminomas) em gónadas disgénicas com material cromossómico Y¹³.

Desde a década dos anos 90 que existe o movimento intersexo. Várias organizações, muitas não governamentais, lutam para proteger o direito à autonomia corporal, integridade física e autodeterminação da IG das pessoas com DDS e que estas sejam respeitadas e celebradas como parte da diversidade humana. Na Europa, o maior exemplo é a *Organisation Intersex International Europe*. Outros exemplos importantes de organizações com o objetivo de defender pessoas com DDS são a *InterAct* (Estados Unidos da América), a *Interconnected UK* (Reino Unido) e a *International Lesbian, Gay, Bisexual, Trans And Intersex Association*, ILGA. Esta última defensora dos direitos LGBTQI+ em geral, e não específicos de pessoas intersexo. Em Portugal, ainda não existe nenhuma organização que tenha como foco principal as pessoas intersexo, mas existem a ILGA Portugal e a Ação Pela Identidade, que lutam pela igualdade e contra a discriminação das pessoas LGBTQI+ e das suas famílias em Portugal.

Estas organizações apelam à proibição de intervenções irreversíveis em crianças com DDS. Do seu ponto de vista, estas cirurgias impõem uma atribuição de género sem considerar a futura IG ou orientação sexual do indivíduo, com risco de trauma, perda de fertilidade, de sensibilidade e funcionalidade sexual. Estas organizações argumentam que intervenções medicamente desnecessárias vão contra direitos estabelecidos das crianças, como a integridade física e psicológica, bem como os direitos à identidade, à privacidade e à proteção contra a violência e tratamento degradante¹⁹.

Em Portugal, temos em vigor a Lei n.º 38/2018, de 07 de agosto “AUTODETERMINAÇÃO DA IDENTIDADE DE GÉNERO E EXPRESSÃO DE GÉNERO”, cujo Artigo nº5 refere que “Salvo em situações de comprovado risco para a sua saúde, os tratamentos e as intervenções cirúrgicas, farmacológicas ou de outra natureza que impliquem modificações ao nível do corpo e das características sexuais da pessoa menor intersexo não devem ser realizados até ao momento em que se manifeste a sua

identidade de género”²⁰. Portugal pertence a uma minoria de países que já tem regularizado/limitado em legislação esta prática de intervenções cirúrgicas²¹.

Tendo em conta o acima referido, o presente trabalho tem como objetivo rever a literatura existente acerca das vantagens e desvantagens de cirurgia genital precoce e/ou tardia em indivíduos com Diferenças do Desenvolvimento Sexual abordando: os vários tipos de cirurgia aplicáveis nas DDS e os seus objetivos; as consequências dessas mesmas cirurgias a longo prazo (quer em termos de fertilidade, de função sexual e de qualidade de vida); os problemas éticos relacionados com a realização de cirurgia genital em idade pediátrica; os problemas de identidade de género que podem surgir nestes indivíduos e em que medida o momento da intervenção cirúrgica os podem condicionar.

MÉTODOS

A maioria dos artigos apresentados na presente revisão sistemática foram selecionados através de uma pesquisa na bases de dados PubMed, usando os seguintes termos MeSH: Disorders of Sex Development; Outcome Assessment; Gender Identity; Urogenital Surgical Procedures; Reconstructive Surgical Procedures; Time Factors; Human Rights. Os artigos foram inicialmente selecionados com base no título e no *abstract*, seguindo-se uma leitura cuidadosa e completa que reduziu ainda mais os resultados. Foram incluídos apenas artigos redigidos em língua inglesa e publicados entre janeiro de 2010 e dezembro de 2022. Excecionalmente, foram incluídos artigos publicados previamente a 2010 devido à sua relevância para o tema. Os artigos que não resultaram da pesquisa original foram encontrados através de *back-search* de algumas das referências de artigos previamente selecionados. Foram excluídos casos clínicos. O software *Zotero* foi usado como auxiliar da *back-search* e para impedir a inclusão de artigos duplicados.

Inicialmente, foram selecionados 193 artigos, após uma pesquisa inicial da base de dados PubMed. Uma grande proporção destes artigos foi excluída após leitura do *abstract*, por não estarem de acordo com o tema e/ou o propósito desta revisão (N=105). Foram excluídos os casos clínicos (N=6). Também foram excluídos artigos aos quais não foi possível obter acesso (N=8) e artigos redigidos noutra língua, que não a inglesa (N=3). Foram também incluídos 25 artigos que se revelaram de especial importância no contexto desta revisão, encontrados principalmente através de *back-search* de algumas das referências dos artigos previamente selecionados. Após leitura íntegra dos restantes 96 artigos, 5 foram excluídos por não se enquadrarem os objetivos desta revisão. Assim, 91 publicações foram incluídas nesta revisão.

RESULTADOS

PRINCIPAIS TIPOS DE CIRURGIA APLICÁVEIS NAS DDS

Genitália Externa e Estrutura Fálica

Clitoroplastia

Atualmente, a redução do clitóris deve consistir na redução do seu comprimento (resseção parcial dos corpos cavernosos), com preservação microcirúrgica dos seus vasos e nervos (plexos neurovasculares dorsais) e glanduloplastia de redução^{12,22}. Como alternativa, pode-se dissociar os corpos cavernosos e transpor para o interior das pregas labioscrotais (direita e esquerda), preservando o seu comprimento, com os mesmos resultados estéticos. A vantagem desta segunda técnica é a possibilidade de vir a reutilizar os corpos cavernosos no caso de o futuro adulto ter uma IG masculina^{17,23}.

Um dos potenciais riscos da clitoroplastia é a diminuição da sensibilidade do clítoris²³.

Correção de Hipospadias

A realização da correção de hipospadias é feita por volta dos 1-2 anos²⁴. Em termos simples, é uma cirurgia que consiste em cinco passos principais: deslucamento do corpo peniano de forma a perceber o grau de curvatura peniana, ortoplastia (desencurvamento do corpo peniano), uretroplastia, glanduloplastia e prepucioplastia¹⁷.

Esta cirurgia está associada a morbidade significativa, especialmente se associada a uma DDS²⁵. As principais complicações são as fístulas uretrocutâneas, as estenoses uretrais, o uretrocelo e a persistência da curvatura peniana sendo a disfunção erétil mais tardia e a aparência peniana insatisfatória (principalmente com o comprimento)^{23,24,26}. Cerca de 20 a 30% dos casos de hipospadias proximais necessitam de uma reintervenção para correção de complicações da primeira cirurgia^{25,27}.

Genitália Externa

Apesar de maioritariamente estéticas, o impacto psicológico e a possibilidade de estigma pela aparência genital é um fator relevante para muitas famílias. Podem ser classificadas em genitoplastias masculinizantes (reconstrução escrotal, transposição penoescrotal) e feminizantes (reconstrução dos grandes e pequenos lábios e do prepúcio do clitóris a partir das pregas labioscrotais).^{9,23}.

Cavidade vaginal

A vagina resulta de dois tecidos embrionários: dos ductos müllerianos (dois terços superiores) e da ectoderme (terço inferior)²³.

Nos casos de HCS e nas DDS 45X/46XY, o canal vaginal pode confluir na parede posterior da uretra, originando o seio urogenital. Assim, a vaginoplastia é realizada de forma a conectar os dois terços superiores da vagina ao períneo anterior e separá-la da uretra efetuando a descida do seio urogenital (mobilização do seio urogenital total ou parcial)^{9,23}.

Na ausência de cavidade vaginal pode-se construir uma neovagina a partir de estruturas intestinais (cólon, ileon) (Fig. 1), peritoneu, mucosa bucal ou pele, associada a um programa de dilatação progressiva subsequente^{17,23}.

Gónadas

A abordagem cirúrgica das gonadas depende do género atribuído. A gonadectomia está indicada nos casos em que o género atribuído é discordante do sexo gonadal (mais frequentemente nos casos de Síndrome de Insensibilidade Androgénica Parcial (SIAP), 45X/46XY e ovotesticulares)²⁸, ou nos casos em que há um risco acrescido de tumor gonadal (especialmente em gónadas displásicas com presença de material Y)^{17,23,29}. O risco de malignidade parece aumentar com a idade, podendo atrasar-se a gonadectomia até à adolescência²⁹. Apesar de a remoção destas gonadas prevenir a formação tumoral, estas podem ter função hormonal capaz de induzir uma puberdade espontânea, sem necessidade de terapia hormonal, e função reprodutora¹³, pelo que a sua excisão deverá ser no fim da puberdade.

No caso de não ser realizada gonadectomia e existir um risco aumentado de malignidade, deve haver uma vigilância periódica. Weidler *et al.* (2019) recomendam um estudo imagiológico inicial (ecografia e ressonância magnética) para localizar a posição das gónadas e analisar as suas características morfológicas. O seguimento deve ser anual, com vigilância imagiológica. Os valores séricos de marcadores neoplásicos não são tão fiáveis em determinar o risco de malignidade²⁹.

Existe pouca informação sobre o impacto a longo prazo da gonadectomia profilática e da terapia de substituição hormonal, que a maioria tem de fazer durante a puberdade. Não existem artigos até à data a comparar com indivíduos que não realizaram gonadectomia precoce³⁰.

Em relação aos testículos disgénicos, podem ser necessário orquidopexia¹⁷. Em alternativa, pode-se optar por vigilância com consultas regulares, ecografias pélvicas ou biópsias, já que o risco de gonadoblastomas é baixo em idades pré-pubertárias. Quanto às *streak* gónadas (Fig. 2) com

cromossoma Y, devem ser retiradas com cirurgia minimamente invasiva, aquando o diagnóstico por biópsia^{23,26}.

Estruturas Müllerianas

Na maioria dos casos, os remanescentes müllerianos (Fig. 3) são assintomáticos e raramente malignizam. Só devem ser removidos em pessoas com IG masculina e que têm sintomas como *dribbling* urinário, disúria e infeções do trato urinário recorrentes, hematúria cíclica, entre outros. A abordagem cirúrgica é laparoscópica^{9,17,23}.

Tecido Mamário

Na IG masculina, a ginecomastia, mais prevalente em homens com Síndrome de Klinefelter (SK) ou SIAP, pode ser tratada por mastectomia bilateral²⁶. Se IG feminina, pode ser realizada mamoplastia de aumento¹⁷. Estas cirurgias costumam ser realizadas durante ou após a puberdade²³.

RECOMENDAÇÕES CIRÚRGICAS NAS FORMAS MAIS FREQUENTES DE DDS

Hiperplasia Congénita da Suprarrenal

Na maioria dos casos de HCS 46XX, é atribuído o género feminino. A atribuição do género é mais complexa nos recém-nascidos com uma genitália muito virilizada. A grande maioria destas crianças, quer tenham sido atribuído o género feminino ou masculino (nos casos mais severos) não têm disforia de género (DG) mais tarde²³.

No caso de ser atribuído o género feminino, podem ser realizadas clitoroplastia para redução do tamanho do clitóris, com ou sem vaginoplastia. Se o tubérculo genital tiver menos de 2cm, está recomendado não realizar cirurgia. É importante que o canal vaginal esteja conectado ao períneo, antes da menarca²³.

A cirurgia tardia está associada a maior taxa de complicações, como hemorragia, infeção devido a pior qualidade e vascularização dos tecidos³¹. Para além disso, poucos cirurgiões têm experiência com cirurgias feminizantes tardias.

Por outro lado, cirurgia tardia permite um melhor acompanhamento e permite que o indivíduo participe na tomada de decisões e evita uma segunda cirurgia para correção de complicações como estenoses do introito vaginal e subsequente programa de dilatação do canal vaginal³². Não existe evidência que genitoplastia precoce tenha benefícios a nível de identidade de género e integração social³¹.

Em vários estudos retrospectivos, a maioria das mulheres com HCS que participaram defendem a cirurgia precoce^{31,33,34}. Aquelas que foram submetidas a genitoplastia precoce têm uma maior satisfação com o seu processo médico, do que aquelas que não fizeram cirurgia na infância^{31,35}.

5- α -redutase tipo 2 e déficit da 17- β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3

Estes indivíduos apresentam-se com fenótipo feminino à nascença, mas sofrem virilização na altura da puberdade.

Se for atribuído o género feminino, a criação ou dilatação do canal vaginal deve ser feita por volta do início da puberdade. Está recomendado a mulher fazer dilatações vaginais antes de iniciar relações sexuais. Relativamente aos testículos, a gonadectomia pode ser feita apenas quando a IG feminina estiver completamente estabelecida. Até lá pode-se frenar a puberdade para evitar virilização²³.

Se for atribuído o género masculino, deve-se fazer estimulação hormonal precoce com testosterona ou dihidrotestosterona para aumentar o tubérculo genital²³.

Síndrome de Insensibilidade Androgénica Parcial

Geralmente, é-lhes atribuído o género masculino, exceto nos casos em que a insensibilidade androgénica é quase completa. A incidência de DG é maior nas raparigas com SIAP (20%), do que nos rapazes (7%)²³.

Se for atribuído o género masculino, procede-se à estimulação com androgénios, reparação cirúrgica da hipospádia e orquidopexia se escroto vazio. Nestes homens é frequente existir ginecomastia, que pode ser resolvida com cirurgia de redução mamária²³.

Se for atribuído o género feminino, pode-se fazer vaginoplastia e clitoroplastia. Há quem realize gonadectomia, já que as gónadas são discordantes com o género atribuído e devido ao risco acrescido de tumores gonadais^{9,23}.

Síndrome de Insensibilidade Androgénica Completa (SIAC)

A grande maioria apresenta-se com fenótipo feminino e/ou hérnias inguinais. Se as gonadas não forem retiradas, a testosterona produzida na puberdade é convertida em estrogénio por processos de aromatização, e por isso não é necessário tratamento hormonal na puberdade. A gonadectomia pode ser considerada pelo risco tumoral, no fim da puberdade^{9,23}.

Quanto ao canal vaginal, este pode ser aumentado por cirurgia ou por dilatação gradual, que atualmente é o tratamento de primeira linha em vários centros. As principais dificuldades da dilatação são aprendizagem da técnica correta e o impacto psicológico que pode ter numa mulher que ainda não aceitou emocionalmente a sua DDS. Muitas consideram que a dilatação manual é mais traumatizante que cirurgia^{23,36}.

DSD 46, XY com Síndromes Anatômicas severas

São exemplos recém-nascidos com extrofia cloacal, afalia e micropénis severo. Historicamente, a maioria realizava cirurgia feminizante precoce. Contudo, uma parte significativa tinha DG mais tarde. Atualmente, atribui-se o género masculino na maioria dos casos, com reconstrução do trato urinário e osteotomia pélvica precoce. Já a faloplastia deve ser feita na puberdade²³.

DSD com mosaicismo (disgenesia gonadal)

Geralmente, atribui-se o género masculino nos casos com material genético Y e o género feminino nos restantes. Independentemente do género atribuído, o outcome cirúrgico não costuma ser favorável. Existe uma menor aceitação da IG feminina nestes indivíduos²³.

Se for atribuído o género feminino, deve-se evitar cirurgias irreversíveis até a IG estar estabelecida. Depois, vão precisar das mesmas cirurgias feminizantes que as raparigas com HCS. As estruturas müllerianas são mais rígidas e estreitas e a pequena pélvis mais estreita e por isso a vaginoplastia costuma ter piores resultados que nas raparigas com HCS. Geralmente necessitam de dilatações vaginais depois da cirurgia²³.

Se for atribuído o género masculino, deve-se fazer estimulação com androgénios seguida de cirurgia para correção da hipospadia²³.

As gónadas disgénicas devem ser excisadas já que não são funcionais e têm risco acrescido de degenerar²³.

DDS Ovotesticulares

A atribuição de género torna-se mais complexa neste grupo, pela presença de estruturas femininas e masculinas. Aparentemente, aqueles em que é atribuído género masculino apresentam uma maior satisfação com o seu género e vida sexual. Infertilidade é comum em ambos os casos, apesar de existirem relatos de gravidez espontânea²³.

FERTILIDADE

A fertilidade pode ser afetada por alterações do desenvolvimento gonadal e hormonal, alterações anatómicas ou por iatrogenia (por exemplo, por gonadectomias)^{37,38}.

Existe bastante informação e protocolos para a preservação de fertilidade em crianças que vão ser submetidas a tratamentos gonadotóxicos por doenças oncológicas e em que não é possível recolher espermatozoides/oócitos. Estas células são depois usadas para produzir gâmetas a ser usados em técnicas de procriação medicamente assistida ou retransplantados no indivíduo. A criopreservação de tecido testicular (CTT) continua a ser uma técnica experimental^{28,39}.

A aplicação destas técnicas nas DDS não é linear, devido ao risco de tumores gonadais (e a subsequente necessidade de gonadectomia), gónadas incongruentes com a IG, possibilidade de transmissão aos descendentes, perda precoce de gâmetas e ausência de estruturas müllerianas³⁹. Para além disso, não existe informação suficiente para prever quais serão os doentes que terão células germinativas e se estas terão capacidade reprodutiva⁴⁰.

A maioria da população com DDS tem células germinativas (50-68%), principalmente em idades precoces^{29,40,41}. Assim, adiar a gonadectomia até uma idade em que a pessoa seja capaz de participar na tomada de decisões pode levar a uma menor probabilidade de existirem células germinativas a preservar, para além de poder a criança por em risco de vir a ter um tumor gonadal. Por outro lado, não há evidência de que as células germinativas são melhor qualidade e associadas a melhores resultados na preservação de fertilidade, se criopreservadas em idades mais precoces^{40,41}.

É importante que a equipa médica seja capaz de informar a família sobre o potencial de fertilidade e técnicas de preservação de fertilidade disponíveis, aplicáveis ao caso específico. Só uma minoria dos especialistas em DDS têm protocolos de fertilidade para DDS⁴².

Num artigo de Słowikowska-Hilczner *et al.* (2017), feito a partir da base de dados “*dsd-LIFE study*”, que conta com dados de 1014 pessoas com DDS, apenas 14% tinha pelo menos um filho biológico. Um terço afirma não ter recebido informação sobre o seu potencial de fertilidade por um profissional de saúde e 17% mostrou-se insatisfeita com a quantidade e qualidade da informação que recebeu⁴³.

Fertilidade em indivíduos com potencial para fertilidade feminina

Nas mulheres com HCS, a infertilidade resulta de amenorreia primária, irregularidades menstruais, espessamento do muco cervical e de outros fatores anatómicos³⁹. O tratamento com

glucocorticóides ajuda a normalizar o eixo hipotálamo-hipófise-ovário e permite a ovulação. Com isto, os casos com pior controlo e adesão terapêutica têm taxas inferiores de fertilidade³⁷.

70-90% das mulheres com síndrome de Turner (ST) têm falência ovárica prematura, com início pré-pubertal. 2-5% têm uma gravidez espontânea, com um maior risco de alterações fetais e abortos espontâneos⁴³. Para além disso, até 50% das gravidezes complicam com pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intrauterino e prematuridade^{37,44}.

Nas crianças com DDS ovotesticulares com estruturas müllerianas em que se pretenda potencial de fertilidade feminino, está recomendado a excisão do material testicular para diminuir os níveis de testosterona e aumentar a probabilidade de ovulação, e consequentemente de gravidez⁴⁴.

Na presença de folículos com oócitos, é possível realizar-se estimulação ovárica com criopreservação dos oócitos. Menarca espontânea, níveis de hormona anti-mülleriana e FSH são preditores da presença de folículos, mas não da funcionalidade dos oócitos³⁹.

A criopreservação de tecido ovárico é a única técnica disponível para raparigas pré-pubertárias³⁷. O tecido é obtido por ovariectomia parcial ou total. Depois, é reimplantado na parede abdominal, na parede pélvica lateral ou na região medular ovárica e é estimulado com gonadotrofinas. Esta técnica tem como vantagens a recuperação da função endocrinológica do ovário e permitir uma conceção natural. A taxa de natalidade com criopreservação de tecido ovárico é entre 25-35%³⁷. Nas mulheres com ST, como os folículos são muitas vezes anormais, é pouco provável que a re-introdução do tecido ovárico seja eficaz na restauração da fertilidade³⁹.

Estas técnicas não estão recomendadas nas mulheres com disgenesia gonadal mista ou completa 46,XY³⁷, nem nas mulheres 46,XY com alterações na função dos androgénios (como SIAC) no caso de não possuírem gâmetas viáveis e/ou estruturas müllerianas³⁹. De notar que existem relatos de pessoas com disgenesia gonadal completa com gravidez espontânea carregada a termo⁴⁵.

Fertilidade em indivíduos com potencial para fertilidade masculina

Nas DDS 46, XY, a infertilidade é causada pela exposição dos testículos a temperaturas elevadas e por mutações nas células-tronco espermatogoniais (CTE)⁴⁶.

A SK é caracterizada por um hipogonadismo e a infertilidade devida a uma perda progressiva de CTEs, com início pré-natal, e a fibrose testicular^{38,39}. Em alguns casos, existe preservação residual e focal de espermatogénese nos testículos de homens SK e em 8% dos casos existem espermatozoides no esperma^{38,43}.

No caso das pessoas com SIAC, apesar da presença de gónadas intra-abdominais, têm um risco de tumores gonadais relativamente baixo em idades pré-pubertárias. A presença de CTEs em alguns indivíduos possibilita a preservação da fertilidade através da criopreservação destas células. Está recomendado adiar a gonadectomia até à idade pubertária de forma a induzir puberdade espontânea. Nos casos de SIAC, apesar de a maioria ter uma IG feminina, elas não têm potencial de fertilidade feminino devido à ausência de ovários e estruturas müllerianas⁴⁴.

No caso de homens com azoospermia, pode-se fazer extração de espermatozoides testiculares e posteriormente injeção intracitoplasmática de espermatozoides, ou seja, injeta-se um espermatozoide diretamente no oócito. Estas técnicas já mostraram resultados positivos em indivíduos com SK, disgenesia gonadal mista, DDS ovotesticulares, défice da 5- α -redutase tipo 2 e défice da 17- β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3^{40,47}.

A criopreservação de esperma pode ser usada para preservação da fertilidade nestes casos. Na criança que ainda não produz esperma ou em homens com azoospermia, a única opção de preservação da fertilidade, até à data, é a CTT imaturo com CTEs. Foi demonstrado *in vitro* e em estudos animais que as CTEs são capazes de proliferar e iniciar diferenciação mesmo depois de criopreservadas⁴⁶.

Por outro lado, a colheita das CTEs é um processo invasivo e com técnicas pouco desenvolvidas e poucos resultados, até à data³⁸.

FUNÇÃO SEXUAL

Função sexual é importante para a qualidade de vida e para a saúde. A *World Health Organization* define saúde sexual como um “estado de bem-estar físico, mental e social em relação com a sexualidade”⁴⁸.

Vida sexual em pessoas com IG feminina

As cirurgia feminizantes têm como objetivo mimetizar o fenótipo feminino e permitir no futuro relações sexuais vaginais penetrativas, apesar de poderem comprometer a sensibilidade erótica da área genital e do clitóris, dispareunia ou outros problemas com a penetração⁴⁹. Estas cirurgias poderão causar um impacto psicológico negativo, pois a medicalização e a sugestão do cirurgião de operar pode baixar a autoimagem e gerar ideias de que o seu corpo não é “normal” ou apto para ter relações sexuais⁵⁰.

Mulheres e adolescentes com DDS tendem a ter a primeira relação romântica e sexual mais tardiamente, devido a uma baixa autoestima corporal, sentimentos de vergonha e medo, e a

dúvidas sobre a sua competência sexual. Isto resulta também num menor interesse e atividade sexual^{50,51}.

As mulheres com HCS, quer tenham sido intervencionadas ou não, apresentam uma menor frequência de relações sexuais e uma maior insatisfação com o seu corpo. O impacto na vida sexual parece ser maior nos casos de virilização mais severa³⁴. As mulheres com HCS têm uma maior prevalência de dispareunia e outras dores pélvicas, autoestima mais baixa, sentem-se menos femininas e sensuais, com menos excitação e lubrificação, maior ansiedade associada a relações amorosas e sexuais, que as mulheres sem DDS⁴⁹. Quanto maior o calibre vaginal, melhores os resultados e satisfação com a vida sexual^{52,53}. Apesar do impacto negativo que a cirurgia feminizante pode ter na vida sexual, a maioria das mulheres com HCS recomendam a cirurgia feminizante e consideram que deve ser feita precocemente^{49,50}.

A maioria das mulheres com SIAC apresenta dificuldades sexuais relacionadas com a penetração sexual⁵⁴. Grande parte tem a auto-perceção de ter um canal vaginal demasiado curto e inapto para penetração vaginal. No entanto, no estudo de Sandberg *et al.* (2018), apenas 35% é que foram classificadas com hipoplasia vaginal após examinação genital⁵⁵. Existem vários fatores que prejudicam a vida sexual das mulheres com SIAC, para além da hipoplasia vaginal, tais como a perceção do próprio sobre os seus genitais, o medo e receio de estigmatização⁵⁴.

Uma das cirurgias feminizantes mais comum nas DDS são as clitoroplastias. O grau de clitoromegalia pode ser difícil de classificar à nascença, já que os genitais estão sobre a influência de androgénios suprarrenais e de estrogénios maternos. O tratamento hormonal com altas doses de glucocorticóides e mineralocorticóides diminuem parcialmente o tamanho do clitóris e à medida que a criança vai crescendo, o tamanho relativo do clitóris também vai diminuindo⁵⁶.

A clitoromegalia tem efeitos negativos na vida sexual e romântica, mas não só. Por exemplo, Szymanski *et al.* (2022) relataram que 8% não participa em desportos em grupo e não realiza papanicolaus regulares por causa do tamanho do seu clitóris⁵³.

Engberg *et al.* (2022) avaliaram a sensibilidade ao toque do clitóris de 36 mulheres com disgenesia gonadal ou com SIAC, em que a maioria não realizou qualquer tipo de cirurgia. Não foram encontradas diferenças quando comparadas ao grupo controlo. Com isto, a diminuição da sensibilidade descrita nas mulheres que foram submetidas a clitoroplastias é provavelmente uma sequela direta da cirurgia, e não pela DDS em si, apesar das alterações anatómicas e hormonais⁵⁷. Esta hipótese é apoiada por Nordenström *et al.* (2010), em que se concluiu que a clitoroplastia estava associada a uma menor sensibilidade clitoriana. A ressecção parcial com preservação do feixe neurovascular foi a técnica com melhores resultados⁵⁸. Trachta *et al.* (2022), estipulam que a

clitoroplastia é, provavelmente, responsável pela maior incidência de anorgasmia nas mulheres com HCS⁴⁹.

Mulheres com hipoplasia do canal vaginal não tratadas cirurgicamente podem ser capazes de ter relações sexuais penetrativas, sem dispareunia nem outros sintomas. Assim, antes de se proceder a dilatações vaginais ou a vaginoplastias, deve ser averiguado se estas mulheres estão satisfeitas com a sua sexualidade e não fazer a decisão terapêutica com base apenas nos achados do exame objetivo³⁶.

Vida sexual em pessoas com IG masculina

O principal fator de descontentamento nos homens com DDS é o comprimento peniano, principalmente nos homens com SIAP e disgenesia gonadal parcial. Os procedimentos usados para reduzir a curvatura peniana são a cirurgia de Nesbit e o desencurvamento peniano com/sem enxerto. Outra alternativa é a faloplastia total, já realizada com frequência em homens trans e em pessoas com lesões penianas graves²⁶. Apesar destas queixas, a maioria dos parceiros sexuais destes homens não se mostram descontentes com o comprimento do pénis⁵⁹.

Relativamente às hipospadias, os fatores com mais impacto na qualidade de vida sexual são o número de cirurgias necessárias para a reconstrução (associado com a gravidade da hipospadia) e a grau de satisfação com o aspeto e função do pénis. As hipospadias proximais estão associadas a piores resultados estéticos e funcionais e a maior incidência de disfunção erétil e ejaculatória após cirurgia^{59,60}. Estas disfunções sexuais aparentam ser mais comuns em homens com SK e SIAP²⁶. Uma minoria dos homens que realizaram cirurgia por causa de hipospadias, mostram também diminuição da sensibilidade da glândula e dor. Esta alteração sensitiva pode ser causada pela falta de prepúcio, já que também se verifica em alguns homens circuncidados⁵⁹.

A maioria das pessoas que realizaram cirurgia de correção de hipospadias considera a realização de cirurgia precoce benéfica. Já os indivíduos que realizaram gonadectomia, grande parte está insatisfeita com a aparência do seu escroto⁵⁹.

No estudo de Grift *et al.* (2022), a satisfação com a vida sexual em homens com DSD foi maior nos indivíduos que realizaram cirurgia urogenital. Por outro lado, estes homens também relataram uma maior incidência de disfunção erétil e ejaculação precoce. Estas complicações podem não ser consequências diretas da cirurgia, mas devidas ao facto de que os homens intervencionados eram os que possuíam um maior grau de ambiguidade genital²⁶.

Keays *et al.* (2016) compararam os *outcomes* em crianças com hipospadias não corrigidas com crianças que fizeram cirurgia precoce de correção. A satisfação com a aparência foi

significativamente maior naqueles que realizaram cirurgia (93%) do que aqueles que não realizaram (67%)⁶¹.

DISFORIA DE GÉNERO

Disforia de género é o sofrimento e a angústia causada por uma incongruência entre o género atribuído e o expressado, durante pelo menos 6 meses⁶². A incidência de disforia em indivíduos com genitália ambígua é superior à população em geral. A percentagem de mudança de género nas DDS ronda os 5%, a maioria antes da puberdade. Esta percentagem é bastante superior à da população em geral (0.2-0.7%)⁶³. A incongruência de género não implica a existência de DG. Estima-se que 2-10% dos rapazes e 5-10% das raparigas têm comportamentos não adequados aos seus papeis de género⁶⁴. Contudo, a prevalência de DG é de apenas 0.0005-0.014% em adultos com sexo masculino atribuído à nascença e 0.002-0.003% em adultos com sexo feminino atribuído à nascença⁶².

A adolescência é um momento de formação e consolidação da sua identidade. Garantir que a IG é estável e persistente ao longo do tempo é um elemento importante na gestão das crianças e adolescentes com DDS⁶⁴. Alguns indivíduos têm uma IG discordante do sexo atribuído à nascença, podendo ser o género oposto ou não. Esta incongruência de género pode levar a mudança de género, com ou sem tratamentos médicos e cirúrgicos.

Existem vários fatores que influenciam o género: genéticos, hormonais e psicossociais. Temos como exemplo, a exposição pré-natal a androgénios que está associada a um papel de género masculino. Fatores que poderão influenciar o risco de DG são o diagnóstico específico de DDS, a fertilidade expectada, a necessidade de cirurgia, a aparência genital e fatores familiares, sociais e culturais⁶⁴.

Um conjunto de recomendações para a atribuição de género para diferentes tipos de DDS está presente na Tabela 2.

DDS Cromossomais

Como a SK e ST não estão associadas a ambiguidade genital, existe pouca informação acerca dos outcome psicossociais sobre estes indivíduos⁶⁵.

Relativamente aos indivíduos com SK, a incidência de DG parece estar associada a traços de autismo⁴⁵. Teoriza-se que o pensamento rígido, típico do autismo, pode causar mal-estar e angústia relacionada com a IG. Estes homens também apresentam uma maior não-conformidade

de género e um comportamento menos masculino quando comparados a outros homens sem DDS⁶⁵.

HCS

Em relação à HCS, 88% tem uma IG feminina e existe uma maior incidência de DG quando o género atribuído é o masculino^{63,66}. Mesmo quando género feminino é aceite, estas raparigas costumam ter comportamentos mais masculinos na infância^{67,68}. Seneviratne *et al.* (2019) concluíram que a principal determinante na IG era a exposição pré-natal a androgénios em excesso, e não o ambiente sociocultural ou o tratamento pós-natal, como os tratamentos cirúrgicos⁶⁸.

Nos casos em que o diagnóstico é mais tardio e/ou com virilização muito acentuada (Prader 5), deve ser considerada a atribuição do género masculino, especialmente se houver apoio por parte dos pais⁴⁵.

SIAC e SIAP

Já nas pessoas com SIAC, a grande maioria tem um diagnóstico tardio, porque possuem uma genitália tipicamente feminina à nascença. A incidência de casos que mudaram de género e com DG parece ser inferior a 1%^{63,66}.

Relativamente aos casos de SIAP, a incongruência de género parece ser maior quando é atribuído o género feminino, em comparação com o masculino. Contudo, ainda não existe evidência que permita concluir que género está mais associado a DG. A maioria acaba por ter IG congruente ao atribuído à nascença⁴⁵.

5- α -redutase tipo 2 e défice da 17- β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3

A mudança de género quando atribuído o género feminino relatada nos casos de deficiências na síntese de testosterona é de 56%-63%, bastante superior ao encontrado noutros tipos de DDS. No entanto, a incidência de DG é apenas de 2-3%^{45,63,69}.

A exposição a androgénios pré-natal e pós-natal (durante a puberdade) parece ter um papel importante no desenvolvimento da IG masculina, contudo não garante que a pessoa não vá manter a IG feminina^{69,70}. A maioria destes, quando criança, apesar de poderem ter genitais mais semelhantes aos femininos, tinham um papel de género masculino, mostrando que o aspeto genital não é o fator determinante da IG⁶³. Os resultados atuais permitem inferir que os indivíduos menos virilizados têm maior probabilidade de se identificarem como mulheres⁶⁹.

Com isto, apesar de a maioria apresentar genitais externos de fenótipo feminino à nascença, cada vez mais, o estipulado é atribuir o género masculino nestes casos^{45,66}.

DDS 46, XY com síndromes anatómicas severas

Antes, atribuía-se o género feminino a todos estes indivíduos. Mais de 60% acaba por ter DG e/ou mudar de género para o masculino. Assim, o recomendado atualmente é atribuir o género masculino^{45,70}.

Disgenesia gonadal completa

A incidência de DG é menor quando é atribuído o género feminino. Além do mais, como estes indivíduos podem ser capazes de engravidar com implantação do ovócitos fecundados e têm genitália tipicamente feminina, está recomendado a atribuição do género feminino à nascença^{45,66}.

Disgenesia gonadal mista

Nos casos de disgenesia gonadal mista, há maior incidência de IG quando é atribuído o género feminino. A disgenesia gonadal mista pode resultar num grande espectro de apresentações fenotípicas (de genitais tipicamente femininos até ao fenótipo tipicamente masculina), relacionado com o grau de mosaicismo 45X/46, XY. Assim, a exposição pré-natal a androgénios, a anatomia ductal interna, a função gonadal, o desenvolvimento fálico e a localização das gonadas são fatores a considerar na atribuição de género^{45,66}.

DDS Ovotesticulares

A atribuição de género deve ter em consideração o potencial de fertilidade, já que, até à data, não existem dados claro sobre a prevalência de DG nesta população, tendo em conta o género atribuído à nascença⁶⁶. Assim, quer o género feminino quer o masculino podem ser apropriados se o diagnóstico for precoce e ainda não existir uma IG definida⁴⁵.

QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida (QdV) relacionada com a saúde, reflete o bem-estar de uma pessoa, integrando-o nas circunstâncias vivenciais e na sua habilidade de se adaptar à diversidade. É dependente da vida familiar e do bem-estar dos cuidadores, tal como da qualidade de vida do ambiente social, como escolar, entre outros fatores⁷¹.

Existem estudos sobre o efeito das DDS na QdV, com resultados contraditórios. Existe evidência de que as pessoas com DDS têm uma QdV semelhante à da população geral, enquanto que outros demonstram que as pessoas com DDS têm uma QdV afetada^{51,72}. Nas crianças com DDS,

a baixa autoestima e a QdV no contexto escolar são os fatores que mais influenciam negativamente a QdV nestas idades⁷¹.

A QdV pode ser afetada negativamente pela presença de DG e papel de gênero atípico^{71,73}. No entanto, a falta de informação, educação e normalização das DDS pela sociedade, que traz sentimentos de vergonha e de angústia (muitas vezes, incutidos pela própria família) são também fatores que afetam a QdV, nomeadamente a nível social⁷¹. O artigo de Rapp *et al.* (2018) é um estudo multicêntrico que analisou como é que o diagnóstico das DDS afeta a QdV e em que aspeto. No global, a QdV foi semelhante à da população em geral, independentemente do diagnóstico. A parte mais afetada é a social, nomeadamente nas relações amorosas e platónicas⁷³.

Não existem resultados que correlacionem que a cirurgia urogenital precoce esteja associada a uma melhor ou pior QdV⁷¹.

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A cirurgia precoce por genitália ambígua era tida como tratamento indicado e inquestionavelmente ético. Isto porque acreditava-se que a anatomia genital do indivíduo era “anormal” e que a IG da criança iria ser concordante com a aparência genital pós-cirúrgica³². Entretanto, adultos intervencionados começaram a relatar complicações das múltiplas cirurgias a que foram submetidos, como dor, menor prazer sexual e DG, com maior prevalência que na população em geral⁷⁴.

Dois princípios éticos fundamentais na medicina são o da beneficência – agir apenas com a intenção de fazer o bem – e o da não-maleficência – não agir com a intenção de causar dano. Há quem defenda que genitoplastia age de acordo com o princípio da beneficência na medida em que pode prevenir ou diminuir aspetos negativos relacionados com a função sexual afetada, aparência, imagem corporal e saúde mental.⁷⁵ Do ponto de vista puramente cirúrgico, a cirurgia precoce parece ser vantajosa já que se associa a melhor cicatrização e menos complicações pós-cirúrgicas.⁶ Por outro lado, não existe evidência científica suficiente para comprovar que os benefícios sobrepõe-se aos riscos de complicações urológicas (como incontinência ou estenoses), diminuição função reprodutora e sexual, necessidade de terapias hormonais prolongadas e de discordância entre a aparência genital e a IG, indo contra o princípio da não-maleficência.⁷⁵

Outro princípio ético em causa é o princípio da autonomia – do reconhecimento e estabelecimento da autodeterminação. Numa genitoplastia precoce, a criança não é capaz de exprimir aquilo que deseja nem para dar o seu consentimento, no sentido legal. À medida que a criança cresce, também há um crescimento paralelo das capacidades intelectuais e emocionais.

Desta forma, o peso da opinião da criança aumenta com a idade e deve ser tida em conta na tomada de decisões, ainda que menor de idade²¹. Neste prisma, é importante que o futuro adolescente/adulto tenha o maior número possível de alternativas, tendo em conta os interesses da criança, o seu bem estar mental e físico, e as crenças e desejos da família^{6,74,75}. A decisão de se realizar cirurgia precocemente nem sempre é feito com os interesses da criança em mente. A opinião do profissional de saúde e dos cuidadores em relação à aparência da genitália externa e os sintomas ansiosos e depressivos destes últimos têm frequentemente um papel preponderante na decisão de se realizar genitoplastia^{76,77}.

As gonadectomias realizadas em contexto de profilaxia neoplásica podem ser vista como uma forma de esterilização destas crianças. Aliás, o verdadeiro risco neoplásico de tumores gonadais ainda não está completamente estabelecido, na maioria das DDS. Por isso, várias organizações, incluindo a *World Health Organization*, defendem que estas gonadectomias precoces são uma forma de esterilização forçada e coerciva visto que a pessoa afetada não é capaz de dar consentimento informado^{21,78}. Em relação à decisão de criopreservação gonadal, tem de se considerar os riscos destas técnicas de preservação da fertilidade, a possibilidade de estarmos a dar uma falsa esperança já que estas técnicas ainda são bastante recentes, a relação risco-benefício, a possibilidade de transmissão genética à descendência e o custo monetário que pode estar associado^{38,40,79}.

Contudo, adiar os procedimentos cirúrgico poderá causar problemas, nomeadamente a nível social. A classificação binária de género ainda está interiorizada na nossa sociedade, ditando os nomes que podem ser escolhidos para o bebé, o vestuário que vai usar, etc. Decorrente disto, a criança pode ser alvo de *bullying*, marginalizado e/ou outras formas de estigma por colegas e até de familiares, com efeitos na saúde mental da criança, a curto e longo prazo.⁷⁴ As crianças com DDS têm uma saúde mental relativamente pior, em termos de perturbações afetivas e ansiosas. A severidade destes sintomas depende do grau de incerteza sobre o diagnóstico, prognóstico e do ambiente familiar⁸⁰. Especula-se que a cirurgia precoce reduz o isolamento e estigma social destas crianças com genitália ambígua e que por isso tem um impacto positivo na saúde mental e no desenvolvimento psicossocial da criança. Contudo, não existe evidência clara a relacionar a incidência de perturbações psiquiátricas com a idade da intervenção cirúrgica⁷².

As consequências sociais decorrentes de uma criança com genitália ambígua estão mal estudados e com pouca evidência científica, até à data⁸¹.

Para além disso, adiar todas o tipo de cirurgias urogenitais não parece ir de encontro com o que a maioria dos adultos com DDS pensa. 60-66% afirma que é apropriado realizar cirurgia

genital em crianças. A exceção são as mulheres com DDS 46, XY, em que há opiniões mais divididas. Apenas 14.7% dos adultos com DDS é que acha que não deveria ter realizado qualquer cirurgia enquanto menor de idade⁸².

Outro obstáculo à realização de *guidelines* à abordagem cirúrgica nas DDS são os fatores culturais. Por exemplo, em algumas regiões de África do Sul, Uganda e Quênia, há relatos de infanticídio ou outros tipos de violência crianças e recém-nascidos intersexo, devido à crença de que a variante genital é resultado de maldições, feitiços ou que é um castigo dos seus antepassados⁸³. Enquanto houver sítios em que as pessoas intersexo estão em risco de ser mortos, abandonados ou mutilados, as *guidelines* futuras têm de ter em consideração que, nestes contexto culturais, a cirurgia precoce é essencial à segurança e bem-estar da criança⁸³.

É impossível de definir a idade a partir da qual a criança é capaz de dar o seu consentimento informado, já que depende do desenvolvimento individual e de fatores familiares, sociais e culturais¹⁷. Qualquer intervenção não-urgente, especialmente se irreversíveis, devem ser ponderadas e, se possível, adiadas. As decisões devem ser feitas considerando (1) o bem-estar e interesses da criança e do futuro adulto, a sua integridade corporal, capacidades reprodutora e sexual e um desenvolvimento psicossocial livre; (2) o direito da criança/adolescente opinar na tomada de decisões e de ser informado sobre a sua anomalia, dentro das suas capacidades tendo em conta a idade; e (3) a relação pais-filho, já que estes vão ser os representantes do menor, merecendo apoio e assistência da equipa multidisciplinar.^{17,84}

Lathrop *et al.* (2014) publicaram a ferramenta *Making Ethical Decisions about Surgical Interventions* (MEDSI). A MEDSI tem como função ajudar profissionais de saúde, pacientes e famílias a decidir se devem ou não prosseguir com uma intervenção cirúrgica. Esta ferramenta pode ser aplicada à tomada de decisões nas DDS como demonstrado na Fig. 4⁸⁵.

DISCUSSÃO

Fertilidade

O potencial de fertilidade tem de ser ponderado na atribuição de gênero num recém-nascido com uma DDS. A fertilidade costuma ser uma das maiores preocupações dos pais de crianças com DDS^{44,86}. É preciso melhorar e individualizar o cuidado e a informação fornecida sobre a fertilidade e as opções de preservação desta. Esta informação deve ser dada de forma adaptada para a idade do indivíduo, múltiplas vezes, da infância até à idade adulta, até o indivíduo estar completamente informado sobre o seu potencial reprodutivo e os possíveis tratamentos.

O campo da oncofertilidade permitiu o desenvolvimento de técnicas aplicáveis aos indivíduos com DDS em que se pondera realizar gonadectomias profilática. Estas técnicas de preservação de fertilidade têm vindo a desenvolver-se rapidamente nas últimas décadas. Contudo, são escassos os resultados longitudinais de criopreservação de tecido gonadal (CTG) feitos em pessoas com DDS sobre a probabilidade de gravidez, a partir de material conservado^{3,79}. Relativamente ao momento em que se devem realizar estas técnicas, é preciso mais informação sobre as possíveis vantagens de realizar gonadectomia e CTG precoces, na esperança de haver maior probabilidade de existirem células germinativas e destas serem de melhor qualidade para serem criopreservadas⁸⁶.

Apesar de ainda não existir muita evidência na eficácia da CTG nas DDS, nos indivíduos que realizam gonadectomias precoces, as CTG parecem ser a melhor hipótese para estas crianças um dia serem capazes de ter filhos biológico⁴³.

Função Sexual

A satisfação com a vida sexual pós-genitoplastia depende de fatores biológicos (sensibilidade genital, do diagnóstico) e técnicos (o tipo de cirurgia, complicações). Mas muitos fatores são subjetivos, tal como a perceção da sua autoimagem (geral e genital), influências culturais, existência de um parceiro romântico, entre outros. Uma boa relação médico-paciente, permite que este se sinta à vontade para discutir problemas mais pessoais e íntimos, nomeadamente de autoimagem e autoestima, especialmente na adolescência.

Uma limitação importante na maioria dos estudos realizados sobre a função sexual em adultos com a DDS é a subjetividade na definição do que é uma cirurgia bem-sucedida, o que é uma função sexual satisfatória e o que faz um corpo e genitais serem aceitáveis e estéticos. Um dos grandes focos destes estudos acaba por ser a capacidade de penetração vaginal. Não se avaliam outras práticas sexuais, importantes para perceber a satisfação sexual global de uma pessoa⁸⁷.

Num estudo de Nokoff *et al.* (2017), a maioria dos pais e os cirurgiões classificaram desfavoravelmente a aparência dos genitais externos da criança antes da cirurgia, sendo que os cirurgiões atribuíram classificações menos favoráveis do que os pais. Esta insatisfação do cirurgião com o aspeto genital, possivelmente por necessidade de “normalizar” a genitália ambígua pode ser causa de um maior número de cirurgias irreversíveis⁷⁷. Cirurgias estas que são desnecessárias em casos de alterações leves, muitas vezes sem relevância para as experiências sexuais e para os parceiros sexuais dos indivíduos com DDS. Assim, a aceitação por parte do cirurgião de uma aparência estética sub-ótima, poderá trazer benefícios ao bem-estar psicossocial da pessoa.

O impacto que as cirurgias e a própria DDS têm na vida sexual ainda não está completamente estabelecida. O que é claro é que a satisfação com a função sexual não é garantida por uma aparência genital típica. É complexa e depende da interação entre fatores biológicos, médicos, psicológicos e sociais⁵⁰.

Disforia de género

Apesar de nos podermos guiar pelo cariótipo, grau de exposição pré-natal a androgénios e certas atitudes da criança (preferências por certas brincadeiras e atividades, por exemplo), continua a ser impossível prever a IG e orientação sexual do futuro adulto. A maioria das pessoas com DDS desenvolvem uma IG estável, concordante com o género atribuído à nascença, mesmo que exibam papéis de género discordantes na infância⁸⁸. Cada pessoa com DDS merece tratamento individualizado, já que a forma como cada pessoa lida com o diagnóstico e as consequências são muito variáveis.

Os indivíduos com DDS têm uma incidência de DG e de mudança de género, superior à população em geral⁶³. O descontentamento com o género não implica um desejo expresso de transição. A pessoa pode ter incertezas e dúvidas com o seu género e ter dificuldade em discutir esses sentimentos com o seu médico. Por isso os profissionais de saúde deverão estar atentos e abordar o tópico do género de forma sensível.

O impacto que a genitália externa tem sobre a IG masculina é questionável. Indivíduos com genitália desvirilizada (como extrofia cloacal, ablação peniana, défices na aromatização, etc.) tendem a ter uma IG e papel de género masculinos, sugerindo que o aspeto da genitália externa não afeta a IG masculina. O papel da exposição pré-natal a androgénios na promoção de um papel de género masculina também está bem descrita, especialmente nas raparigas com HCS⁷⁰.

Nem todos os indivíduos com DDS vão se identificar como homem ou mulher, nem vão ter papéis de género típicos masculinos ou femininos. O género é um espetro e não deve ser visto de um ponto de vista binário. É possível que uma parte destes indivíduos que experienciam uma

incongruência entre o seu gênero atribuído e o experienciado, preferissem um “outro gênero”, se esse fosse aceite mais abertamente pela nossa sociedade.

A criança deve ser seguida regularmente por um profissional de saúde mental, especialmente se apresentar angústia ou desconforto relacionado com comportamentos não conformantes com o seu gênero, para avaliar a presença de DG. No caso de DG em crianças e adolescentes, deve-se ponderar a frenação da puberdade com agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas, seguindo as recomendações da *guideline* da *Endocrine Society*⁵. Mesmo que a IG não esteja ainda definida, dá tempo ao adolescente para clarificar as suas questões e incertezas. Está recomendada uma transição social completa para o gênero oposto no caso de uma DG grave e persistente ou um desejo precoce de viver com o papel de gênero oposto ao que lhe foi atribuído à nascença⁴⁵.

No futuro, devem ser desenvolvidos estudos, nomeadamente através de bases de dados internacionais, de maneira a estabelecer o real impacto que os fatores biológicos (hormonas pré-natais e pubertárias) e sociais (por exemplo fatores familiares e culturais) têm a longo prazo, no desenvolvimento da IG. Um maior conhecimento sobre os aspetos do desenvolvimento do gênero é essencial para melhorar os cuidados psicossociais e entender as dificuldades que estes indivíduos e as suas famílias têm de enfrentar.

Qualidade de Vida

A maioria das pessoas com DDS conseguem adaptar-se às suas circunstâncias e ter uma boa QdV⁷³. A DDS em si não deve ser tida como a causa de outras patologias físicas ou mentais. Assim, devem ser exploradas outras explicações para a redução da QdV, nomeadamente ao nível de relações sociais.

Considerações Éticas

Como supramencionado, entidades governamentais e grupos de advocacia têm vindo a defender a cirurgia tardia, em que o indivíduo pode estar envolvido na tomada de decisões³.

Um estudo de Liao *et al.* (2019) mostrou que grande parte dos profissionais de saúde europeus especializados em DDS, apesar de saberem das controvérsias associadas às clitoroplastias e genitoplastia, continuam a defender cirurgia precoce com base na “normalização” social, apesar dos supostos benefícios psicossociais não estarem comprovados até à data. Neste mesmo estudo, confirmaram-se relatos de pacientes e de famílias que demonstram pouca ou nenhuma preocupação com as variações genitais, o que demonstra mais uma vez, que existe uma patologização possivelmente exagerada por parte dos cuidadores de saúde⁸¹. Com isto, o cirurgião

poderá, mesmo que inocentemente, ser a causa de complexos e diminuir a autoestima do indivíduo ou causar ansiedade nos pais.

CONCLUSÃO

As cirurgias genitourinárias precoces são realizada com base na experiência médica e na teorização de que a não realização destas cirurgias iria resultar em complicações catastróficas no desenvolvimento psicossocial das crianças com DDS. Esta convicção cria uma regulação e patologização dos corpos não-normativos⁸⁷. Estudos futuros devem centrar-se nos resultados a longo prazo de crianças com DDS que não realizaram cirurgia precoce. Só assim é que se poderá afirmar com certeza as vantagens e desvantagens de se atrasar o momento da cirurgia.

A medicalização dos corpos e das vidas intersexo, com objetivo de enquadrá-los num sexo e género binário, e a própria linguagem médica, considerada por muitos patologizante, pode causar um grande impacto na saúde mental e no desenvolvimento da IG. É essencial que a pessoa e as famílias têm o apoio psicossocial necessário para identificar e ajudar a navegar estas questões de fluidez de género e de IG⁷. Tem de ser reconhecido o direito das pessoas intersexo de não terem de realizar cirurgias ou outros tratamentos irreversíveis.

A nossa sociedade está, gradualmente, a tornar-se mais tolerante e aberta a diversas identidades de género. Assim, é de esperar que haja também uma maior diversidade de géneros neste grupo de pessoas intersexo. Paralelamente, a aceitação e empoderamento de corpos intersexo e outras variantes são essenciais para a aceitação e inclusão deste grupo na sociedade, tal como eram noutros tempos, como na Grécia antiga^{7,74}. Uma forma de ajudar a inclusão social é introduzir pessoas e histórias intersexo no nosso quotidiano, por exemplo, em programas televisivos e filmes⁷⁴.

Relativamente aos resultados de estudos de complicações a longo prazo, estes foram estudados com base numa população de pessoas com DDS operadas com técnicas de há décadas atrás, alguma consideradas praticamente obsoletas atualmente. Por isso, os efeitos e complicações a longo prazo destas novas técnicas cirúrgicas, aplicadas atualmente, deverão ser avaliadas no futuro próximo^{12,24,34}.

As opções para preservação de fertilidade nas DDS são, atualmente, limitadas e associadas a problemas éticos e práticos. O foco no futuro deve ser desenvolver técnicas seguras e eficazes na preservação da fertilidade destas pessoas. A discussão do potencial de fertilidade faz parte do consentimento informado e deve ser discutido em todos os casos em que se pondera cirurgias irreversíveis. De forma a abolir as lacunas no conhecimento sobre este aspeto seria importante criar recursos educacionais (repositórios de informação, sessões didáticas, entre outros) acessíveis e regularmente atualizados para profissionais de saúde e para os indivíduos e as suas famílias⁴².

A sexualidade e problemas sexuais devem ser questionados com regularidade e investigados se presentes. Intervenções mais focadas na aceitação e em como lidar com variações da aparência genital poderão ser eficazes para melhorar os resultados nesta área, visto que mesmo com bons resultados cirúrgicos, existe uma grande insatisfação com a aparência corporal

APÊNDICES

Tabela I

4 grupos principais das DDS, com alguns diagnósticos selecionados. Adaptado de ^{3,89-91}.

Diagnóstico	Prevalência (como causa de genitália atípica)	Risco de Crise Adrenal	IG e Fertilidade esperadas	Risco de Tumor Gonadal
1. 46, XX				
Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC)	Comum (1:15000)	Sim (na maioria dos casos)	Feminino, Férteis	Apenas formas raras de HSC com cariótipo 46 XY (como Def. 3-β- hidroxiesteroide desidrogenase)
2. 46, XY				
Déf. 5-α- redutase tipo 2	Muito Raro	Não	Geralmente masculino, Férteis	Baixo (<5%)
Déf. 17-β- hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3	Extremamente Raro	Não	Geralmente masculino	Intermédio
Insensibilidade parcial ao androgénio	Muito Raro	Não	25% descontente com sexo de criação independentemente se Masculino ou Feminino, Inférteis	Baixo- Intermédio (dependendo da localização das gónadas)
3. Gónadas ambíguas ou ausentes				
Disgenesia Gonadal Mista	Raro	Não	Geralmente masculino, Inférteis	Alto (>30%)
Ovotesticular (46, XX ou 46, XY)	Extremamente Raro	Não	Variável	Baixo (<5%)
4. 46, XY com anomalias genitais severas	Raro	Não	Masculino	Baixo (<5%)

Tabela II

Recomendações para a atribuição de género nas DDS, com base na incidência de DG. Adaptado de
66

Diagnóstico	Género recomendado	Explicação
46, XX DDS		
HCS	Feminino	DG significativamente menor se for atribuído o género feminino. Se Prader 5/ diagnóstico tardio, ponderar género masculino
46, XY DDS		
SIAC	Feminino	DG muito baixa se for atribuído género feminino
SIAP	Masculino ou Feminino	Não existe diferença significativa de incidência de DG
5ARD e 17HSD	Masculino	Se for atribuído o género feminino, >50% sofre virilização/ tem DG e acaba por ter incongruência de género
Disgenesia gonadal completa	Feminino	DG muito baixa se for atribuído género feminino
Gónadas ambíguas/ ausentes		
Disgenesia gonadal mista	Masculino > Feminino	DG ligeiramente menor com o género masculino. Especialmente se houver tecido testicular funcional, mosaicismo, com maioria XY
DDS Ovotesticular	Feminino > Masculino	DG não é clara. Tecido ovárico é habitualmente funcional, com relatos de menstruação e gravidez

HCS – hiperplasia congénita da suprarrenal; SIAC – síndrome de insensibilidade a androgénios completa; SIAP – síndrome de insensibilidade a androgénios parcial;



Figura 1

Pré-operatório e pós-operatório de uma utente com uma DDS 46, XY, após criação de neovagina a partir de cólon sigmoide e clitoroplastia, minimamente invasivas. Reutilizado de ¹⁶, com autorização da Elsevier.

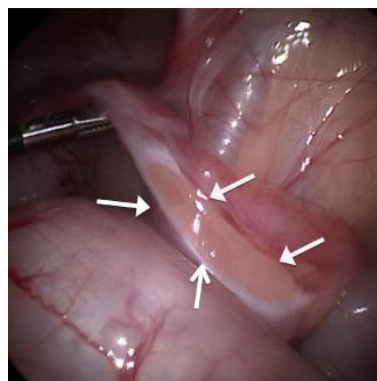


Figura 2

Streak gónada, visível por laparoscopia. Reutilizado de ¹⁶, com autorização da Elsevier.

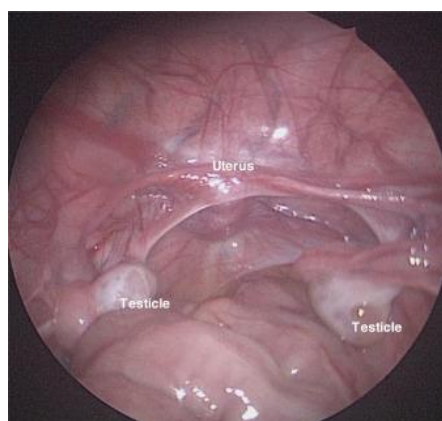


Figura 3

Restos müllerianos (útero e trompas de Falópio) e dois testículos, visíveis por laparoscopia. Reutilizado de ¹⁶, com autorização da Elsevier.

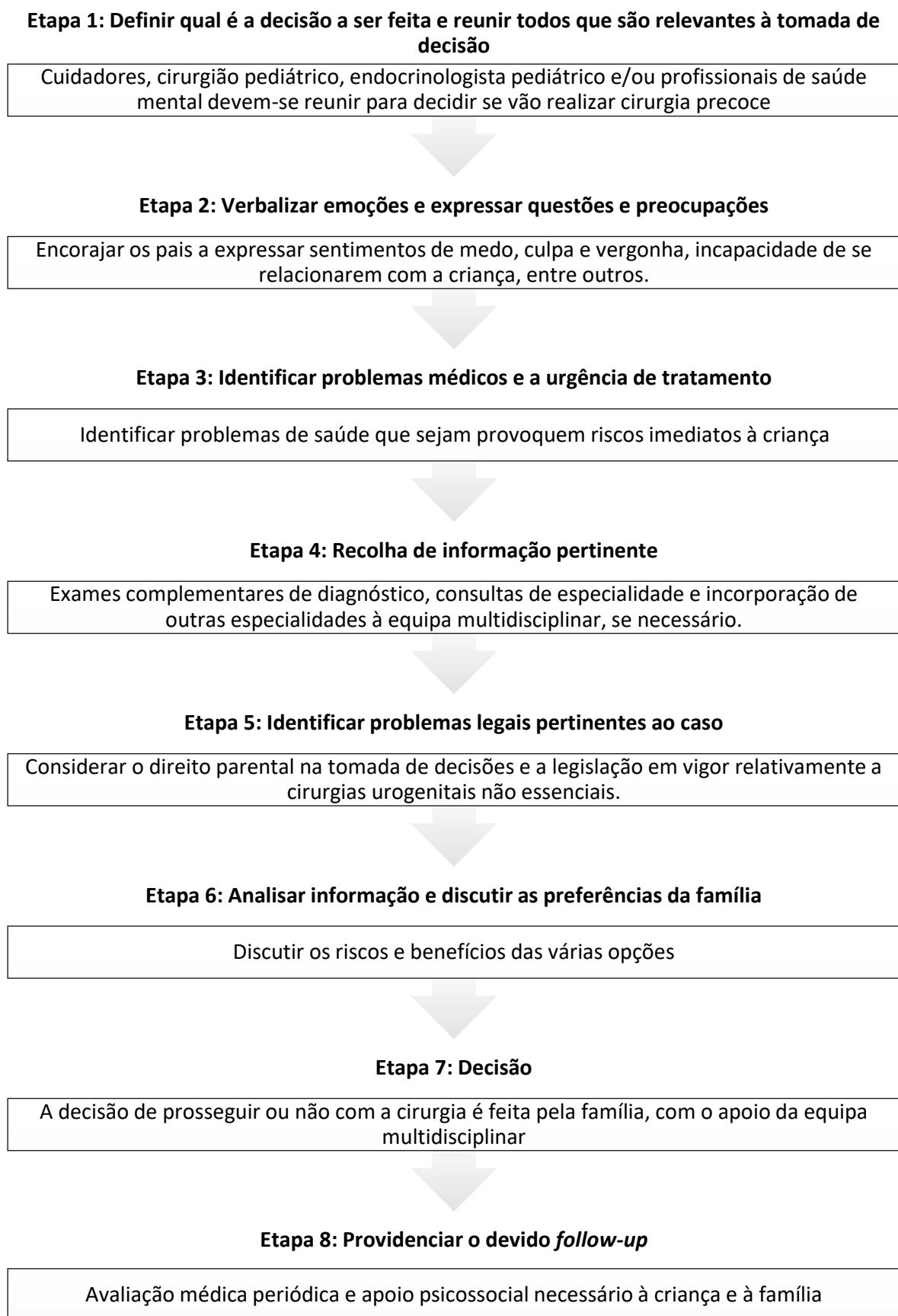


Figura 4

Algoritmo MEDSI aplicado às DDS. Adaptado de ⁸⁵

BIBLIOGRAFIA

1. Cools M, Nordenström A, Robeva R, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):415-429. doi:10.1038/s41574-018-0010-8
2. Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, et al. Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1547-1572. doi:10.1210/er.2019-00049
3. Weidler EM, Grimsby G, Garvey EM, et al. Evolving indications for surgical intervention in patients with differences/disorders of sex development: Implications of deferred reconstruction. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(3):150929. doi:10.1016/j.sempedsurg.2020.150929
4. Jones T, Hart B, Carpenter M, Ansara G, Leonard W, Lucke J. *Intersex: Stories and Statistics from Australia*. Open Book Publishers; 2016. doi:10.11647/OBP.0089
5. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of Care for the Health of Transgender and Gender Diverse People, Version 8. *Int J Transgender Health*. 2022;23(sup1):S1-S259. doi:10.1080/26895269.2022.2100644
6. Dickens BM. Management of intersex newborns: Legal and ethical developments. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2018;143(2):255-259. doi:10.1002/ijgo.12573
7. Chen MJ, McCann-Crosby B, Gunn S, et al. Fluidity models in ancient Greece and current practices of sex assignment. *Semin Perinatol*. 2017;41(4):206-213. doi:10.1053/j.semperi.2017.03.014
8. Srinivasan SP, Chandrasekaran S. Transsexualism in Hindu Mythology. *Indian J Endocrinol Metab*. 2020;24(3):235-236. doi:10.4103/ijem.IJEM_152_20
9. Vidal I, Gorduza DB, Haraux E, et al. Surgical options in disorders of sex development (dsd) with ambiguous genitalia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(2):311-324. doi:10.1016/j.beem.2009.10.004
10. Zeeman L, Aranda K. A Systematic Review of the Health and Healthcare Inequalities for People with Intersex Variance. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):E6533. doi:10.3390/ijerph17186533
11. Goncalves LF, Hill H, Bailey S. Prenatal and postnatal imaging techniques in the evaluation of disorders of sex development. *Semin Pediatr Surg*. 2019;28(5):150839. doi:10.1016/j.sempedsurg.2019.150839
12. Wang LC, Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: What every endocrinologist should know. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(Pt A):137-144. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.03.021
13. Indyk JA. Disorders/differences of sex development (DSDs) for primary care: the approach to the infant with ambiguous genitalia. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):323-334. doi:10.21037/tp.2017.10.03
14. Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development – With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(3):101297. doi:10.1016/j.beem.2019.101297
15. Sf A, J A, J A, et al. Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(6). doi:10.1111/cen.14528
16. Bailez MM, Costanzo M, Guercio G. Role of minimally invasive surgery (MIS) in different sexual development (DSD). *Semin Pediatr Surg*. 2021;30(4):151078. doi:10.1016/j.sempedsurg.2021.151078
17. Gorduza DB, Quigley CA, Caldamone AA, Mouriquand PDE. Surgery of Anomalies of Gonadal and Genital Development in the “Post-Truth Era.” *Urol Clin North Am*. 2018;45(4):659-669. doi:10.1016/j.ucl.2018.06.012

18. Tafazzoli K, Wunsch L, Bouteleux M, et al. Endoscopy and Laparoscopy in Disorders of Sex Development. *Sex Dev Genet Mol Biol Evol Endocrinol Embryol Pathol Sex Determ Differ*. 2018;12(1-3):100-105. doi:10.1159/000486871
19. Garland J, Slokenberga S. Protecting the Rights of Children with Intersex Conditions from Nonconsensual Gender-Conforming Medical Interventions: The View from Europe. *Med Law Rev*. 2019;27(3):482-508. doi:10.1093/medlaw/fwy039
20. República D da. Direito à autodeterminação da identidade de género e expressão de género e à proteção das características sexuais de cada pessoa - Artigo 5.º | DRE. Diário da República Eletrónico. Accessed May 18, 2023. <https://dre.pt/>
21. Jorge JC, Valerio-Pérez L, Esteban C, Rivera-Lassen AI. Intersex care in the United States and international standards of human rights. *Glob Public Health*. 2021;16(5):679-691. doi:10.1080/17441692.2019.1706759
22. DiSandro M, Merke DP, Rink RC. Review of current surgical techniques and medical management considerations in the treatment of pediatric patients with disorders of sex development. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2015;47(5):321-328. doi:10.1055/s-0035-1547292
23. Mouriquand PDE, Gorduza DB, Gay CL, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol*. 2016;12(3):139-149. doi:10.1016/j.jpuro.2016.04.001
24. Long CJ, Van Batavia J, Wisniewski AB, et al. Post-operative complications following masculinizing genitoplasty in moderate to severe genital atypia: results from a multicenter, observational prospective cohort study. *J Pediatr Urol*. 2021;17(3):379-386. doi:10.1016/j.jpuro.2021.02.006
25. Saltzman AF, Carrasco A, Colvin A, Campbell JB, Vemulakonda VM, Wilcox D. Patients with disorders of sex development and proximal hypospadias are at high risk for reoperation. *World J Urol*. 2018;36(12):2051-2058. doi:10.1007/s00345-018-2350-3
26. van de Grift TC, Rapp M, Holmdahl G, Duranteau L, Nordenskjöld A, dsd-LIFE group. Masculinizing surgery in disorders/differences of sex development: clinician- and participant-evaluated appearance and function. *BJU Int*. 2022;129(3):394-405. doi:10.1111/bju.15369
27. Bernabé KJ, Nokoff NJ, Galan D, et al. Preliminary report: Surgical outcomes following genitoplasty in children with moderate to severe genital atypia. *J Pediatr Urol*. 2018;14(2):157.e1-157.e8. doi:10.1016/j.jpuro.2017.11.019
28. Siebert AL, Gomez-Lobo V, Johnson EK, et al. Differences in gonadal tissue cryopreservation practices for differences of sex development across regions in the United States. *Front Endocrinol*. 2022;13:990359. doi:10.3389/fendo.2022.990359
29. Weidler EM, Linnaus ME, Baratz AB, et al. A Management Protocol for Gonad Preservation in Patients with Androgen Insensitivity Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(6):605-611. doi:10.1016/j.jpog.2019.06.005
30. Döhnert U, Wunsch L, Hiort O. Gonadectomy in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When? *Sex Dev Genet Mol Biol Evol Endocrinol Embryol Pathol Sex Determ Differ*. 2017;11(4):171-174. doi:10.1159/000478082
31. Binet A, Lardy H, Geslin D, Francois-Fiquet C, Poli-Merol ML. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J Pediatr Surg*. 2016;51(3):465-468. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.10.004
32. Amies Oelschlager AM. The Association between Surgeon Dissatisfaction with Infant Genital Appearance and Surgical Decision-Making Surrounding Clitoroplasty. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2023;36(1):3-4. doi:10.1016/j.jpog.2022.10.010
33. Fagerholm R, Santtila P, Miettinen PJ, Mattila A, Rintala R, Taskinen S. Sexual function and attitudes toward surgery after feminizing genitoplasty. *J Urol*. 2011;185(5):1900-1904. doi:10.1016/j.juro.2010.12.099
34. Jesus LE. Feminizing genitoplasties: Where are we now? *J Pediatr Urol*. 2018;14(5):407-415. doi:10.1016/j.jpuro.2018.03.020

35. Thyen U, Lux A, Jürgensen M, Hiort O, Köhler B. Utilization of health care services and satisfaction with care in adults affected by disorders of sex development (DSD). *J Gen Intern Med*. 2014;29 Suppl 3(Suppl 3):S752-759. doi:10.1007/s11606-014-2917-7
36. Dear J, Creighton SM, Conway GS, Williams L, Liao LM. Sexual Experience before Treatment for Vaginal Agenesis: A Retrospective Review of 137 Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(3):300-304. doi:10.1016/j.jpaga.2018.12.005
37. Kalra R, Cameron M, Stern C. Female fertility preservation in DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(3):101289. doi:10.1016/j.beem.2019.101289
38. Giudice MG, Del Vento F, Wyns C. Male fertility preservation in DSD, XXY, pre-gonadotoxic treatments - Update, methods, ethical issues, current outcomes, future directions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(3):101261. doi:10.1016/j.beem.2019.01.002
39. Gomes NL, Chetty T, Jorgensen A, Mitchell RT. Disorders of Sex Development-Novel Regulators, Impacts on Fertility, and Options for Fertility Preservation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):E2282. doi:10.3390/ijms21072282
40. Johnson EK, Finlayson C, Finney EL, et al. Gonadal Tissue Cryopreservation for Children with Differences of Sex Development. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(2):84-91. doi:10.1159/000502644
41. Finlayson C, Fritsch MK, Johnson EK, et al. Presence of Germ Cells in Disorders of Sex Development: Implications for Fertility Potential and Preservation. *J Urol*. 2017;197(3 Pt 2):937-943. doi:10.1016/j.juro.2016.08.108
42. Finlayson C, Johnson EK, Chen D, et al. Fertility in Individuals with Differences in Sex Development: Provider Knowledge Assessment. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022;35(5):558-561. doi:10.1016/j.jpaga.2022.02.004
43. Słowikowska-Hilczner J, Hirschberg AL, Claahsen-van der Grinten H, et al. Fertility outcome and information on fertility issues in individuals with different forms of disorders of sex development: findings from the dsd-LIFE study. *Fertil Steril*. 2017;108(5):822-831. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.08.013
44. Hosseini H, Yadegari P, Mohanazadeh Falahieh F, et al. Disorders of sex development and female reproductive capacity: A literature review. *Syst Biol Reprod Med*. 2021;67(5):323-336. doi:10.1080/19396368.2021.1937376
45. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(11):1207-1224. doi:10.1007/s40618-016-0482-0
46. Islam R, Lane S, Williams SA, Becker CM, Conway GS, Creighton SM. Establishing reproductive potential and advances in fertility preservation techniques for XY individuals with differences in sex development. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):237-244. doi:10.1111/cen.13994
47. Cavadias I, Touraine P, Ahmed SF. Differences or Disorders of sex development in Boys: impact on fertility. *Ann Endocrinol*. 2022;83(3):177-180. doi:10.1016/j.ando.2022.04.013
48. World Health Organization. Sexual health. World Health Organization. Accessed March 14, 2023. <https://www.who.int/health-topics/sexual-health>
49. Trachta J, Mushtaq I, Petrasova N, Hradsky O, Skaba R. Sexual function in adult females after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol*. 2022;18(3):282-286. doi:10.1016/j.jpuro.2022.02.005
50. de Neve-Enthoven NGM, Callens N, van Kuyk M, et al. Sexual Self-Concept in Women with Disorders/Differences of Sex Development. *Arch Sex Behav*. 2022;51(4):2213-2229. doi:10.1007/s10508-021-02188-1
51. Fagerholm R, Mattila AK, Roine RP, Sintonen H, Taskinen S. Mental health and quality of life after feminizing genitoplasty. *J Pediatr Surg*. 2012;47(4):747-751. doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.08.018
52. Dwiggin M, Brookner B, Fowler K, Veeraraghavan P, Gomez-Lobo V, Merke DP. Multidimensional Aspects of Female Sexual Function in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case-Control Study. *J Endocr Soc*. 2020;4(11):bvaa131. doi:10.1210/jendso/bvaa131

53. Szymanski KM, Kokorowski P, Braga LH, et al. Growing up with clitoromegaly: experiences of North American women with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol.* 2022;18(6):775-783. doi:10.1016/j.jpuro.2022.05.016
54. Sandberg DE. Mental health and sexual function in CAIS: context beyond sex hormones. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(10):754-755. doi:10.1016/S2213-8587(18)30206-7
55. Birnbaum W, Marshall L, Werner R, et al. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(10):771-780. doi:10.1016/S2213-8587(18)30197-9
56. Bougnères P, Bouvattier C, Cartigny M, Michala L. Deferring surgical treatment of ambiguous genitalia into adolescence in girls with 21-hydroxylase deficiency: a feasibility study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2017;2017:3. doi:10.1186/s13633-016-0040-8
57. Engberg H, Strandqvist A, Berg E, et al. Sexual Function in Women With Differences of Sex Development or Premature Loss of Gonadal Function. *J Sex Med.* 2022;19(2):249-256. doi:10.1016/j.jsxm.2021.11.003
58. Nordenström A. Psychosocial Factors in Disorders of Sex Development in a Long-Term Perspective: What Clinical Opportunities are there to Intervene? *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2015;47(5):351-356. doi:10.1055/s-0034-1398562
59. Tack LJW, Springer A, Riedl S, et al. Psychosexual Outcome, Sexual Function, and Long-Term Satisfaction of Adolescent and Young Adult Men After Childhood Hypospadias Repair. *J Sex Med.* 2020;17(9):1665-1675. doi:10.1016/j.jsxm.2020.04.002
60. Majstorovic M, Bizic M, Nikolic D, et al. Psychosexual Functioning Outcome Testing after Hypospadias Repair. *Healthc Basel Switz.* 2020;8(1):E32. doi:10.3390/healthcare8010032
61. Keays MA, Starke N, Lee SC, Bernstein I, Snodgrass WT, Bush NC. Patient Reported Outcomes in Preoperative and Postoperative Patients with Hypospadias. *J Urol.* 2016;195(4 Pt 2):1215-1220. doi:10.1016/j.juro.2015.11.066
62. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.* 5th edition. American Psychiatric Association; 2013.
63. Kreukels BPC, Köhler B, Nordenström A, et al. Gender Dysphoria and Gender Change in Disorders of Sex Development/Intersex Conditions: Results From the dsd-LIFE Study. *J Sex Med.* 2018;15(5):777-785. doi:10.1016/j.jsxm.2018.02.021
64. Olshan J, Eimicke T, Belfort E. Gender Incongruity in Children With and Without Disorders of Sexual Differentiation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(2):463-482. doi:10.1016/j.ecl.2016.02.001
65. Fisher AD, Castellini G, Casale H, et al. Hypersexuality, Paraphilic Behaviors, and Gender Dysphoria in Individuals with Klinefelter's Syndrome. *J Sex Med.* 2015;12(12):2413-2424. doi:10.1111/jsm.13048
66. Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2021;17(1):39-47. doi:10.1016/j.jpuro.2020.11.017
67. Doktor H, Tanidir C, Güneş H, et al. Gender Dysphoria and Psychiatric Disorders in Children and Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Acta Endocrinol Buchar Rom 2005.* 2021;17(3):365-371. doi:10.4183/aeb.2021.365
68. Seneviratne SN, Jayarajah U, Gunawardana S, Samarasinghe M, de Silva S. Gender-role behaviour and gender identity in girls with classical congenital adrenal hyperplasia. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):262. doi:10.1186/s12887-021-02742-9
69. Nascimento RLP, de Andrade Mesquita IM, Gondim R, et al. Gender identity in patients with 5-alpha reductase deficiency raised as females. *J Pediatr Urol.* 2018;14(5):419.e1-419.e6. doi:10.1016/j.jpuro.2018.08.021
70. Loch Batista R, Inácio M, Prado Arnhold IJ, et al. Psychosexual Aspects, Effects of Prenatal Androgen Exposure, and Gender Change in 46,XY Disorders of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1160-1170. doi:10.1210/jc.2018-01866

71. Jürgensen M, Lux A, Wien SB, Kleinemeier E, Hiort O, Thyen U. Health-related quality of life in children with disorders of sex development (DSD). *Eur J Pediatr*. 2014;173(7):893-903. doi:10.1007/s00431-014-2264-z
72. Randa ZE, Adanir AS, Önder A, et al. Patients with disorders of sex development undergoing surgical treatment: A psychosocial evaluation in adolescence. *Arch Pédiatrie*. 2021;28(8):663-667. doi:10.1016/j.arcped.2021.09.020
73. Rapp M, Mueller-Godeffroy E, Lee P, et al. Multicentre cross-sectional clinical evaluation study about quality of life in adults with disorders/differences of sex development (DSD) compared to country specific reference populations (dsd-LIFE). *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):54. doi:10.1186/s12955-018-0881-3
74. Kon AA. Ethical issues in decision-making for infants with disorders of sex development. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2015;47(5):340-343. doi:10.1055/s-0035-1547269
75. Harris RM, Chan YM. Ethical issues with early genitoplasty in children with disorders of sex development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019;26(1):49-53. doi:10.1097/MED.0000000000000460
76. Kremen J, Harris RM, Aston CE, et al. Exploring Factors Associated with Decisions about Feminizing Genitoplasty in Differences of Sex Development. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2022;35(6):638-646. doi:10.1016/j.jpug.2022.08.004
77. Nokoff NJ, Palmer B, Mullins AJ, et al. Prospective assessment of cosmesis before and after genital surgery. *J Pediatr Urol*. 2017;13(1):28.e1-28.e6. doi:10.1016/j.jpuro.2016.08.017
78. World Health Organization. Eliminating forced, coercive and otherwise involuntary sterilization. Eliminating forced, coercive and otherwise involuntary sterilization. Accessed March 21, 2023. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241507325>
79. Campo-Engelstein L, Chen D, Baratz AB, Johnson EK, Finlayson C. The Ethics of Fertility Preservation for Pediatric Patients With Differences (Disorders) of Sex Development. *J Endocr Soc*. 2017;1(6):638-645. doi:10.1210/js.2017-00110
80. Cai J, Zhu G, Tian H, et al. Mental health status of children with disorders of sexual development and their correlates. *Front Public Health*. 2022;10:756382. doi:10.3389/fpubh.2022.756382
81. Liao LM, Hegarty P, Creighton S, Lundberg T, Roen K. Clitoral surgery on minors: an interview study with clinical experts of differences of sex development. *BMJ Open*. 2019;9(6):e025821. doi:10.1136/bmjopen-2018-025821
82. Bennecke E, Bernstein S, Lee P, et al. Early Genital Surgery in Disorders/Differences of Sex Development: Patients' Perspectives. *Arch Sex Behav*. 2021;50(3):913-923. doi:10.1007/s10508-021-01953-6
83. Behrens KG. A principled ethical approach to intersex paediatric surgeries. *BMC Med Ethics*. 2020;21(1):108. doi:10.1186/s12910-020-00550-x
84. Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GHG, Thyen U. Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2010;169(6):671-679. doi:10.1007/s00431-009-1086-x
85. Lathrop BL, Cheney TB, Hayman AB. Ethical decision-making in the dilemma of the intersex infant. *Issues Compr Pediatr Nurs*. 2014;37(1):25-38. doi:10.3109/01460862.2013.855842
86. Johnson EK, Rosoklija I, Shurba A, et al. Future fertility for individuals with differences of sex development: Parent attitudes and perspectives about decision-making. *J Pediatr Urol*. 2017;13(4):402-413. doi:10.1016/j.jpuro.2017.06.002
87. Machado PS, Costa AB, Nardi HC, Fontanari AMV, Araujo IR, Knauth DR. Follow-up of psychological outcomes of interventions in patients diagnosed with disorders of sexual development: A systematic review. *J Health Psychol*. 2016;21(10):2195-2206. doi:10.1177/1359105315572454
88. Callens N, Van Kuyk M, van Kuppenveld JH, Drop SLS, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB. Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with

- Disorders/Differences of Sex Development. *Horm Behav.* 2016;86:8-20. doi:10.1016/j.yhbeh.2016.08.008
89. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(3):158-180. doi:10.1159/000442975
 90. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics.* 2006;118(2):e488-500. doi:10.1542/peds.2006-0738
 91. Bangalore Krishna K, Kogan BA, Mazur T, Hoebeke P, Bogaert G, Lee PA. Individualized care for patients with intersex (differences of sex development): part 4/5.Considering the Ifs, Whens, and Whats regarding sexual-reproductive system surgery. *J Pediatr Urol.* 2021;17(3):338-345. doi:10.1016/j.jpuirol.2021.02.011

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

