MARIA HELENA PALMA SIRCILI

**Evolução a longo prazo da cirurgia de
masculinização da genitália ambígua em pacientes
com distúrbios do desenvolvimento sexual**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Endocrinologia

Orientadora: Profa Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça

SÃO PAULO

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sircili, Maria Helena Palma

Evolução a longo prazo da cirurgia de masculinização da genitália ambígua em
pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual / Maria Helena Palma Sircili. --
São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Endocrinologia.

Orientadora: Berenice Bilharinho de Mendonça.

Descritores: 1.Genitália/cirurgia 2.Transtornos da diferenciação sexual
3.Hermafroditismo 4.Determinação do sexo (análise)

USP/FM/SBD-155/09

“sempre existirá alguém olhando por nós....”.

DEDICATÓRIA

A minha doce filha, Marcela, pela sua presença constante ao meu lado renovando minha coragem e alegria de viver

Ao meu querido marido, Mauro, pelo amor, carinho e compreensão eternos

A minha querida e dedicada mãe, Sonia Maria, pelo amor e amizade de sempre

Ao meu falecido pai, Francisco, pelos seus ensinamentos, incentivo e amor que me dedicou em vida

Ao meu irmão, Marcelo, pela sua colaboração e apoio

A minha querida tia, Cristina, pelo carinho que me dedica

A minha falecida tia, Odila, pelo seu amor de sempre

***A minha falecida bisavó, Conceição, pelo amor e dedicação
com o qual me educou e a minha avó, Odete, pelo grande
exemplo de fortaleza***

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** pela sua abençoada presença em minha vida e a todos que zelam por mim.

À Professora Dra. **Berenice Bilharinho de Mendonça** por ter dedicado seu tempo em me transmitir, com carinho, qualificado ensino médico acadêmico e profissional.

Ao Professor Dr. **Frederico Arnaldo de Queiroz e Silva** pela oportunidade de aprender com o seu exemplo, a arte de reconstruir.

Ao Dr. **Clovis Marcelo de Sá e Benevides** pelo seu apoio e carinho dedicados ao meu aprendizado.

Ao Dr. **W. H. Hendren** por ter destinado seu tempo ao meu ensino e despertado o meu interesse pela área médica que opero.

À Dra. **Elaine Maria Frade Costa** pela oportunidade de acompanhar seus pacientes no atendimento ambulatorial e pela sua paciência com o meu aprendizado.

Ao Dr. **Vinícius Brito** pela sua capacidade em me ensinar com carinho, amizade e humildade os seus amplos conhecimentos estatísticos.

Ao Dr. **Ivo Arnhold** pela orientação durante a elaboração deste estudo.

À Dra. **Tania Aparecida Sartori Sanchez Bachega** pela sua constante atenção dedicada ao meu progresso médico e acadêmico.

À Dra. **Cândida** pelo apoio e amizade.

À Dra. **Guiomar Madureira** pela atenção e dedicação dispensada a mim durante o atendimento de pacientes envolvidos neste estudo.

Ao Professor Dr. **Francisco Tibor Dénes** pelo incentivo e auxílio neste passo da minha carreira.

Ao Professor Dr. **Miguel Srougi** pela oportunidade de acompanhar os pacientes submetidos à cirurgia na Disciplina de Urologia.

Às psicólogas **Marlene Inácio** e **Elisa Verduguez Ugarte** pela grande colaboração neste estudo.

Às pós-graduandas **Maíra** e **Camila** pelo apoio e ajuda durante este trabalho.

À **Nilda** pela sua dedicação, auxílio e apoio nesta etapa da minha caminhada.

À **Cida**, secretária da pós-graduação, pelo carinho e colaboração neste estudo.

À **Marta**, bibliotecária, pela competente assistência e dedicação.

Às secretárias **Cristiane** e **Ana** pela ajuda na realização deste trabalho.

Ao **Josué** pela calma que me transmitiu durante editoração e finalização desta tese.

À minha amiga e colega de trabalho **Elionete Santos** pela sua ajuda e colaboração para que este estudo pudesse ser realizado.

À enfermeira **Luciana** pela sua compreensão durante este estudo.

Ao Dr. **José Ozório Lira**, à Dra. **Sylmara Fazzitto Zioli** e toda a equipe que eu trabalho pelo apoio e ajuda nesta conquista.

Ao Dr. **Francisco Obata Cordon** pela assistência e dedicação dispensada aos pacientes deste estudo.

Ao **Ricardo Soldi** pela grande ajuda na solução dos problemas com a informática.

A todos os **pacientes** envolvidos neste estudo que tornaram possível a elaboração desta tese.

A todos da **disciplina de Endocrinologia e Desenvolvimento** pela carinhosa acolhida durante todo este estudo.

Enfim, agradeço a todos os **amigos e familiares** que direta ou indiretamente colaboraram na execução deste trabalho.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS	10
3	MÉTODOS	12
3.1	Casuística	13
3.2	Método	25
3.2.1	Estudo retrospectivo	25
3.2.1.1	Avaliação pré-operatória, tratamento cirúrgico e avaliação pós-operatória.....	25
3.2.2	Estudo prospectivo	26
3.2.2.1	Avaliação morfológica	26
3.2.2.2	Avaliação funcional	28
3.2.2.3	Avaliação subjetiva	30
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
5	RESULTADOS	34
5.1	Estudo retrospectivo.....	35
5.1.1	Avaliação pré-operatória da genitália externa	35
5.1.2	Tratamento cirúrgico.....	36
5.1.3	Avaliação pós-operatória	39
5.2	Estudo prospectivo.....	43
5.2.1	Avaliação morfológica	43
5.2.2	Avaliação Funcional.....	47
5.2.3	Avaliação Subjetiva	49

6	DISCUSSÃO	52
7	CONCLUSÕES.....	60
8	ANEXOS.....	63
	Anexo 1 - Protocolo de pesquisa	64
	Anexo 2 - Questionário	65
9	REFERÊNCIAS	66

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

17 β HSD3	17-beta hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3
3 β HSD2	3-beta hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2
AUA	“American Urological Association”
DDS	Distúrbios do Desenvolvimento Sexual
DP	desvio padrão
E ₂	Estradiol
FSH	hormônio folículo estimulante
HAC-21OH	Hiperplasia Adrenal Congênita por deficiência de 21-hidroxilase
hCG	gonadotrofina coriônica humana
HV	Hermafrodita verdadeiro
HXX	Homem XX
IIFE	Índice Internacional de Função Erétil
I-PSS	Escore Internacional de Sintomas Prostáticos
PAIS	Insensibilidade parcial aos androgênios
PHF	Pseudo-hermafrodita feminino
PHM	Pseudo-hermafrodita masculino
5 α RD2	5 alfa redutase tipo 2
SUG	Seio urogenital
DG	Digenesia gonadal
17OH	17 hidroxiprogesterona
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC	Hospital das Clínicas
OR	odds ratio
IC	Intervalo de confiança
Vs	versus

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação antiga e atual dos distúrbios do desenvolvimento sexual	3
Tabela 4 - Distribuição dos pacientes por diagnostico etiológico	15
Tabela 2 - Pacientes pré-púberes e púberes com DDS: diagnóstico; tamanho peniano; resultados morfológicos e satisfação pessoal com os resultados cirúrgicos.....	17
Tabela 3 - Pacientes adultos com DDS: diagnóstico; tamanho peniano; resultados morfológicos; atividade sexual e satisfação pessoal com os resultados cirúrgicos.....	18
Tabela 5 - Relação dos procedimentos cirúrgicos realizados	39
Tabela 6 - Complicações cirúrgicas nos diferentes grupos etários	40
Tabela 7 - Idade cronológica na 1ª cirurgia e resultado morfológico.....	47
Tabela 8 - Satisfação pessoal vs resultado morfológico	47
Tabela 9 - Avaliação miccional e sintomas urinários	48
Tabela 10 - Avaliação da atividade sexual nos pacientes adultos.	49
Tabela 11 - Qualidade da atividade sexual vs Satisfação pessoal	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diferenciação dos órgãos genitais externos: masculino à esquerda e feminino à direita.....	2
Figura 2 - Genitália ambígua em paciente com DDS 46,XY (clitoromegalia e seio urogenital)	5
Figura 3 - Classificação da hipospádia de acordo com a posição do meato uretral.....	6
Figura 4 - Imagem radiológica da uretrocistografia contrastando o seio urogenital (seta) em um paciente com DDS	20
Figura 5 - Esquema da ortofaloplastia: A- incisão do prepúcio, B- ressecção do cordão fibroso ventral, C- incisão longitudinal da glândula, D- retalhos tipo Blair e rotação para face ventral.	22
Figura 6 - Esquema da técnica cirúrgica para neourethroplastia pela técnica de Denis-Browne.	22
Figura 7 - Figura esquemática da sutura em dois planos da neourethroplastia segundo a técnica de Duplay- Denis Browne modificada: corte transversal da haste peniana.....	23
Figura 8 - Derivados mullerianos (A) útero e trompas e (B) identificação de ovotestis em um paciente com DDS ovotesticular	24
Figura 9 - Foto da medida peniana no pós-operatório da masculinização da genitália externa em paciente com DDS	27
Figura 10 - Pacientes com DDS e ambigüidade genital. (A) transposição penoescrotal; (B) bifidez escrotal e (C) grande curvatura peniana e cateter para sondagem vesical no SUG.....	35

Figura 11 - Foto do pós-operatório imediato da ortofaloplastia em um paciente com genitália ambígua	37
Figura 12 - Foto da genitália externa em paciente com DDS. (A) Pós-operatório tardio de ortofaloplastia; (B) neourethroplastia distal..	38
Figura 13 - Número de procedimentos cirúrgicos para a correção da genitália ambígua e taxa de complicações cirúrgicas ao longo das décadas.....	41
Figura 14 - Média do tamanho peniano no diagnóstico e após o tratamento em pacientes adultos de acordo com a etiologia do DDS	45
Figura 15 - Fotos da genitália externa de um paciente com 46,XY DDS indeterminado. (A) Pré-operatório e (B) Pós-operatório da genitoplastia masculinizante	46

Resumo

Sircili MHP. *Evolução a longo prazo da cirurgia de masculinização da genitália ambígua em pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 74p.

Objetivo: Avaliar os resultados da genitoplastia masculinizante, com a técnica de Denis Browne, realizada em um grande grupo de pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) tratados em um único hospital de referência. **Pacientes e Métodos:** Avaliamos 65 pacientes (57 com DDS 46,XY e 8 com DDS 46,XX) com hipospádia proximal e genitália ambígua. Os resultados cosméticos e sintomas urinários foram avaliados objetivamente e os pacientes responderam a um questionário sobre sintomas urinários, atividade sexual e satisfação pessoal após o tratamento cirúrgico. A idade dos pacientes na primeira cirurgia foi em média de 9 ± 10 anos e o segundo tempo cirúrgico foi realizado em média $14,5 \pm 16,3$ meses após a primeira cirurgia. O seguimento destes pacientes foi em média de $15,1 \pm 10$ anos e a idade dos pacientes na avaliação final foi em média de $25,9 \pm 14,1$ anos.

Resultados: O aspecto cosmético foi considerado bom em 44%, regular em 53% e ruim em 3% dos pacientes. Houve diferença estatisticamente significativa na média do tamanho peniano antes do tratamento entre os grupos com deficiência de 5α -RD2 e com DDS de etiologia indeterminada ($p < 0,05$). A média do tamanho peniano na avaliação final dos pacientes pós-púberes foi de $7,8 \pm 2,4$ cm, variando de 4 to 12 cm correspondendo a $-4,4 \pm 1,3$ DP ($-6,5$ a $-1,5$ DP). Houve diferença estatisticamente significativa no tamanho peniano entre os grupos com deficiência na produção de testosterona e com deficiência de 5α -RD2 e entre os grupos com DDS de etiologia indeterminada e deficiência de 5α -RD2 ($p < 0,05$). O grupo com deficiência de 5α -RD2 apresentou o menor tamanho peniano na avaliação final ($-5,4 \pm 1$ DP). As complicações mais freqüentes foram a fistula uretral encontradas em 50% dos pacientes seguida de estenose, presente em 20% dos pacientes. O sintoma urinário mais freqüente foi a perda urinária pós miccional. A atividade sexual foi referida por 86% dos pacientes adultos sendo definida como adequada em 60%, satisfatória em 29% e insatisfatória em 11% dos pacientes. Em relação ao resultado cirúrgico, 84% dos pacientes referiram estar satisfeitos porem 11% estavam insatisfeitos com o tamanho peniano e 5% com a presença de estenose uretral. **Conclusão:** A maioria dos pacientes com DDS submetidos a genitoplastia masculinizante pela técnica de Denis Browne mostrou-se satisfeita com os resultados cirúrgicos. Entretanto, queixas sobre o tamanho peniano, atividade sexual e micção indicam que novas abordagens devem ser desenvolvidas para melhor resultado morfológico e funcional dos pacientes com distúrbio do desenvolvimento sexual.

Descritores: 1.Genitália/cirurgia 2.Transtornos da diferenciação sexual 3.Hermafroditismo 4.Determinação do sexo

Summary

Sircili MHP. *Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in a large cohort of patients with disorders of sex development* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 74p.

Purpose: To evaluate the results of masculinizing genitoplasty with the Denis Browne technique performed in a large cohort of patients with disorders of sex development (DSD) treated at a single tertiary centre. **Patients and Methods:** We evaluated 65 patients (57 with 46,XY DSD and 8 with 46,XX DSD) with proximal hypospadias and genital ambiguity. Cosmetic results and the urinary stream were evaluated objectively, and the patients responded questionnaires regarding satisfaction with the surgical results, as well as urinary and sexual symptoms. The age at first surgery was 9 ± 10 years and the second stage was performed after 14.5 ± 16.3 months. The mean follow-up was 15.1 ± 10 years and the average patients' age at the last examination was 25.9 ± 14.1 years. **Results:** Cosmetic results were considered good in 44%, regular in 53% and poor in 3% of the cases. The comparison of the mean penile length among 46,XY DSD groups identified a significant statistically difference between 5α -RD2 deficiency and undetermined DSD groups at diagnosis ($p < 0.05$). The mean penile length at last clinical evaluation in post-pubertal patients was 7.8 ± 2.4 cm, ranging from 4 to 12 cm corresponding to -4.4 ± 1.3 SD (-6.5 to -1.5 SD) and there was a significant statistically difference in the mean penile length amongst testosterone production deficiency and undetermined DSD groups with 5α -RD2 deficiency group ($p < 0.05$). The 5α RD2 deficiency group presented the smallest penile length at the last evaluation (-5.4 ± 1 SD). The most common complications were urethral fistula (50%) and stenosis (20%) and the most frequent urinary symptom was dribbling after micturition. Sexual activity was reported by 86% of adult patients and was adequate in 60%, satisfactory in 29% and unsatisfactory in 11% of them. Overall, 84% referred satisfaction with surgical results, but 11% complained about penile length and 5% about urethral stenosis. **Conclusion:** Most of the DSD patients were satisfied with the long-term results of masculinizing genitoplasty using Denis Browne technique, although specific complaints about small penis size, sexual activity and urinary symptoms were frequent. New approaches should be developed to achieve full satisfaction of DSD patients in adulthood.

Descriptors: 1.Surgery/genitalia 2.Disorders of sexual differentiation
3.Hermaphroditism 4.Sex determination (analysis)

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) resultam de anormalidades no complexo processo de diferenciação sexual, a qual tem origem na informação genética contida nos cromossomos X e Y, assim como nos autossomos. O desenvolvimento da genitália externa começa aproximadamente na 8ª semana de gestação e se completa até a 12ª semana. Durante este período, a ação dos é a responsável pela diferenciação da genitália externa masculina (Jost, 1972) (Figura 1).

Organogênese dos genitais externos

Figura 1 - Diferenciação dos órgãos genitais externos: masculino à esquerda e feminino à direita

Os pacientes com genitália ambígua por distúrbios do desenvolvimento sexual constituem um desafio para os profissionais que se empenham no seu tratamento e acompanhamento a longo prazo.

Os pacientes com DDS foram classificados inicialmente por Klebs de acordo com seu sexo gonadal e denominados: hermafroditas verdadeiros os indivíduos que apresentavam tecido ovariano e testicular; pseudo-hermafroditas masculinos aqueles que apresentavam gônada masculina e ambigüidade dos genitais internos e ou externos e pseudo-hermafroditas femininos aqueles que apresentavam genitália interna feminina e virilização dos genitais externos (Federman, 1967).

Estes pacientes eram classificados como estados intersexuais até 2006 quando ocorreu o consenso mundial sobre o tratamento dos distúrbios da diferenciação sexual, e determinada a mudança na nomenclatura destas patologias com o objetivo de diminuir o constrangimento que a denominação anterior causava (Lee et al., 2006) (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação antiga e atual dos distúrbios do desenvolvimento sexual (Hughes, 2006)

Prévia	Atual
Intersexo	Distúrbios do Desenvolvimento sexual (DDS)
Pseudo hermafrodita masculino (PHM)	DDS 46, XY
Pseudo hermafrodita feminino (PHF)	DDS 46, XX
Hermafrodita Verdadeiro (HV)	DDS 46, XX ovotesticular
Homem XX	DDS 46, XX testicular
46, XY sexo reverso	Digenesia gonadal completa 46,XY

Uma série de fatores influencia a determinação sexual. Frente a um paciente com ambigüidade genital a anamnese é fundamental para o diagnóstico, que se inicia com a história gestacional e história familiar, questionando sobre exposição materna a androgênios ou progestogênios e a ocorrência de mortes em recém-nascidos. Investigar a presença de consangüinidade entre os pais e outros casos afetados na família é importante uma vez que a maioria das causas de genitália ambígua apresenta herança autossômica recessiva (Mendonça, 1994) (Figura-2).

A incidência da ambigüidade genital é relativamente pequena, 1:30.000 nascimentos (Dmowski et al., 1970), mas é um problema de suma importância pelas graves repercussões, não só psicológicas, mas também sociais, causadas aos pacientes e seus familiares. Com o objetivo de diminuir o impacto destas manifestações, o diagnóstico e o tratamento destas malformações têm que ser precoce e preciso (Damiani, 2002; Bolkenius et al., 1984).

Figura 2 - Genitália ambígua em paciente com DDS 46,XY (clitoromegalia e seio urogenital)

Ao exame físico procuramos: a presença de estigmas somáticos que podem sugerir quadro sindrômico; a presença, posição e forma das gônadas; identificamos os orifícios perineais; medimos o falo e observamos sua curvatura. A posição do meato uretral determina os diferentes tipos de hipospádia. A hipospádia pode ser classificada em anterior, mediana ou posterior, dado este importante para determinar a programação do tratamento cirúrgico (Figura 3).

Figura 3 - Classificação da hipospádia de acordo com a posição do meato uretral (Walsh, 2002)

A avaliação prossegue com exames laboratoriais e de imagem. Fazem parte desta etapa o cariótipo, a avaliação hormonal e os exames de imagem tais como ultra-som e genitografia (Mendonça, 2009).

Uma equipe multidisciplinar treinada deve estar envolvida no tratamento destes pacientes, pois o impacto familiar destas patologias é grande, principalmente pela indefinição do sexo ao nascimento. A equipe deve ser composta pelo clínico, pelo cirurgião e pelo psicólogo (Guerra, 2005).

Os distúrbios da diferenciação sexual são raros e há poucos trabalhos na literatura analisando o resultado cirúrgico a longo prazo (Pellerin et al., 1989; Farkas, 1993). Grande parte dos trabalhos consiste em casuísticas

pequenas, com a participação de vários cirurgiões que utilizaram técnicas variadas para correção da genitália externa, o que impede uma avaliação adequada do resultado final.

Pela multiplicidade de aspectos com que os distúrbios do desenvolvimento sexual se apresentam não é possível corrigir a ambigüidade genital de forma padronizada, pois em muitos deles a atitude tem que ser individualizada. O processo de masculinização da genitália externa ambígua é complexo, demorado e realizado em vários estágios (Kruk-Jeromin, 1996; Ludovici, 1986). O tratamento cirúrgico para a masculinização da genitália externa ambígua consiste na correção da hipospádia, orquidopexia e escrotoplastia. Também faz parte deste tratamento, a retirada de órgãos genitais internos, contraditórios ao sexo definido (Joseph, 2003). Esta ressecção é atualmente realizada por via laparoscópica que resulta na ausência de cicatrizes extensas no abdômen (Denes et al., 2001).

A Unidade de Endocrinologia de Desenvolvimento da Disciplina de Endocrinologia associada à Disciplina de Urologia da FMUSP constituem, há mais de 40 anos, um centro de referência para tratamento da genitália ambígua. Um aspecto fundamental é que os pacientes foram operados, na maioria das vezes, pelo mesmo cirurgião com a mesma técnica durante todos estes anos permitindo uma avaliação do tratamento cirúrgico sem variáveis individuais.

A correção da hipospádia consiste: na ortofaloplastia, que elimina a curvatura peniana; na uretroplastia, que tem como finalidade criar um canal

urinário levando o meato uretral até a extremidade glandar; na glanduloplastia, que dá forma cônica à glândula e na redistribuição do prepúcio de forma cilíndrica ao redor da haste peniana (postoplastia). Quando presente, o seio urogenital (SUG) também é ressecado (colpectomia) (Innes-Williams, 1981).

O procedimento cirúrgico pode ser feito em tempo único ou dois tempos. Há autores que defendem a correção cirúrgica em dois tempos para os casos de hipospádia posterior (Pohl et al., 2004), reservando as técnicas em um só tempo para as hipospádias mediana e anterior (Duckett, 1993). A correção em tempo único para as hipospádias proximais nem sempre garante a correção da curvatura peniana e a ocorrência de fístulas e de deiscência da sutura da neouretra é mais freqüente devido a sua longa extensão (Pohl, 2004).

A maioria dos pacientes com DDS apresenta hipospádia posterior com grande curvatura peniana. Nestes casos, a técnica mais utilizada são aquelas realizadas em dois tempos como a de Duplay-Denis Browne (Browne, 1936; Ludovici, et al., 1986). Nesta técnica a ortofaloplastia, é feita no primeiro tempo cirúrgico e a neouretroplastia no segundo tempo. Apesar dos grandes avanços técnicos e da disponibilidade de material cirúrgico mais delicado ainda ocorrem várias complicações cirúrgicas, tais como fístulas urinárias e persistência da curvatura peniana. (Lobe et al., 1987; Hecker, 1984).

Muitos trabalhos defendem a correção cirúrgica precoce até o segundo ano de vida quando a criança reconhece a sua genitália e a diferencia da genitália do sexo oposto (Hecker, 1982; Donahoe, 1977;

Money, 1955), embora não se saiba o efeito da idade cronológica no resultado cirúrgico.

Os resultados a longo prazo são escassos na literatura devido à raridade da patologia e da dificuldade de localização dos pacientes mais tardiamente (Lam, 2005; Migeon, 2002; Chertin, 2005, Nihoul-Fékété, 2006).

Nosso principal objetivo é identificar o distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) que levou a esta alteração genital e dar ao paciente um gênero compatível com a sua vida social, familiar e sexual (Mendonça et al., 1987; Mendonça et al., 1996; Mendonça et al., 2000)

Uma vez estabelecido o diagnóstico devemos definir o tratamento clínico e o cirúrgico, com a correção da genitália externa ambígua através da masculinização ou da feminização, sempre com o objetivo de adequar os genitais para uma atividade sexual satisfatória e fertilidade na vida adulta (Mendonça, 1994).

2 OBJETIVOS

1. Analisar retrospectivamente os aspectos clínicos e cirúrgicos dos pacientes com DDS 46,XY e 46, XX, submetidos à cirurgia de masculinização da genitália externa ambígua.
2. Avaliar o aspecto morfológico e funcional da genitália após a cirurgia de masculinização da genitália externa ambígua em um grupo de pacientes com DDS, em seguimento em um único hospital de referência.
3. Correlacionar o tamanho peniano antes e após o tratamento com o diagnóstico etiológico do DDS
4. Avaliar os fatores que influenciaram os resultados cirúrgicos, tanto morfológicos quanto funcionais.
5. Avaliar a satisfação pessoal referida pelos pacientes com o resultado cirúrgico

3 MÉTODOS

3.1 Casuística

O projeto desta pesquisa foi aprovado pela Comissão de ética e um termo de consentimento livre e esclarecido foi lido e assinado por todos os pacientes envolvidos.

Nossa casuística consiste de 65 pacientes portadores de distúrbios da diferenciação sexual com ambigüidade genital que foram submetidos à masculinização da genitália externa e estão em acompanhamento na Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento da Disciplina de Endocrinologia desde 1964 até a presente data (Tabelas 2 e 3).

Todos os pacientes haviam sido submetidos à avaliação citogenética, hormonal e por imagem.

A avaliação citogenética dos pacientes com DDS revelou cariótipo 46,XY em 57 pacientes e 46,XX em 8 pacientes. A digenesia gonadal foi encontrada como causa de DDS 46,XY em 14 pacientes, sendo que 9 apresentavam digenesia gonadal devido a anormalidades cromossômicas e 5 apresentavam digenesia gonadal parcial. Três pacientes apresentavam deficiência de 17 β hidroxilase tipo 3 e um paciente apresentava deficiência em 3 beta hidroxilase tipo 2 como causa DDS 46,XY . 11 pacientes tinham DDS 46,XY por deficiência da 5 alfa redutase tipo 2 (5 α RD2), 7 pacientes tinham DDS 46,XY por insensibilidade parcial aos androgênios, 19 pacientes

apresentavam DDS 46,XY de causa indeterminada e 2 pacientes apresentavam DDS 46,XY associada a quadro sindrômico. As causas de DDS 46,XX foram DDS ovotesticular em 5 pacientes e HAC por deficiência da 21-hidroxilase em 3 pacientes. Todos os pacientes com DDS 46,XX foram criados como meninos (Tabelas 2 e 3).

Distribuição dos pacientes por grupos etiológicos de DDS

Para melhor análise os pacientes foram agrupados por etiologias de DDS que resultam em deficiência na produção, metabolização ou ação da testosterona. Grupo 1: pacientes com deficiência na produção de testosterona (Digenesia gonadal parcial e por anormalidades cromossômicas, deficiência de 17 β hidroxilase tipo 3, deficiência de 3 β hidroxilase tipo 2, DDS ovotesticular e quadros sindrômicos). Grupo 2: pacientes com deficiência na metabolização de testosterona por deficiência da enzima 5 α RD2. Grupo 3: pacientes com deficiência na ação da testosterona por Síndrome da insensibilidade parcial aos androgênios. Grupo 4: pacientes com DDS 46,XY de etiologia indeterminada, mesmo após estudo hormonal e estudo molecular do receptor androgênico. Grupo 5: pacientes com DDS 46,XX devido a HAC por deficiência da 21 OH (Tabela 4).

Tabela 4 -Distribuição dos pacientes por diagnostico etiológico (n=65)

Diagnóstico	n
Grupo 1 DDS 46,XY por deficiência na produção de testosterona	
DDS por alteração cromossômica	9
Digenesia Gonadal 46, XY	5
DDS 46, XX ovário-testicular	5
DDS 46, XY por defeito de síntese de testosterona	
17 β HSD 3	3
3 β HSD 2	1
DDS 46, XY associado a quadro sindrômico	2
Grupo 2 - Defeito na metabolização da testosterona	
DDS 46, XY por deficiência de 5 α redutase 2	11
Grupo 3 - Insensibilidade aos androgênios	
DDS 46, XY por defeito parcial do receptor androgênico (PAIS)	7
Grupo 4 - DDS 46, XY de origem indeterminada	
	19
Grupo 5 - DDS 46, XX por HAC-21OHD e sexo social masculino	
	3

A avaliação hormonal realizada para elucidação diagnóstica identificou função testicular normal nos pacientes portadores de insensibilidade parcial aos androgênios e deficiência da 5 α RD2, níveis de testosterona reduzidos após estímulo com hCG e acúmulo de precursores acima do defeito enzimático nos portadores de defeito de síntese de testosterona. Os pacientes com digenesia gonadal apresentaram níveis

elevados das gonadotrofinas em condição basal, principalmente de FSH e níveis baixos de testosterona após estímulo com hCG. Os pacientes com Hiperplasia Adrenal Congênita apresentaram concentrações basais elevadas de 17OH progesterona ($>50\text{ng/ml}$). A dosagem de estradiol (E_2) basal foi realizada nos pacientes com cariótipo 46,XX.

Tabela 2 - Pacientes pré-púberes e púberes com DDS: diagnóstico; tamanho peniano; resultados morfológicos e satisfação pessoal com os resultados cirúrgicos

Paciente	Diagnóstico	Tamanho peniano no diagnóstico			Tamanho peniano após tratamento			Ganho do tamanho peniano	Resultado morfológico	Satisfação pessoal com a cirurgia
		Idade (anos)	(cm)	(DP)	Idade (anos)	(cm)	(DP)			
1	DDS 46,XY Indeterminado	0	3	-3,5	14	8,5	-2,3	5,5	Bom	Sim
2	DDS 46,XY Indeterminado				12	6	-2,1		Regular	Sim
3	DDS 46,XY Indeterminado	1	3	-2,1	3	5	-1,2	2	Bom	Sim
4	DDS 46,XY Indeterminado	1	1,5	-4	4	3	-3,6	1,5	Bom	Sim
5	DDS 46,XY Indeterminado	4	4,5	-2	14	9	-1,9	4,5	Bom	Sim
6	DDS 46,XY Indeterminado	0	3	-2,1	4	4,5	-2	1,5	Bom	Sim
7	DDS 46,XY Indeterminado		7,5		16	10	-2	2,5	Bom	Sim
8	DDS 46,XY Indeterminado				3				Regular	Não informado
9	DDS 46,XY Indeterminado	1	3	-2,6	2	5	-0,6	2	Bom	Sim
10	DDS 46,XY Indeterminado	1	4,2	-1,1	8	4,5	-2,5	0,3	Regular	Sim
11	DDS 46,XY Indeterminado				9	5,5	-1,5		Bom	Sim
12	DDS 46,XY Indeterminado	2	3,3	-2,7	15	11,5	-0,9	8,2	Bom	Não informado
13	DDS 46,XY Indeterminado				17				Bom	Sim
14	DG por anormalidades cromossômicas	3	1,4	-5,2	10	4,5	-2,6	3,1	Ruim	Sim
15	DG por anormalidades cromossômicas	1	2,8	-2,9	9	4,8	-2,2	2	Regular	Sim
16	DG por anormalidades cromossômicas	1	3,8	-1,6	11	5	-2,3	1,2	Regular	Sim
17	DG por anormalidades cromossômicas	0	3	-2,1	14	7	-3,5	4	Regular	Sim
18	DG mista	0	2,5	-2,75	9	5	-2	2,5	Regular	Sim
19	DG mista	0	3,5	-1,5	16	7,5	-3,9	4	Bom	Sim
20	DDS 46,XX por HAC (Def. de 21OH)	4	5,5	-0,88	17	10	-2,7	4,5	Regular	Sim
21	PAIS	2	3	-3,1	16	4	-6,2	1	Regular	Sim

DDS- Distúrbios do Desenvolvimento Sexual; DG-Digenesia Gonadal; HAC- Hiperplasia Adrenal Congênita; Def.de 21OH- Deficiência de 21 hidroxilase; PAIS- Síndrome da Insensibilidade Parcial aos Androgênios; cm- centímetro; DP- Desvio Padrão

Tabela 3 - Pacientes adultos com DDS: diagnóstico; tamanho peniano; resultados morfológicos; atividade sexual e satisfação pessoal com os resultados cirúrgicos

Paciente	Diagnóstico	Tamanho peniano no diagnóstico			Tamanho peniano final			Ganho do tamanho peniano em cm	Resultado morfológico	Atividade sexual	Satisfação pessoal com a cirurgia
		Idade em anos	(cm)	(DP)	Idade em anos	(cm)	(DP)				
	DDS 46,XY										
1	Indeterminado	11	6	-1,5	18	8,5	-3,75	2,5	Bom	Sim	Sim
2	Indeterminado	3	2	-4,5	21	6,5	-5	4,5	Bom	Sim	Sim
3	Indeterminado				52	12	-5,3		Regular	Sim	Sim
4	Indeterminado	16	8	-3,5	19	12	-1,5	4	Regular	Não	Sim
5	Indeterminado	5	4,8	-2,1	22	8,5	-3,75	3,7	Regular	Não	Sim
6	Indeterminado				35	12	-1,5		Bom	Sim	Não
7	Indeterminado				24	6,5	-5		Bom	Sim	Não
8	Deficiência de 17 β -HSD3	14	3,2	-6,3	28	4,5	-6,2	1,3	Regular	Não	Não
9	Deficiência de 17 β -HSD3	21	6,8	-4,8	43	7	-4,7	0,2	Regular	Sim	Sim
10	Deficiência de 17 β -HSD3	26	6	-5,3	44	7	-4,7	1	Regular	Sim	Não
11	Deficiência de 3 β -HSD2	1	4,7	-0,5	19	9,5	-3,1	4,8	Regular	Não	Sim
12	Deficiência de 5 α -RD2	9	2	-4,5	26	7	-4,7	5	Regular	Sim	Sim
13	Deficiência de 5 α -RD2	19	3	-5,0	19	8,5	-3,75	5,5	Ruim	Sim	Sim
14	Deficiência de 5 α -RD2	15	7	-3,9	21	7	-4,7	0	Regular	Sim	Sim
15	Deficiência de 5 α -RD2				48	4,5	-6,25		Regular	Sim	Sim
16	Deficiência de 5 α -RD2	14	4	-5,7	36	8	-4	4	Regular	Sim	Sim
17	Deficiência de 5 α -RD2	31	5	-5,9	53	5	-5,9	0	Bom	Sim	Sim
18	Deficiência de 5 α -RD2				41	4,5	-6,2		Regular	Sim	Sim
19	Deficiência de 5 α -RD2				35	4	-6,5		Regular	Sim	Sim
20	Deficiência de 5 α -RD2	6	2,5	-4,6	20	5	-5,9	2,5	Regular	Não	Sim
21	Deficiência de 5 α -RD2	31	2,5	-7,5	49	4	-6,5	1,5	Regular	Sim	Não
22	Deficiência de 5 α -RD2	17	2	-7,6	30	6,2	-5,2	4,2	Bom	Sim	Sim

Continua

Paciente	Diagnóstico	Tamanho peniano no diagnóstico			Tamanho peniano final			Ganho do tamanho peniano em cm	Resultado morfológico	Atividade sexual	Satisfação pessoal com a cirurgia
	DDS 46,XY	Idade em anos	(cm)	(DP)	Idade em anos	(cm)	(DP)				
23	Anormalidades cromossômicas	9	3	-4,0	41	9	-3,4	6	Regular	Sim	Sim
24	Anormalidades cromossômicas	1	3	-2,6	19	8,5	-3,75	5,5	Bom	Sim	Não
25	Anormalidades cromossômicas	53	8,5	-3,7	53	9,5	-3,1	1	Bom	Sim	Sim
26	Anormalidades cromossômicas				34	10	-2,8		Regular	Não	Sim
27	Anormalidades cromossômicas	5	4,5	-2,4	29	8,5	-3,75	4	Regular	Sim	Sim
28	Anormalidades cromossômicas	34	5	-5,9	45	7	-4,7	2	Regular	Sim	Não
29	Digenesia gonadal parcial	16	7	-4,2	31	9	-3,4	2	Bom	Sim	Não
30	Digenesia gonadal parcial	7	4,5	-2,4	25	9,5	-3,1	5	Regular	Sim	Sim
31	PAIS	14	8,7	-2,1	35	10	-2,8	1,3	Bom	Sim	Sim
32	PAIS				38	6,5	-5		Bom	Sim	Sim
33	PAIS	31	3,7	-6,7	35	4	-6,5	0,3	Regular	Sim	Sim
34	PAIS	9	4	-3,0	29	5,5	-5,6	1,5	Regular	Sim	Sim
35	PAIS	6	2,8	-4,3	25	6,5	-5	3,7	Bom	Sim	Sim
36	PAIS				33	5,5	-5,6		Regular	Sim	Não
37	Síndrome de Fraiser				27	10	-2,8		Bom	Sim	Sim
DDS 46,XX											
1	DDS ovotesticular	21	8	-4,0	25	10	-2,8	2	Regular	Sim	Sim
2	DDS ovotesticular	1	1,5	-4,5	34	10	-2,8	8,5	Regular	Sim	Não
3	DDS ovotesticular				52	8	-4		Bom	Sim	Sim
4	DDS ovotesticular				49	8	-4		Bom	Sim	Sim
5	DDS ovotesticular	3	2,5	-4,0	38	9	-3,4	6,5	Regular	Sim	Sim
6	HAC por Def. de 21OH	33	5	-5,9	38	5,5	-5,6	0,5	Bom	Sim	Sim
7	HAC por Def. de 21OH	13	5,5	-3,8	23	7,5	-4,4	2	Bom	Sim	Sim

DDS- Distúrbios do Desenvolvimento Sexual; HAC- Hiperplasia Adrenal Congênita; Def.de 21OH- Deficiência de 21 hidroxilase; PAIS= Síndrome da Insensibilidade Parcial aos Androgênios; cm- centímetro; DP- Desvio Padrão; Anormalidades cromossômicas= Digenesia Gonadal por anormalidades cromossômicas

A mutação genética foi identificada em todos os pacientes DDS 46,XY com deficiência de 17 β hidroxilase tipo 3, 3-beta hidroxilase tipo 2 e deficiência de 5-alfa redutase tipo2, mutação genética também foi encontrada em 4 pacientes com Síndrome de insensibilidade parcial aos androgênios. Mutações no gene *CYP21A2* (deficiência da 21-hidroxilase) foram encontradas nos pacientes com HAC.

Nos exames de imagem pré-operatórios, o ultrassom pélvico identificou útero nos pacientes 46,XX, e a uretrocistografia miccional identificou a presença do seio urogenital. A tomografia de abdômen foi realizada nos pacientes com suspeita de gonadoblastoma (Figura 4).

Figura 4 - Imagem radiológica da uretrocistografia contrastando o seio urogenital (seta) em um paciente com DDS

A avaliação endoscópica foi realizada sob anestesia quando a imagem radiológica não foi conclusiva.

Tratamento Hormonal

Os pacientes pré-púberes foram tratados com ésteres de testosterona por via intramuscular duas doses de 125 mg , a cada 3 semanas, seguido por tratamento tópico com 2,5 g de 2,5% diidrotestosterona creme de 2-6 meses para aumentar tamanho peniano. Os pacientes com DDS 46,XY e DDS 46,XX pós-púberes foram tratados durante 2-8 meses com ésteres de testosterona por via intramuscular na dose de 250 mg a cada 1-2 semanas. Pacientes com PAIS receberam doses mais elevadas de ésteres de testosterona (250-500 mg duas vezes por semana), a fim de otimizar o ganho no tamanho peniano e desenvolver os caracteres sexuais secundários. O ganho máximo de tamanho peniano ocorre após 6 meses de tratamento com dose elevada, e após este período a dose normal é reintroduzida (Mendonca et al., 1996; Melo et al., 2003; Mendonca et al., 2009). Para todos os pacientes pós-púberes com PAIS e deficiência de 5 α RD2 o tratamento com ésteres de testosterona por via intramuscular foi seguido por aplicações diárias de 2,5 g de 2,5% gel diidrotestosterona (aplicado sobre a pele do abdômem e da coxa) por 3 a 11 meses.

Tratamento Cirúrgico

A masculinização da genitália ambígua foi realizada em 95% dos pacientes na disciplina de Urologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, pela a técnica de Duplay-Denis Browne modificada. Esta técnica foi realizada em dois tempos cirúrgicos: no primeiro tempo a ortofaloplastia (retificação da haste peniana e redistribuição da pele do prepúcio) foi realizada segundo a técnica descrita por Blair em 1933; e no segundo tempo cirúrgico foi realizada a neourethroplastia $14,5 \pm 16,3$ meses (3 a 96 meses) após o primeiro tempo (Figura 5).

Figura 5 - Esquema da ortofaloplastia: A- incisão do prepúcio, B- ressecção do cordão fibroso ventral, C- incisão longitudinal da glândula, D- retalhos tipo Blair e rotação para face ventral. (Retik, 1994)

Figura 6 - Esquema da técnica cirúrgica para neourethroplastia pela técnica de Denis-Browne. (Retik, 1994)

Na técnica utilizada em nossos pacientes (Duplay-Denis Browne modificada) a confecção da neouretra se caracterizou pela sutura em dois planos, sendo o primeiro com pontos subcuticulares e o segundo plano com pontos transfixantes de tecido subcutâneo e cuticular recobrindo a neouretra tubularizada (Figura 7).

Figura 7 - Figura esquemática da sutura em dois planos da neourotoplastia segundo a técnica de Duplay- Denis Browne modificada: corte transversal da haste peniana. (Queiroz e Silva, 1976)

A retirada dos derivados mullerianos, gônadas disgenéticas, gônadas não compatíveis com o sexo masculino (Figura 8) ou com tumores quando necessária foi realizada por laparotomia, mais recentemente substituída pela laparoscopia (Dénes, 2001).

Figura 8 - Derivados mullerianos (A) útero e trompas e (B) identificação de ovotestis em um paciente com DDS ovotesticular

As estruturas retiradas durante os procedimentos cirúrgicos terapêuticos foram submetidas a estudo anatomopatológico

Procedimentos complementares foram realizados, tais como biópsia de gônadas, orquidopexia, orquiectomia, colocação de próteses testiculares, e mastectomia, quando necessários.

Cinco pacientes tiveram procedimentos cirúrgicos prévios, sem sucesso, fora do HCFMUSP e foram submetidos à reabordagens cirúrgicas para correção da ambigüidade genital na Disciplina de urologia do HCFMUSP. Três pacientes foram submetidos à correção da ambigüidade

genital em outro hospital e deram continuidade ao tratamento clínico na Disciplina de endocrinologia do HCFMUSP.

A média da idade cronológica dos pacientes, por ocasião da primeira cirurgia da genitália, foi de 9 ± 10 anos (0,4 - 47) e o tempo médio de seguimento pós-operatório foi $15,1 \pm 10$ anos (1 - 42). A média da idade cronológica dos pacientes na data da avaliação final foi de $25,9 \pm 14,1$ anos (2 a 53), sendo que 44 pacientes eram adultos (> 18 anos), 10 pacientes estavam em idade puberal (entre 12 e 18 anos) e 11 pacientes eram ainda pré-púberes (Tabelas 2 e 3).

3.2 Método

3.2.1 Estudo retrospectivo

3.2.1.1 Avaliação pré-operatória, tratamento cirúrgico e avaliação pós-operatória

A análise dos prontuários nos forneceu os seguintes dados: 1- aspecto da genitália externa no pré-operatório; 2- medida peniana realizada, no momento da admissão destes pacientes no ambulatório da endocrinologia; 3- dados sobre a data da realização da primeira cirurgia da genitália; 4- idade do paciente na primeira intervenção cirúrgica; 5- número de cirurgias necessárias para a correção da genitália ambígua;

6- complicações no pós-operatório; 7- tipo e número de cirurgias realizadas para corrigir as complicações (Anexo 1).

3.2.2 Estudo prospectivo

Os pacientes foram avaliados durante seu atendimento ambulatorial, e aqueles que não tinham retorno agendado foram convocados por telefone ou carta.

3.2.2.1 Avaliação morfológica

Exame físico da genitália externa

Todos os pacientes foram submetidos ao exame físico da genitália externa, na mesma ocasião e pelo mesmo profissional (MHPS). Os aspectos analisados no exame físico foram: 1- tamanho peniano; 2-aspecto da haste peniana (curvatura, rotação e distribuição do prepúcio); 3- aspecto da glândula; 4- posição do meato uretral; 5- aspecto da bolsa testicular (bifidez e transposição peno-escrotal); 6- presença ou não de pênis embutido (Anexo1).

A presença de gônadas ou próteses na bolsa testicular foi avaliada, mas não foi considerada como um critério para classificação do resultado cirúrgico.

Medida peniana

As medidas penianas (Figura 9) foram realizadas com régua rígida graduada em milímetros, com o pênis em flacidez e sob tração manual máxima, com a régua na porção dorsal da haste peniana, fazendo pressão sobre a gordura supra púbica, desde o ângulo cutâneo pubopeniano até a extremidade da glândula e comparadas com a curva normal de tamanho peniano (Gabrich et al., 2007).

Todos os pacientes foram fotografados durante seu atendimento ambulatorial, após consentimento por escrito.

Figura 9 - Foto da medida peniana no pós-operatório da masculinização da genitália externa em paciente com DDS

Crterios para avaliao morfolgica

Os resultados morfolgicos foram classificados como bom regular e ruim, de acordo com o seguinte critrio: 1- **Bom**: genitlia externa de aspecto masculino com falo retificado, glnde cnica, meato uretral posicionado na extremidade glndar, ausncia de bifidez escrotal ou transposio peno-escrotal. 2- **Regular**: genitlia externa de aspecto masculino, porm com at dois dos itens morfolgicos acima citados, no corrigidos. 3- **Ruim**: persistncia de ambigidade genital ou mais do que dois itens no corrigidos.

3.2.2.2 Avaliao funcional

Durante a avaliao ambulatorial os pacientes responderam a questionrios adaptados sobre os sintomas urinrios “Escore Internacional de Sintomas Prostticos” (I-PSS), atividade sexual “ndice Internacional de Funo Ertil” (IIFE) e satisfao pessoal quanto aos resultados cirrgicos. Os pacientes foram tambm questionados sobre a idade que gostariam de ter tido a correo da ambigidade genital (Anexo 2).

Avaliao miccional

Os sintomas miccionais foram investigados atravs de um questionrio adaptado e da observao do jato miccional. Foram investigadas queixas sobre a posio do paciente durante a mico (em p ou sentado), esforo miccional, jato urinrio (fino ou espalhado),

perdas urinárias pós-miccionais ou necessidade de ordenhar a uretra após a micção. A micção foi considerada normal quando o paciente conseguia urinar em pé, sem esforço miccional, com jato urinário reto e calibroso direcionado para frente, sem perdas urinárias pós-miccionais e sem necessidade de ordenhar a uretra após a micção. O jato urinário fino ou para baixo foi indicativo da presença de estenose ou fístula uretral respectivamente, com provável necessidade de reabordagem cirúrgica.

Avaliação da atividade sexual

A atividade sexual foi avaliada através de questionário abordando a aparência peniana durante a ereção, capacidade de ter atividade sexual com coito intra-vaginal e presença ou não de ejaculação. A atividade sexual foi classificada como adequada, satisfatória e insatisfatória conforme os seguintes critérios adotados: **Atividade adequada**, quando o paciente referia ereção sem dor e sem curvatura da haste peniana, podia manter a atividade sexual com coito intra-vaginal e apresentava orgasmo com ejaculação. **Atividade satisfatória** quando referia ter ereção sem curvatura da haste peniana e sem dor, apresentava orgasmo, porém não apresentava ejaculação. **Atividade sexual insatisfatória** quando o paciente referia não conseguir manter a atividade sexual.

Contribuíram para as informações sobre a atividade sexual, as psicólogas, Marlene Inácio e Elisa Verduquez Ugarte que compõem a equipe multidisciplinar responsável pelo tratamento destes pacientes em estudo.

3.2.2.3 Avaliação subjetiva

Os pacientes foram questionados quanto à satisfação pessoal com o resultado cirúrgico e quanto à idade em que desejariam ter tido a correção da ambiguidade genital.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas estão apresentadas em média, desvio-padrão e intervalo. Para avaliar a distribuição dos dados, foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov ($p > 0,05$). A normalidade foi atingida para todas as variáveis e testes paramétricos foram aplicados.

A correlação entre duas variáveis numéricas foi estimada pelo coeficiente de correlação de Pearson. Para a comparação das médias entre grupos foi aplicado o teste *t* de Student. Análise de variância seguida pelo teste *post hoc* de Tukey foi utilizada para comparar as médias das medidas penianas entre grupos de acordo com o diagnóstico, antes e após tratamento.

Os pacientes foram distribuídos de acordo com a idade cronológica na data da primeira correção cirúrgica em três grupos etários (<2 anos, entre 2 e 12 e >12 anos). Foram consideradas variáveis categóricas: atividade sexual (Sim/Não), satisfação pessoal (sim/não), complicações cirúrgicas (sim/não) e resultados morfológicos (bom, regular e ruim). A associação entre duas variáveis categóricas foi estimada em tabelas de contingência pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado.

A influência de variáveis independentes que potencialmente afetam a satisfação pessoal (variável dependente) nos pacientes sexualmente ativos (tamanho peniano, resultados morfológicos e atividade sexual categorizada) foi analisada por regressão logística uni- e multivariada.

A análise estatística foi realizada utilizando o software SigmaStat® para Windows (versão 2.03, SPSS Inc, San Rafael, CA). Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Estudo retrospectivo

Quando admitidos para o início do tratamento, 44 pacientes estavam em idade pré-puberal, 10 pacientes estavam em idade puberal e 11 pacientes estavam em idade adulta.

5.1.1 Avaliação pré-operatória da genitália externa

Todos apresentavam genitália ambígua com hipospádia proximal sendo que 45 (75%) tinham bifidez escrotal, 40 (68%) transposição peno-escrotal e 21 pacientes (35,5%) apresentavam bifidez scrotal e transposição peno-escrotal associadas à hipospádia proximal (Figura 10).

Figura 10 - Pacientes com DDS e ambigüidade genital. (A) transposição penoescrotal; (B) bifidez escrotal e (C) grande curvatura peniana e cateter para sondagem vesical no SUG

Em 28 pacientes as gônadas estavam criptorquídicas bilateralmente sendo palpáveis no canal inguinal em 25 pacientes, enquanto que 19 apresentavam criptorquidia unilateral. Quinze pacientes apresentavam as gônadas palpáveis bilateralmente na bolsa testicular.

Idade do paciente na primeira cirurgia

A correção cirúrgica da ambigüidade genital foi realizada em 44 pacientes em idade pré-puberal (68%), sendo 21 deles (32%) abaixo de 2 anos de idade.

5.1.2 Tratamento cirúrgico

A correção cirúrgica foi realizada em dois tempos. No primeiro tempo foi realizada a ortofaloplastia, a neourethroplastia proximal e quando necessária também a colpectomia. No segundo tempo cirúrgico foi realizada a neourethroplastia distal, a glanduloplastia e a postoplastia. O tratamento cirúrgico foi realizado na grande maioria dos pacientes pelo Prof Dr Frederico Arnaldo de Queiroz e Silva da Disciplina de Urologia da FMUSP.

No primeiro tempo cirúrgico todos os pacientes fizeram a ortofaloplastia, 37 (63%) realizaram também a neouretra proximal e 19 (32%) a colpectomia. Dois pacientes realizaram colpectomia no segundo tempo cirúrgico. A correção da bifidez escrotal foi realizada no primeiro tempo cirúrgico em 12 casos e em quatro pacientes no segundo tempo cirúrgico (Figura11).

Figura 11 - Foto do pós-operatório imediato da ortofaloplastia em um paciente com genitália ambígua

Dos 19 pacientes que realizaram a colpectomia nesta fase, 18 foram avaliados quanto aos sintomas urinários, destes, 11 (61%) referiram perda urinária pós-miccional e 8 (47%) faziam a ordenha desde a porção bulbar da neouretra para prevenir as perdas urinárias pós-miccionais. Sete pacientes (41%) não referiram perdas urinárias ou ordenha da neouretra. Não observamos correlação entre a colpectomia e a ocorrência de fistulas ou estenoses ($p>0,05$).

No segundo tempo cirúrgico a neourethroplastia distal foi realizada em 46 (78%) pacientes e foi postergada para 3ª ou 4ª intervenção cirúrgica nos casos em que houve complicações pós-operatórias da primeira cirurgia tais como, estenose uretral e/ou persistência de curvatura peniana.

A postoplastia e a glanduloplastia foram realizadas em todos os pacientes. A cirurgia para correção da transposição peno-escrotal foi realizada em 8 pacientes e houve re-intervenção em um paciente para corrigir a persistência da transposição (Figura 12).

Figura 12 - Foto da genitália externa em paciente com DDS. (A) Pós-operatório tardio de orquidopexia; (B) neourethroplastia distal

A orquidopexia foi realizada em 27 pacientes, a orquiectomia em 11 casos e colocação de prótese testicular unilateral ou bilateral foi realizada em 15 pacientes.

A laparotomia para exérese de gonadoblastoma ocorreu em um paciente e a laparoscopia com retirada dos derivados müllerianos foi realizada em 12 pacientes.

A mastectomia bilateral foi realizada em três pacientes portadores de DDS 46,XY por insensibilidade parcial aos andrógenos e em um paciente portador de DDS 46,XX ovário-testicular.

A média do número de procedimentos cirúrgicos para a correção da ambigüidade genital em todo o grupo foi de $3 \pm 2,4$ (1-16).

5.1.3 Avaliação pós-operatória

Os procedimentos cirúrgicos realizados para a correção da ambigüidade genital, procedimentos complementares e correção cirúrgica das complicações estão relacionados a seguir (Tabela 5).

Tabela 5 - Relação dos procedimentos cirúrgicos realizados

Procedimentos cirúrgicos para masculinização da genitália
Ortofaloplastia
Neouretra proximal
Colpectomia
Correção da bifidez escrotal
Correção da transposição peniana
Neouretra distal
Glanduloplastia
Procedimentos cirúrgicos complementares
Orquidopexia
Biópsia de gônada
Orquiectomia
Colocação de próteses testiculares
Laparoscopia com retirada de derivados mullerianos
Mastectomia
Colocação de expansores na bolsa testicular
Correção cirúrgica das complicações
Fistulorrafia uretral
Meatotomia perineal
Correção de estenose uretral
Exerese de divertículo do seio urogenital
Epilação do leito uretral
Plicatura dorsal peniana
Fusão peno-escrotal

Os pacientes evoluíram sem sangramento da ferida operatória ou presença de hematomas no pós-operatório imediato. O tempo de hospitalização foi de 7 a 10 dias e neste período os pacientes permaneceram em repouso, com curativo oclusivo para contenção sem compressão da neouretra mantendo a haste peniana retificada sem angulação da neouretra. A sonda uretral foi mantida até a data da alta hospitalar.

Complicações cirúrgicas

A complicação cirúrgica mais freqüente foi a fístula uretral, que ocorreu em 35 pacientes (54%), seguida pela estenose uretral em 14 pacientes (22%). Deiscência da sutura da neouretra ocorreu em 10 pacientes (15%) e infecção local ocorreu em 3 pacientes (5%). Não houve associação da ocorrência de fístula e / ou estenose com a idade cronológica em que o paciente foi submetido ao primeiro procedimento cirúrgico ($p > 0,05$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Complicações cirúrgicas nos diferentes grupos etários

Grupo etário	Complicações cirúrgicas					
	Fístula		Estenose		Fístula e estenose	
	presente	ausente	presente	ausente	presente	ausente
< 2anos n=21	10	11	2	19	2	19
2 a 12a n=23	15	8	4	19	4	19
>12anos n=21	11	10	8	13	5	16

Entre as complicações menos frequentes observamos a persistência de curvatura peniana em 4 pacientes, aparecimento de pelos na uretra em 3 pacientes e extrusão da prótese testicular em dois pacientes.

No que se refere à década de realização da cirurgia, e o número total de procedimentos cirúrgicos necessários para a correção da genitália, uma correlação significativa e negativa foi encontrada, indicando que foi necessário um maior número de procedimentos cirúrgicos nas décadas de 1960 a 70's ($r = -0,45$, $p < 0,05$). Houve também uma maior taxa de complicações nas cirurgias realizadas entre 1960 e 1979, em comparação com aquelas realizadas nas décadas seguintes ($p < 0,05$) (Figura 13).

Figura 13 - Número de procedimentos cirúrgicos para a correção da genitália ambígua e taxa de complicações cirúrgicas ao longo das décadas.

Correção cirúrgica das complicações

A fistulorrafia foi realizada em 24 pacientes, sendo necessários de 1 a 4 procedimentos para correção da fístula em cada paciente.

Quatorze pacientes apresentaram estenose da neouretra sendo que em 10 estava associada à presença de fístula uretral. A re-abordagem da neouretra para correção de estenose foi necessária em 6 pacientes e os demais pacientes permanecem em tratamento com dilatações uretrais.

Três pacientes realizaram a ressecção do seio urogenital, em dois por via perineal e um por via abdominal.

Em dois pacientes foi realizada a plicatura dorsal peniana para corrigir a persistência da curvatura peniana após a ortofaloplastia. Em um paciente a meatotomia da neouretra proximal foi necessária devido à estenose do meato uretral após o primeiro tempo cirúrgico.

A epilação definitiva do leito uretral foi realizada em três pacientes, no mínimo em três sessões de laserterapia.

Em um paciente a fusão peno-escrotal foi realizada para corrigir a estenose de uretra proximal, permitindo assim num terceiro tempo cirúrgico a confecção da neouretra distal.

Em 8 pacientes foi realizada uma nova neouretroplastia para correção de deiscência uretral.

5.2 Estudo prospectivo

5.2.1 Avaliação morfológica

Exame físico da genitália externa

A posição do meato uretral estava tópica em 51 pacientes e em 8 pacientes o meato uretral estava na porção peniana distal logo abaixo do sulco coronal; o pênis embutido foi observado em 14 pacientes. A glândula não ficou com aspecto cônico em oito pacientes, apesar da glanduloplastia prévia, por terem apresentado deiscência da neouretra glandar.

A rotação peniana ocorreu em um paciente. O excesso de prepúcio estava presente em quatro pacientes. A curvatura peniana estava presente em três pacientes mesmo após a ortofaloplastia.

A transposição peno-escrotal estava presente em 15 pacientes no pós-operatório e havia sido corrigida em dois destes pacientes.

A bifidez escrotal estava presente em cinco pacientes, sendo que três destes pacientes haviam realizado a correção da bifidez previamente.

Os testículos estavam palpáveis bilateralmente em 31 pacientes e ausentes em ambos os lados em dois pacientes. A colocação de próteses testiculares foi realizada bilateralmente em 9 pacientes, e em 7 pacientes de um só lado da bolsa.

Medida peniana

A média do tamanho peniano no diagnóstico foi de $3,3 \pm 1,2$ cm ($-2,8 \pm 1,2$ DP) em pacientes pré-púberes, $5,7 \pm 2,4$ cm ($-4,6 \pm 1,7$ DP) em pacientes púberes e $5,4 \pm 2$ cm ($-5,5 \pm 1,2$ DP) em pacientes adultos. Houve uma diferença estatística na média do tamanho peniano entre estes grupos de pacientes ($p < 0,05$). A comparação das médias de tamanho peniano no momento do diagnóstico entre os grupos de pacientes com DDS 46, XY agrupados por causa etiológica identificou uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com deficiência de 5α RD2 (o menor tamanho peniano) e o grupo de pacientes com etiologia indeterminada DDS 46, XY (maior tamanho peniano) ($p < 0,05$) (Figura 14).

As diferenças na média de ganho do tamanho peniano após a correção cirúrgica e tratamento hormonal entre os 4 grupos etiológicos de pacientes com DDS 46, XY não mostraram significância estatística ($p > 0,05$). No entanto, os pacientes com DDS 46, XY de etiologia indeterminada tiveram o maior ganho no tamanho peniano ($3,7 \pm 0,8$ cm) seguido pelos pacientes com deficiência na produção de testosterona ($3,6 \pm 2,5$ cm) e pacientes com deficiência de 5α RD2 ($2,8 \pm 2,2$ cm), enquanto que os pacientes com PAIS tiveram o menor ganho no tamanho peniano ($1,7 \pm 1,4$ cm) (Figura 14).

Na última avaliação clínica, a média do tamanho peniano em 44 pacientes adultos foi de $7,8 \pm 2,4$ cm (4 a 12 cm) correspondente a $-4,4 \pm 1,3$ DP (intervalo de $-6,5$ a $-1,5$ DP). A média em DP do tamanho peniano nos pacientes com deficiência de 5α RD2 foi de $-5,4 \pm 1$ DP, em pacientes com PAIS a média

do tamanho peniano foi de $-5,0 \pm 1,2$ DP, em pacientes com deficiência na produção de testosterona foi de $-3,7 \pm 0,9$ DP, em pacientes DDS 46, XY de causa indeterminada foi de $-3,7 \pm 1,6$ DP e nos pacientes com HAC por deficiência da 21-hidroxilase criados no sexo masculino foi de $-5,0 \pm 0,8$ DP (Tabelas 2 e 3). Houve uma diferença estatisticamente significativa no tamanho peniano na idade adulta entre os pacientes com deficiência na produção de testosterona e os pacientes com DDS 46, XY de origem indeterminada em comparação com os pacientes com deficiência de 5 α RD2 ($p<0,05$), os quais apresentaram o menor tamanho peniano (Figura 14).

Figura 14 - Média do tamanho peniano no diagnóstico e após o tratamento em pacientes adultos de acordo com a etiologia do DDS

Resultados morfológicos

Os resultados morfológicos foram bons em 28 (43%) pacientes, regular em 35 (54%) pacientes e ruins em 2 (3%) pacientes. A Figura 15 mostra o resultado morfológico em um paciente com DDS 46,XY Indeterminado.

Figura 15 - Fotos da genitália externa de um paciente com 46,XY DDS indeterminado. (A) Pré-operatório e (B) Pós-operatório da genitoplastia masculinizante

Não houve associação significativa da idade cronológica na primeira intervenção cirúrgica e o resultado morfológico ($p>0,05$) (Tabela 7). Também não houve associação significativa dos resultados morfológicos com a década da realização da genitoplastia masculinizante ou com o diagnóstico etiológico dos pacientes ($p>0,05$).

Os resultados morfológicos não apresentaram associação com a atividade sexual e a satisfação pessoal dos pacientes ($p=0,22$ e $p=0,45$, respectivamente).

Tabela 7 - Idade cronológica na 1ª cirurgia e resultado morfológico

Idade cronológica na 1ª cirurgia	Resultado morfológico		
	Bom	Regular	Ruim
N=65			
< 2anos n=21	13	8	0
2 a 12a n=23	8	14	1
>12anos n=21	7	13	1

Tabela 8 - Satisfação pessoal vs resultado morfológico ($p=0,45$)

Satisfação pessoal	Resultado morfológico		
	Bom	Regular	Ruim
N=63			
Satisfeitos n=53	23	28	2
Insatisfeitos n=10	4	6	0

5.2.2 Avaliação Funcional

Avaliação miccional

Sintomas miccionais: 62 pacientes foram avaliados destes, 95% conseguiam urinar em pé e 74% apresentavam jato urinário reto e calibroso direcionado para frente sem esforço miccional ou disúria. As queixas mais comuns foram o gotejamento pós-miccional em 52% dos pacientes e a

necessidade de ordenhar a uretra após a micção em 47%. O esforço miccional foi relatado por 16% dos pacientes e 14% dos pacientes apresentavam disúria devido à estenose uretral.

Tabela 9 - Avaliação miccional e sintomas urinários

Avaliação miccional (n=62)	n	%
Micção em pé	59	95
Jato urinário normal	45	74
Perde urina após micção	32	52
Ordenha da uretra pós-micção	29	47
Esforço miccional	10	16
Disúria	9	14

Avaliação da atividade sexual

Trinta e oito dos 44 pacientes adultos (86%) eram sexualmente ativos. De acordo com os critérios anteriormente mencionados, 23 (60%) destes tiveram atividade sexual adequada, enquanto 11 (29%) tinham atividade sexual satisfatória e 4 (11%) tinham atividade sexual insatisfatória.

Atividade sexual foi classificada como insatisfatória devido à dor durante a ereção em dois pacientes e devido ao coito incompleto em dois pacientes com micropênis. Três pacientes relataram evitar a atividade sexual devido ao tamanho peniano ($-5,0 \pm 1,9$ DP) e os três pacientes adultos restantes (19, 22 e 19 anos) ainda não tinham iniciado atividade sexual.

A média do tamanho peniano em pacientes com atividade sexual adequada foi de $-4,4 \pm 1,3$ DP ($-6,5$ a $-1,5$) enquanto que a média nos pacientes com atividade sexual satisfatória foi de $-4,37 \pm 1,0$ DP ($-5,6$ a $-2,8$). Embora pacientes com atividade sexual insatisfatória tenham tido o menor tamanho peniano correspondendo a $-5,0 \pm 1,85$ DP ($-6,5$ a $-2,8$), não existiu diferença estatística entre estas médias neste grupo de pacientes ($p>0,05$).

Tabela 10 - Avaliação da atividade sexual nos pacientes adultos.

Atividade sexual (n=44)	n	%
Presente	38	86%
Presença de prazer sexual	41	93%
Penetração vaginal	36	95%
Presença de ejaculação	27	61%
Curvatura na ereção	4	9%
Dor durante a ereção	2	4%

5.2.3 Avaliação Subjetiva

Atitude em relação à idade da primeira cirurgia genital

No que diz respeito à idade ideal para realizar o tratamento cirúrgico, 32 pacientes com uma idade média na primeira cirurgia de $2,8 \pm 2,6$ anos (0 a 13 anos) estavam satisfeitos com a idade em que foram operados. Em contraste, 16 pacientes com uma idade média na primeira cirurgia de $19,2 \pm 11,5$ anos (5 a 47 anos) referiram o desejo de ter sido operado precocemente.

Satisfação pessoal com os resultados cirúrgicos

Foram avaliados 63 pacientes (2 pacientes não foram capazes de responder). Cinquenta e três (84%) ficaram satisfeitos com seus resultados cirúrgicos morfológicos e funcionais. Entre os 10 pacientes que referiram estar insatisfeitos com o resultado cirúrgico, 6 pacientes se queixaram do tamanho peniano pequeno, 3 pacientes apresentavam dificuldade para urinar devido à estenose uretral e um paciente se queixava da necessidade de ordenhar a uretra após a atividade sexual para ejacular.

A média do tamanho peniano dos pacientes satisfeitos não diferiu dos pacientes insatisfeitos ($-4,36 \pm 1,3$ vs $-4,4 \pm 1,5$ DP, $p > 0,05$), indicando que a satisfação pessoal não estava associada ao tamanho peniano.

A influência de variáveis independentes (tamanho peniano, resultados morfológicos e atividade sexual) que potencialmente afetariam a satisfação pessoal (variável dependente) foi analisada por regressão logística uni e multivariada e somente a variável atividade sexual categorizada influenciou significativamente a satisfação pessoal (OR 3,3; IC 95% [1,0 - 10,9], $p = 0,04$). Em contraste, tamanho peniano (em DP) (OR 1,6; IC 95% [0,8 - 3,1], $p = 0,19$) e resultado morfológicos (OR 0,9; IC95% [0,2 - 3,5], $p = 0,8$) não foram estatisticamente associados à satisfação pessoal.

Tabela 11 - Qualidade da atividade sexual vs Satisfação pessoal ($p > 0,05$)

Atividade sexual categorizada	Satisfação pessoal	
	Satisfeito	Insatisfeito
N=38		
Adequada	20	3
Satisfatória	7	4
Insatisfatória	2	2

Os pacientes com DDS 46,XX foram avaliados em conjunto com todo o grupo de pacientes desta casuística. Para observarmos a evolução dos mesmos separadamente, citamos seus resultados abaixo.

Todos os pacientes com DDS 46,XX ovotesticular são adultos e sexualmente ativos, dois deles apresentaram resultados morfológicos bom e 3 tiveram resultados morfológicos regular. A atividade sexual foi considerada insatisfatória em dois pacientes devido à dor durante a ereção, foi considerada satisfatória em um paciente e adequada em dois pacientes. Somente um paciente referiu estar insatisfeito com o resultado cirúrgico devido à estenose uretral.

Nos três pacientes com DDS 46,XX por HAC criados no sexo masculino o aspecto morfológico de genitália externa foi considerado bom em dois pacientes e regular em um paciente, dois deles são adultos e têm atividades sexuais, sendo considerada adequada em um paciente e satisfatória no outro. Todos os pacientes referiram estar satisfeito com o resultado cirúrgico, entretanto queixas a respeito do jato urinário fino (um paciente), as perdas urinárias pós-miccionais (dois pacientes) e a discreta curvatura peniana durante a ereção (um paciente) estavam presentes (Tabelas 2 e 3).

6 DISCUSSÃO

Os pacientes com Distúrbios do Desenvolvimento Sexual continuam sendo um desafio para profissionais responsáveis pelo seu tratamento e uma situação de stress para os pacientes e seus familiares, com profundas implicações a longo prazo.

Apesar de existirem vários estudos realizados abordando os aspectos etiológicos, clínicos, cirúrgicos e psicológicos dos pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual, um recente consenso sobre o tratamento destes pacientes ressaltou uma escassez de estudos que relatam a evolução a longo prazo dos procedimentos cirúrgicos (Hughes 2006; Warne, 2005; Lam, 2005).

Os resultados cirúrgicos a longo prazo são limitados pelo número reduzido de pacientes que são acompanhados até a idade adulta, dificultando desta forma a avaliação da atividade sexual (Migeon, 2002; Gearhart, 1992). Além disso, para reunir um grande número de pacientes a maioria dos estudos avalia resultados de vários centros que utilizam diferentes técnicas para a correção da genitália ambígua (Nihoul-Fékété et al., 2006; Warne et al., 2005). Neste estudo apresentamos a avaliação de 65 pacientes atendidos em um único hospital terciário de referência, que foram submetidos à correção cirúrgica da genitália ambígua na maioria das vezes (90%) pelo mesmo cirurgião. Na nossa casuística 44 pacientes com DDS 46,XY e DDS 46,XX, criados no sexo masculino, atingiram a idade

adulta o que excede o número de pacientes adultos avaliados em outros estudos até então (Migeon, 2002; Meyer-Bahlburg, 2004).

O tratamento cirúrgico ideal para correção da ambigüidade genital ainda é controverso, existem mais de 200 procedimentos cirúrgicos e frequentemente associados a um alto índice de complicações necessitando reabordagens cirúrgicas (Miller, 1997; Defoor, 2003; Shukla, 2004). Alguns autores recomendam a correção cirúrgica em tempo único (Ducket, 1993; DeFoor, 2003; Chertin et al., 2005; Patel et al., 2004; Demirbilek et al., 2001; Snodgrass, 2005), enquanto outros consideram a abordagem cirúrgica em dois tempos mais apropriada (Lam et al., 2005; Miller, 1997; Pohl et al., 2004). Proponentes das técnicas cirúrgicas em tempo único citam como principal vantagem a resolução mais rápida da ambigüidade genital. Entretanto, uma maior extensão de linhas de sutura para a confecção da neouretra aumenta a probabilidade de fístulas e estenoses, além disso, a correção de grandes curvaturas penianas pode não ser garantida devido à retração cicatricial (Mac Gillivray, 2002; Chertin, 2005; Glassberg et al., 1998; Shukla, 2004).

Por outro lado, os proponentes da genitoplastia masculinizante em dois tempos argumentam que a cirurgia em estágios permite a correção da acentuada curvatura peniana ventral no primeiro tempo e no segundo tempo cirúrgico, a neouretroplastia, não é prejudicada pela escassez de pele prepucial, fornecendo um resultado cosmeticamente melhor, com menor número de complicações (Retik et al., 1994; Lam, 2005; Greenfield, 1994; Johal et al., 2006).

Denis Browne publicou sua nova técnica em 1949, com taxa de complicação ao redor de 6%. No entanto, estes resultados não foram reproduzidos por outros autores utilizando a mesma técnica (Fogh-Andersen, 1953; Connolly, 1954; Moore, 1958). Estudos utilizando diferentes técnicas evidenciaram complicações cirúrgicas em torno de 50% em pacientes com hipospádias proximais (Koyanagi, 1994; Glassberg, 1998).

A laparoscopia é amplamente reconhecida como abordagem ideal para a remoção cirúrgica de estruturas internas incompatíveis com o sexo definido, em pacientes com DDS 46,XY e é um método muito atrativo por ser minimamente invasivo e não causar extensas cicatrizes (Dénes, 2001).

No presente estudo a complicação cirúrgica mais freqüente foi a fistula, seguido pela estenose, este resultado é coincidente com o que encontramos na literatura (Ferro, 2002; Djordjevic, 2008; Powell, 2000; Gershbaum et al., 2002). Os sintomas urinários mais comuns observados nos nossos pacientes foram as perdas urinárias pós-miccionais e a necessidade de ordenhar a uretra após a micção. Segundo Lam (2005), as perdas pós-miccionais e a necessidade de ordenhar a uretra após a micção nos pacientes com hipospádias proximais podem estar relacionados à estase urinária na longa extensão da neouretra.

A realização da colpectomia por via perineal pode causar lesão do esfíncter uretral dependendo da extensão do seio urogenital e causar incontinência urinária (Hendren, 1969). Nos pacientes deste estudo a colpectomia foi realizada em 35% e nenhum deles evoluiu com

incontinência. Não observamos aumento significativo do número de fístula uretral ou estenose relacionada à colpectomia.

A pilificação da neouretra ocorreu em 3 pacientes e esta complicação levou a um retardo no tratamento definitivo da masculinização. Os pacientes precisaram realizar, em média, 3 sessões de epilação sob anestesia para atingir a epilação definitiva.

Na nossa casuística encontramos uma associação significativa do número de complicações cirúrgicas com as cirurgias realizadas nos anos de 1960 a 1970. Certamente, o uso lentes de aumento, fios de sutura mais finos e instrumentos cirúrgicos mais delicados utilizados nas últimas duas décadas contribuíram para os melhores resultados morfológicos da correção genital (Horowitz, 2006).

Identificar a idade ideal para a correção cirúrgica de genitália ambígua é altamente relevante. Do ponto de vista psicológico, o tratamento cirúrgico precoce é claramente indicado. Não há estudos controle sobre a eficácia da cirurgia precoce (menor de 12 meses de idade) versus a cirurgia tardia (na adolescência e idade adulta) (Lee, 2006), apesar de alguns estudos sugerirem melhores resultados nas cirurgias realizada mais precocemente (Migeon et al., 2002; Warne et al., 2005; Mendonca et al., 2003). No entanto, no presente estudo a ocorrência de complicações ou melhores resultados cirúrgicos não estiveram relacionadas com a idade do paciente na época da primeira cirurgia ($p>0,05$).

Preconizamos realizar a correção da genitália ambígua antes de 2 anos de idade sempre que possível, seguindo recomendações de diversos

autores e da *American Academy of Pediatrics* (Money, 1955; Donahoe, 1977; Hecker, 1982; Kelalis, 1975). Na nossa casuística, todos os pacientes que foram operados após a puberdade referiram o desejo de ter corrigido a ambiguidade genital mais precocemente.

Há estudos que administram testosterona intramuscular em pacientes no período pré-operatório, com a finalidade de melhorar a vascularização nos tecidos e proporcionar melhores resultados cirúrgicos, porém não há estudos comparativos para avaliar o papel desta terapêutica sobre os resultados cirúrgicos. (Koff, 1999; Chertin, 2005; Lam, 2005; Ferro, 2002; Braga, 2007). Em nossos pacientes, o tratamento hormonal não foi relacionado à época da correção cirúrgica, mas realizado para o tratamento do micropênis.

Uma das decisões mais difíceis no tratamento de pacientes com DDS é a determinação do gênero ao nascimento (Bettocchi, 2005). Atualmente, o tamanho do pênis em pacientes com DDS 46,XY no momento do diagnóstico é considerado como um dos fatores principais na determinação do gênero. Entretanto, não há estudos na literatura sobre o tamanho peniano de pacientes adultos de acordo com a etiologia da ambiguidade genital. No presente estudo, nós avaliamos o tamanho peniano inicial e final e o ganho em centímetros do tamanho peniano após o tratamento hormonal e cirúrgico de acordo com o diagnóstico dos pacientes. O maior ganho em tamanho peniano foi observado em pacientes com DDS 46,XY de etiologia indeterminada (3.7 ± 0.8 cm), enquanto o menor ganho foi detectado em pacientes com PAIS (1.7 ± 1.4 cm). Em um estudo anterior envolvendo

parte da casuística presente, verificamos que a resposta peniana de pacientes com DDS era em geral menos da metade da resposta obtida em pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico (4.5 cm) (Mendonca, 1996), indicando que o crescimento peniano nos primeiros 3 meses de gestação é crucial para o tamanho peniano na vida adulta. Em relação ao tamanho peniano final, verificamos que pacientes com DDS 46,XY devido a deficiência de 5 α -RD2 tiveram os menores tamanhos penianos. Todos os pacientes com deficiência de 5 α -RD2, assim como aqueles com deficiência 17 β -HSD3, tinham sido criados como meninas até a puberdade devido à sua falta de virilização ao nascimento.

Neste estudo, todos, exceto dois pacientes com DDS 46,XY de origem indeterminada, apresentaram um tamanho peniano final correspondente a menos que -2 DP. O tamanho peniano pequeno foi a razão para se evitar a atividade sexual em 50% dos pacientes adultos sem atividade sexual. Apesar dos pacientes referirem queixas freqüentes sobre o tamanho peniano pequeno, não houve diferença estatisticamente significativa na medida peniana final entre os grupos de pacientes satisfeitos e insatisfeitos. Além disso, também não encontramos uma relação do tamanho peniano com os resultados morfológicos e atividade sexual.

A maioria dos estudos a longo prazo da correção da genitália ambígua, publicados até o momento, relatam descontentamento com a aparência da genitália e a dificuldade miccional (Miller, 1997; Lam, 2005). Em um grupo menor anteriormente estudado, a maioria dos pacientes com DDS teve resultados psicossociais e psicosexuais positivos, embora tenha

havido problemas menores relativos à atividade sexual (Warne et al., 2005). Em nosso estudo, 84% dos pacientes referiram estar satisfeitos com o tratamento cirúrgico, mas queixas sobre micção, tamanho peniano e atividade sexual foram frequentes. A importância da atividade sexual é corroborada pelo fato de que 93% dos pacientes no grupo satisfeito tiveram atividade sexual adequada ou satisfatória, enquanto que no grupo insatisfeito apenas 50% tiveram atividade sexual adequada ou satisfatória. Adicionalmente, atividade sexual foi a única variável associada à satisfação pessoal (OR 3.3, $p=0.04$).

A maioria dos pacientes avaliados neste estudo referiu estar satisfeito com o resultado a longo prazo da genitoplastia masculinizante, embora queixas específicas sobre o tamanho peniano, atividade sexual e sintomas urinários tenham sido freqüentes. Novas abordagens cirúrgicas deveriam ser desenvolvidas para melhorar os resultados a longo prazo destes pacientes com DDS e assegurar sua total satisfação na idade adulta.

7 CONCLUSÕES

1. A genitoplastia masculinizante a partir da década de 80 foi realizada em menor número de procedimentos cirúrgicos e apresentou menor número de complicações pós-operatórias refletindo a curva de aprendizado do cirurgião e a disponibilidade de fios de sutura e materiais cirúrgicos mais delicados, antes inexistentes.
2. Todos os pacientes operados após o início da puberdade referiram o desejo de ter a correção da ambigüidade genital mais precocemente.
3. Não observamos influência da idade cronológica da primeira correção cirúrgica no resultado morfológico da genitoplastia e na presença de complicações.
4. O diagnóstico etiológico não influenciou o resultado morfológico da genitoplastia.
5. As complicações mais freqüentes da masculinização da genitália externa foram a fístula e a estenose uretral, presentes em 54% e 22% dos pacientes, respectivamente.
6. As queixas urinárias mais comuns no pós-operatório foram as perdas urinárias pós-miccionais e a necessidade de ordenhar a uretra após a micção. A maioria dos pacientes (95%) conseguia urinar em pé e 74% deles apresentavam jato urinário normal.

7. Todos os pacientes com DDS 46,XY, exceto dois portadores de DDS de origem indeterminada, apresentaram tamanho peniano final abaixo de 2 DP. O grupo de pacientes com DDS 46,XY por deficiência da 5 α -RD2 apresentou o menor tamanho peniano na idade adulta.
8. A atividade sexual foi considerada adequada e satisfatória em 89% dos pacientes, mesmo naqueles com tamanho peniano abaixo do limite inferior da normalidade.
9. A qualidade da atividade sexual foi o único fator associado à satisfação pessoal obtida com a correção cirúrgica da ambigüidade genital.
10. A genitoplastia masculinizante nos pacientes 46,XX educados no sexo masculino obteve resultado cirúrgico e grau de satisfação pessoal semelhante ao dos pacientes 46,XY.
11. A correção cirúrgica realizada proporcionou na maioria dos casos resultados favoráveis tanto morfológicos quanto funcionais e a satisfação pessoal foi atingida em 84% dos pacientes.

Anexo 2 - Questionário aplicado aos pacientes para avaliar sintomas urinários, atividade sexual e satisfação pessoal com o resultado cirúrgico

Sintomas urinários:

Você urina em pé?	sim () não ()
O seu jato urinário é para frente?	sim () não ()
O seu jato urinário é espalhado?	sim () não ()
O seu jato urinário é fino?	sim () não ()
Você sente dor quando urina?	sim () não ()
Você faz esforço para urinar?	sim () não ()
Você tem perdas urinárias após a micção?	sim () não ()
Você tem que fazer ordenha da uretra após a micção?	sim () não ()

Atividade sexual:

Você é sexualmente ativo?	sim () não ()
Você tem ereções?	sim () não ()
Apresenta curvatura peniana quando o pênis está ereto?	sim () não ()
Apresenta dor quando tem ereção?	sim () não ()
Você consegue manter a atividade sexual?	sim () não ()
Você tem prazer?	sim () não ()
Você consegue ejacular?	sim () não ()

Idade na primeira cirurgia da correção genital

Voce gostaria de ter sido operado antes?	sim () não ()
--	-----------------

Satisfação pessoal:

Você está satisfeito com o resultado cirúrgico?	sim () não ()
---	-----------------

9 REFERÊNCIAS

Bettocchi C, Ralph DJ, Pryor JP. Pedicled pubic phalloplasty in females with gender dysphoria. *BJU Int.* 2005; 95(1):120-4.

Bolkenius M, Daum R, Heinrich E. Paediatric surgical principles in the management of children with intersex. *Prog Pediatr Surg.* 1984;17:33-8.

Braga LHP, Pippi Salle JL, Dave S, Bagli DJ, Lorenzo AJ, Khoury AE. Outcome Analysis of severe Chordee Correction using Tunica vaginalis as a flap in boys with proximal hypospadias. *J Urol.* 2007; 178:1693-1697.

Browne D. An operation for hypospadias. *Proc R Soc Med,* 1949; 42(7): 466-8.

Chertin B, Koulikov D, Hadas-Halpern I, Farkas A. Masculinizing genitoplasty in intersex patients. *J Urol,* 2005;174(4 Pt 2): 1683-6.

Connolly NK. Results of Denis Browne's operation for hypospadias. *Brit J Surg.* 1954; 4:615.

Damiani D. Abordagem diagnóstica e terapêutica das anomalias da diferenciação sexual. In: Setian N, editor. *Endocrinologia Pediátrica.* São Paulo: Savier; 2002. p.452-59.

DeFoor W, Wacksman J. Results of single staged hypospadias surgery to repair penoscrotal hypospadias with bifid scrotum or penoscrotal transposition. *J Urol.* 2003; 170(4 Pt 2):1585-8.

Djordjevic ML, Majstorovic, Stanojevic D, Bizic M, Kojovic V, Vukadinovic V, Korac G, Krstic Z, Perovic SV. Combined buccal mucosa graft and dorsal penile skin flap for repair of severe hypospadias. *Urology*. 2008; 71(5):821-825.

Demirbilek S, Kanmaz T, Aydin G, Yucesan S. Outcomes of one-stage techniques for proximal hypospadias repair. *Urology*. 2001; 58(2): 267-70.

Dmowski WP, Greenblatt RB. Ambiguous external genitalia in the newborn and prepubescent child. *Jama*. 1970; 212(2):308-1.

Denes FT, Mendonça BB, Arap S. Laparoscopic management of intersexual states. *Urologic Clinics of North America*. 2001; 28:31-42.

Donahoe PK, Crawford JD, Hendren WH. Management of neonates and children with male pseudohermaphroditism. *J Pediatr Surg*. 1977 Dec; 12(6):1045-57.

Duckett JW, Baskin LS. Genitoplasty for intersex anomalies. *Eur J Pediatr*. 1993; 152:S80-4.

Farkas A, Rosler A. Ten years experience with masculinizing genitoplasty in male pseudohermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Eur J Pediatr*. 1993; 152 Suppl 2:S88-90.

Federman DD. Abnormal sexual development. A genetic and endocrine approach to differential diagnosis. Philadelphia: W. B. Saunders Co;1967.

Ferro F, Zaccara A, Spagnoli A, Lucchetti MC, Capitanucci ML, Villa M. Skin graft for 2-stage treatment of severe hypospadias: back to the future? *J Urol*. 2002; 168(4 Pt 2):1730-3; discussion 1733.

Fogh-Andersen P. Hypospadias: 34 completed cases operated according to Denis Browne's method. *Nord Med.* 1953; 49(18):653.

Gabrich PN, Vasconcelos JS, Damião R, Silva EA. Penile anthropometry in Brazilian child and adolescent. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(5):441-446.

Gearhart JP. Surgical management of genital ambiguity. In: Carpenter SE, Rock JA, editors. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. New York: Raven Press Ltd; 1992. p.95-102.

Geissler WM, Davis DL, Wu L, Bradshaw KD, Patel S, Mendonca BB, Elliston KO, Wilson JD, Russell DW, Andersson S. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3. *Nat Genet.* 1994 May;7(1):34-9.

Gershbaum MD, Stock JA, Hanna MK. A case for 2-stage repair of perineoscrotal hypospadias with severe chordee. *J Urol.* 2002; 168(4 Pt 2):1727-8; discussion 1729.

Glassberg KI, Hansbrough F, Horowitz M. The Koyanagi-Nonomura 1-stage bucket repair of severe hypospadias with and without penoscrotal transposition. *J Urol.* 1998; 160:1104.

Greenfield SP, Sadler BT, Wan J. Two-stage repair for severe hypospadias. *J Urol.* 1994; 152(2 Pt 1):498-501.

Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. Intersexo: entre o gene e o gênero. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(1):46-59.

Hecker WC. Operative correction of intersexual genitals in children. *Prog Pediatr Surg.* 1984; 17:21-31.

Hecker WC. Timing and technique of surgical correction of childhood intersex genitals including the procedure for partial vaginal aplasia. *Z Kinderchir.* 1982 Nov; 37(3):93-9.

Hendren WH, Crawford JD. Adrenogenital syndrome: the anatomy of the anomaly and its repair. Some new concepts. *J Pediatr Surg.* 1969; 4(1):49-58.

Horowitz M, Salzhauer E. The 'learning curve' in hypospadias surgery. *BJU Int.* 2006; 97(3):593-6.

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES)/European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Consensus Group. *J Pediatr Urol.* 2006; 2(3):148-62.

Innes-Williams. Masculinizing Genitoplasty in Intersex Children. *Pediatr Adolesc Endocr.* 1981; 8:237-46.

Johal NS, Nitkunan T, O'Malley K, Cuckow PM. The two-stage repair for severe primary hypospadias. *Eur Urol.* 2006; 50(2):366-71.

Joseph DB. Intersex Part I. *AUA Update series*; 2003; v2, Lesson 5.

Joseph DB. Intersex Part II. *AUA Update series*; 2003; v2, Lesson 6.

Jost A. A new look at the mechanisms controlling sex differentiation in mammals. *Johns Hopkins Med J.* 1972;130(1):38-53.

Kelalis P, Bunge R, Barkin M, et al. The timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to undescended testes and hypospadias. *Pediatrics.* 1975; 56:479-483.

Koff SA, Jayant VR. Preoperative treatment with human chorionic gonadotropin in infancy decreases the severity of proximal hypospadias and chordee. *J Urol*. 1999; 162:1435-1439.

Koyanagi T, Nonomura K, Yamashita T, Kanagawa K, Kakisaki H. One stage repair of hypospadias: is there no simple method universally applicable to all types of hypospadias? *J Urol*. 1994; 152:1232.

Kruk-Jeromin J. Construction of neophallus in male pseudohermaphroditism. *Acta Chir Plast*. 1996; 38(3):104-9.

Lam PN, Greenfield SP, Williot P. 2-stage repair in infancy for severe hypospadias with chordee: long-term results after puberty. *J Urol*. 2005; 174(4 Pt 2):1567-72.

Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex: *Pediatrics*. 2006; 118(2):e488-500.

Lobe TE, Woodall DL, Richards GE, Cavallo A, Meyer WJ. The complications of surgery for intersex: changing patterns over two decades. *J Pediatr*. 1987; Surg.22:651-2.

Lodovici O, Queiroz e Silva FA. Tratamento cirúrgico dos estados intersexuais. In: Lodovici et al. *Anomalias urogenitais. Cirurgia plástica reconstrutora*. São Paulo: Editora Savier; 1986. p.59-73.

Lodovici O, Salvatore CA, Góes GM, Bloise W. *Anomalias urogenitais congênitas - Cirurgia plástica reconstrutora*. São Paulo: Editora Savier; 1986.

MacGillivray D, Shankar KR, Rickwood AM. Management of severe hypospadias using Glassberg's modification of the Duckett repair. *BJU Int.* 2002; 89:101-102.

Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, Costa EM, Inácio M, Silva FA, Leal AM, Latronico AC, Arnhold IJ. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(7):3241-50.

Mendonca BB, Bloise W, Arnhold IJ et al. Male pseudohermaphroditism due to nonsalt-losing 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: gender role change and absence of gynecomastia at puberty. *J Steroid Biochem.* 1987; 28(6):669-75.

Mendonça BB. Genitália ambígua no recém nascido. *Jornal Brasileiro de Urologia.* 1994; 20:23-26.

Mendonca BB, Inacio M, Costa EM, Arnhold IJ, Silva FA, Nicolau W, Bloise W, Russel DW, Wilson JD. Male pseudohermaphroditism due to steroid 5alpha-reductase 2 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation, and management. *Medicine.* 1996; 75:64-76.

Mendonca BB, Inacio M, Arnhold IJ, Costa EM et al. Male pseudohermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation, and management. *Medicine (Baltimore).* 2000; 79(5):299-309.

Mendonca BB, Inacio M, Costa EMF, Arnhold IJP, Russel DW, Wilson JD. Male pseudohermaphroditism due to 5a-reductase 2 deficiency: outcome of a Brazilian cohort. *Endocrinologist.* 2003; 13(3):201-204.

Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Feb; 70(2):173-187.

Meyer-Bahlburg HFL, Migeon CJ, Berkovitz GD, Gearhart JP, Dolezal C, Wisniewski AB. Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies. *J Urol*. 2004; 171:1615-1619.

Migeon CJ, Wisniewski AB, Gearhart JP, Meyer-Bahlburg HF, Rock JA, Brown T R, Casella SJ, Maret A, Ngai KM, Money J, Berkovitz GD. Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Pediatrics*. 2002; 110(3):e31.

Miller MA, Grant DB. Severe hypospadias with genital ambiguity: adult outcome after staged hypospadias repair. *Br J Urol*. 1997; 80 (3):485-8.

Money J, Hampson JG, Hampson JL. Hermaphroditism: Recommendations concerning assignment of sex, change of sex and psychological management. *Bull of Johns Hopkins Hospital*. 1955; 97:284.

Moore FT. A review of 165 cases of hypospadias. *Plaast Reconstr Surg*. 1958; 22:525.

Nihoul-Fekete C, Thibaud E, Lortat-Jacob S, Josso N. Long-term surgical results and patient satisfaction with male pseudohermaphroditism or true hermaphroditism: a cohort of 63 patients. *J Urol*. 2006; 175(5):1878-84.

Patel RP, Shukla AR, Snyder HM. The island tube and island onlay repairs offer excellent long-term outcomes: a 14-year follow-up. *J Urol*. 2004; 172:1717-1719.

Pellerin D, Nihoul-Fékété C, Lortat-Jacob S. Surgery of sexual ambiguity: experience of 298 cases. *Bull Acad Natl Med.* 1989; 173:555-62.

Pohl HG, Atala A, Retik AB. 2-Stage Hypospadias repair: Historical Perspectives and Current Practice. *AUA Update series*; 2004; vol.23.

Powell CR, McAlleer I, Alagiri M, Kaplan GW. Comparison of flaps versus grafts in proximal hypospadias surgery. *J Urol.* 2000; 163(4):1286-1289.

Queiroz e Silva FA. *Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para concurso de Livre-Docência pela disciplina de Urologia do departamento de Cirurgia.* São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1976.

Retik AB, Bauer SB, Mandell J, Peters CA, Colodny A, Atala A. Management of severe hypospadias with a 2-stage repair. *J Urol.* 1994; 152(2 Pt 2):749-51.

Shukla AR, Patel RP, Canning DA. The 2-stage hypospadias repair. Is it a misnomer? *J Urol.* 2004; 172(4 Pt 2):1714-6; discussion 1716.

Snodgrass WT. Snodgrass technique for hypospadias repair. *BJU Int.* 2005 Mar; 95(4):683-93.

Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ. *Campbell's Urology.* Philadelphia: WB Saunders; 2002;8th Ed.

Warne G, Grover S, Hutson J, Sinclair A, Metcalfe S, Northam E, Freeman J. A long-term outcome study of intersex conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18(6):555-67.