RAFAEL LOCH BATISTA

**Aspectos comportamentais e do desenvolvimento
psicossexual dos pacientes com distúrbios do
desenvolvimento sexual 46,XY na idade adulta**

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

**Programa de Endocrinologia
Orientadora: Profa. Dra. Berenice Bilharinho
de Mendonça**

São Paulo – 2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Batista, Rafael Loch

Aspectos comportamentais e do desenvolvimento psicosssexual dos pacientes com distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY na idade adulta / Rafael Loch Batista. -- São Paulo, 2017.

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

Orientadora: Berenice Bilharinho de Mendonça.

Descritores: 1. Desenvolvimento psicosssexual 2. Transtornos 46,XY do desenvolvimento sexual 3. Disforia de gênero 4. Efeitos tardios da exposição pré-natal 5. Androgênios 6. Identidade de gênero

USP/FM/DBD-479/17

Este trabalho foi desenvolvido na Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42 da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Dedicatória

**A todas as pessoas que corajosamente lutam – e
sofrem – para expressar o que são.**

**E a todas as pessoas que se esforçam
pelo fim dessa batalha.**

Agradecimentos

A todos os pacientes cujas histórias estão – em parte – contadas aqui.

À professora Berenice Bilharinho de Mendonça, pela liberdade para a minha curiosidade. Por me apresentar o universo encantador do desenvolvimento, com o qual eu já me identificava antes mesmo de saber. Por ensinar que, tão importante quanto um diagnóstico, é entender como a pessoa se sente.

À Marlene Inácio, pela generosidade em partilhar seus dados, seu conhecimento, sua alegria. Pela leveza. Cada pedaço desta tese é também desenhado por você.

À Dra Sorahia Domenice e à Dra Elaine Frade Costa, por todos os ensinamentos, pelo acolhimento, por tantas oportunidades.

Aos meus colegas de pós-graduação (em ordem alfabética, sem preferências): Dani, Flávia, Jota, Mônica, Nathália. Dentre as farturas da vida, daqueles presentes que a vida dá. Que a gente sabe desde o começo que é bom e que vai durar. Todas as conquistas possíveis para vocês.

À minha irmã Beatrice, por dividir comigo experiências desde sempre. Pela mão e pelo ombro. Por estar comigo nessa caminhada. Aos meus sobrinhos Felipe e Gustavo, futuro de nós.

À toda minha família, pelo incentivo, por acreditarem em mim, pela torcida.

A todos meus amigos, porque sozinho ninguém vai muito longe. Um agradecimento especial ao grande amigo Walter que torceu e participou de muitas partes do andamento deste projeto.

Ao Dartagnan, pelo companheirismo silencioso e o suporte de quem está do lado, mesmo sem entender.

Aos ausentes, cuja presença se faz constante.

A todo o LIM 42, pelo ambiente bom, pelo clima amigável, pelo carinho, pelo terreno fértil e muito, muito café. Um abraço a todos e em cada um, meu muito obrigado. Especialmente à Nilda, Fran, Cris, Neide pelo afeto recebido (diariamente).

À Juliana, Andresa e Luciani, amigadas que floresceram desta experiência, obrigado pelo carinho, com desejo de muitos projetos pela frente!

Ao Dr Ivo Arnhold, Dra Carmita Abdo, Dra Junia, Dra Tania Bachega, pelos conselhos sábios na minha qualificação, que muito enriqueceram este estudo.

À todos os meus mestres, a todos aqueles que me ensinaram algo, porque aprendizado é algo que nunca termina e está sempre – apenas – só começando.

Epígrafe

“Será mesmo que o respeito anda mesmo em desuso?

Pra mim soa tão confuso

Essa tal necessidade de alguém que é diferente

Enfrentar um mar de gente

Lutando por igualdade

E talvez essa igualdade... essa tal pluralidade...

Seja a mais pura vontade

De se ser o que se é

De ser homem, ser mulher

De ser quem você quiser ...

... Apenas seja, de verdade!

Afinal da sua alma, do seu corpo e de sua identidade

É você, e só você

Quem possui autoridade”

Bráulio Bessa

Normatização Adotada

Esta Tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

1. Introdução.....	5
1.1. Desenvolvimento Sexual e Psicossexual em Humanos.....	5
1.2. O Desenvolvimento Psicossexual em Humanos.....	7
1.3. Desfechos Psicossexuais em Indivíduos com DDS.....	8
2. Justificativa.....	14
3. Objetivo Geral.....	17
3.1. Objetivos Secundários.....	17
4. Métodos e Pacientes.....	18
4.1. Considerações Éticas.....	19
4.2. Natureza do Estudo.....	19
4.3. Pacientes.....	19
4.3.1. Critérios de Inclusão.....	20
4.3.2. Critérios de Exclusão.....	20
4.4. Métodos.....	21
4.4.1. Avaliação Psicológica.....	21
4.4.1.1. Entrevista Semi Dirigida.....	21
4.4.1.2. Teste Psicológico HTP (House Tree Person).....	22
4.4.1.3. Questionário Geral.....	23
4.4.1.4. Avaliação dos Desfechos Psicossexuais.....	23
4.4.1.4.1. Papel de Gênero.....	23
4.4.1.4.2. Orientação Sexual.....	24
4.4.1.4.3. Identidade de Gênero.....	25
4.4.1.4.4. Disforia de Gênero.....	25
4.4.1.5. Estratificação por Subgrupos para Análise de Objetivos Secundários.....	25

4.4.1.5.1.	Efeito da Exposição Androgênica Pré-Natal nos Desfechos Psicosexuais.....	25
4.4.1.5.2.	Efeito da Atipia da Genitalia Externa nos Desfechos Psicosexuais.....	27
4.4.1.5.3.	Efeito dos Estrógenos nos Desfechos Psicosexuais.....	28
4.4.1.5.4.	Efeito da Idade da Gonadectomia nos Desfechos Psicosexuais.....	28
4.4.1.6.	Análise Estatística.....	29
5.	Resultados.....	30
5.1.	Resultados Gerais da Casuística.....	31
5.2.	Impacto da Genitália Externa Atípica.....	36
5.3.	Impacto da Exposição Androgênica Pré-Natal.....	41
5.3.1.	Avaliação dos Desfechos Psicosexuais no Grupo Sem Exposição Androgênica Pré-Natal.....	44
5.3.2.	Avaliação dos Desfechos Psicosexuais em Pacientes com Sexo Final Feminino Considerando a Idade de Realização da Gonadectomia.....	46
5.4.	Disforia de Gênero em Pacientes com DDS 46,XY.....	49
5.5.	Desfechos Psicosexuais em Pacientes com DDS 46,XY na Idade Adulta	53
5.6.	Aspectos da Vida Sexual.....	55
5.6.1.	Sexo Social Final (Masculino vs Feminino).....	55
5.6.2.	Impacto da Genitália Externa (genitália feminina normal vs genitália feminina atípica).....	57
5.6.3.	Sexo Social Final Masculino (Mudança de Sexo Social vs Manutenção do Sexo Social).....	59
6.	Discussão.....	61
7.	Conclusões.....	76

8. Anexos.....	80
----------------	----

9. Referências Bibliográficas.....	88
------------------------------------	----

Lista de siglas

17A1HSD3 – Gene codificador da enzima 17 Beta Hidroxidesidrogenase tipo 3

17 β -HSD3 -Enzima 17 Beta Hidroxidesidrogenase tipo 3

5ARD2 – Gene codificador da enzima 5 Alfa Redutase tipo 2

5 α -RD2- Enzima 5 alfa Redutase tipo 2

17 α /17,20 liase – Enzima 17 alfa hidroxilase / 17,20 liase

HSD – Enzima Hidroxiesteroide desidrogenase

DDS –Distúrbios da Diferenciação Sexual

HAC – Hiperplasia Adrenal Congênita

AMH – Hormônio Anti Mulleriano

NI – Não Identificado

CAIS – Insensibilidade Completa aos Andrógenos

PAIS – Insensibilidade Parcial aos Andrógenos

HCL – Hipoplasia de Células de Leydig

DGP – Disgenesia Gonadal Parcial

DGC – Disgenesia Gonadal Completa

IG – Identidade de Gênero

PG – Papel de Gênero

OS – Orientação Sexual

DG – Disforia de Gênero

Lista de tabelas

TABELA 1. Classificação dos Distúrbios do Desenvolvimento Sexual.....	8
TABELA 2. Diagnóstico Etiológico dos Pacientes com DDS 46,XY de Acordo com o Sexo Social de Registro	23
TABELA 3. Variáveis Demográficas dos Indivíduos com DDS 46,XY de acordo com o Sexo Social de Registro.....	28
TABELA 4. Índice de Familiares Afetados, faixa etária do Diagnóstico e Expectativas Quanto ao Momento Ideal do Diagnóstico e da Realização de Procedimentos Cirúrgicos.....	29
TABELA 5. Diagnóstico Etiológico de Acordo com a Genitália Externa em Pacientes Registradas no Sexo Social Feminino	30
TABELA 6. Variáveis Sócio demográficas da Coorte de Pacientes DDS 46,XY com Sexo de Registro Feminino de Acordo com a Genitália Externa ao Nascimento	31
TABELA 7. Impacto da Genitália Atípica nos Desfechos Psicosssexuais de Indivíduos com DDS 46,XY Registrados no Sexo Social Feminino	32
TABELA 8. Desfechos Psicosssexuais de Acordo com o Escore de Virilização da Genitália Externa em Indivíduos Registrados no Sexo Social Masculino	35
TABELA 9. Desfechos Psicosssexuais de Acordo com a Exposição Androgênica Pré-Natal em Pacientes com DDS 46,XY.....	38
TABELA 10. Análise de Resíduos na Comparação entre os Grupos por Exposição Androgênica Pré-Natal em Pacientes com DDS 46,XY.....	39

TABELA 11. Análise Comparativa entre os Desfechos Psicossociais no Grupo sem Exposição Androgênica Pré-Natal	41
TABELA 12. Desfechos Psicossociais Considerando a Idade da Gonadectomia em Pacientes Registrados no Sexo Social Feminino.....	44
TABELA 13. Variáveis Sócio demográficas em Pacientes que Mudaram ou que Mantiveram o Sexo Social de Registro	48
TABELA 14. Concordância entre os Desfechos Psicossociais com o Sexo de Registro e com o Sexo Social Final	49
TABELA 15. Aspectos da Sexualidade em Indivíduos com DDS 46,XY no Sexo Social Feminino e Masculino	50
TABELA 16. Aspectos da Sexualidade em Indivíduos com DDS 46,XY do Sexo Social Final Feminino de Acordo com a Genitália Externa ao Nascimento.....	52
TABELA 17. Aspectos da Sexualidade em Indivíduos com DDS 46,XY do Sexo Social Final Masculino que Mantiveram e Mudaram o Sexo Social Final	53

Lista de figuras

Figura 1. Número de Casos por Etiologia em Indivíduos com DDS 46,XY	16
Figura 2. Divisão da Casuística por Grupos de Acordo com a Exposição Androgênica Pré-Natal	27
Figura 3. Disforia de Gênero por Diagnóstico Etiológico em Pacientes com DDS 46,XY	46

Resumo

Batista RL. Aspectos Comportamentais e do Desenvolvimento Psicosssexual em Indivíduos com DDS 46,XY na Idade Adulta [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: O desenvolvimento psicosssexual humano inicia no período pré-natal e é composto pelo papel de gênero (PG), pela identidade de gênero (IG) e pela orientação sexual (OS). Em indivíduos com DDS 46,XY, vários fatores podem comprometer esse desenvolvimento, levando a incongruência de identidade de gênero e à mudança de gênero. Nesses pacientes, a exposição androgênica pré-natal e o grau de virilização da genitália externa tem sido avaliados como possíveis influenciadores destes desfechos, mas seu papel ainda não foi esclarecido. **Objetivos:** Avaliar os desfechos psicosssexuais – IG, PG e OS – e aspectos da vida sexual em uma coorte de indivíduos com DDS 46,XY na idade adulta com diagnóstico etiológico caracterizado do ponto de vista clínico e molecular e investigar a influência da exposição androgênica pré-natal e do grau de virilização da genitália externa nesses desfechos e na prevalência de disforia de gênero (DG). **Pacientes:** 144 pacientes com diagnóstico etiológico confirmado de DDS 46,XY acompanhados do HCFMUSP com idade entre 16 e 60 anos foram incluídos neste estudo. **Métodos:** Os componentes do desenvolvimento psicosssexual (IG, PG, OS) foram avaliados usando questionários e por teste psicológico projetivo (HTP – House-Tree-Person). O escore de Sinnecker foi utilizado para a mensuração do grau de virilização da genitália externa. A exposição androgênica pré-natal foi estimada de acordo com a etiologia do DDS 46,XY. Aspectos da vida sexual foram avaliados através de questionário específico. Todas as variáveis categóricas foram analisadas usando teste χ^2 . A força de associação foi avaliada pelo cálculo do V de Cramer. O índice *kappa* foi usado para avaliar concordância entre resultados dos testes. **Resultados:** Houve uma associação positiva entre exposição androgênica pré-natal e a maior incidência de desfechos psicosssexuais masculinos em indivíduos com maior exposição. O grau de virilização da genitália externa não interferiu nos desfechos psicosssexuais. Houve uma prevalência de 19% (27/144) de disforia de gênero em toda a coorte. Em 93% (25/27), a DG foi do sexo feminino para o masculino e ocorreu em 50% (16/32) de casos de deficiência de 5α -RD2, seguido de 33% (5/15) dos casos de deficiência da 17β -HSD3 e se associou com exposição androgênica pré-natal ($p < .001$; $V = 0,461$), mas não com a virilização da genitália externa. A mediana de idade do desejo de mudar de sexo foi de 8 anos (5 – 9) enquanto que a da idade da mudança de sexo foi 15 anos (10.5 – 20). Os desfechos psicosssexuais mostraram maior concordância com o sexo social final (PG – $k = 0.81$; IG – $k = 0.65$ e OS – $k = 0.85$) do que com o sexo de registro (PG – $k = 0.1$; IG – $k = 0.25$ e OS – $k = 0.15$). Quanto a sexualidade, alguns parâmetros (fantasias sexuais, masturbação e parceiro sexual fixo) foram melhores no sexo masculino comparado ao feminino. No entanto, não houveram diferenças em relação aos parâmetros da vida sexual comparando indivíduos do sexo feminino com e sem atipia genital e indivíduos do sexo masculino que mantiveram o sexo social com os que mudaram para este sexo. **Conclusões:** A exposição androgênica pré-natal influenciou o desenvolvimento psicosssexual em indivíduos com DDS 46,XY, de uma forma exposição-dependente, favorecendo desfechos masculinos, enquanto que o grau de virilização da genitália externa não influenciou estes desfechos. A DG do feminino para o masculino foi comum entre esses indivíduos e também foi influenciada pela exposição androgênica pré-natal. Os parâmetros psicosssexuais nesses pacientes concorda muito mais com o sexo social final do que com o sexo de registro. A sexualidade dos indivíduos do sexo masculino tem aspectos mais satisfatórios que o feminino. Atipia genital no sexo feminino não afetou a sexualidade destas pacientes assim a sexualidade dos indivíduos que mudaram para o sexo masculino são semelhantes aos que foram registrados no sexo masculino.

Descritores: Desenvolvimento Psicosexual Humano; DDS 46, XY; Disforia de Gênero; Exposição Androgênica Pré-Natal; Identidade de Gênero

Summary

Batista RL. *Behavioral and Psychosexual Aspects of 46,XY DSD Individuals At Adulthood*. [tesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introduction: The human psychosexual development begins at prenatal period and is composed by gender role, gender identity and sexual orientation. In 46,XY DSD individuals a variety of factors may jeopardize an adequate psychosexual development and sometimes results in desire to change the gender. The effects of prenatal androgen exposure and the impact of atypical genitalia in the psychosexual outcomes have been suggested as influencing factors in the human psychosexual development but there is not conclusive evidence, especially in DDS 46, XY.

Methods: We evaluated the psychosexual compounds - gender role (GR) at childhood gender identity (GI) and sexual orientation (SO) in individuals a large cohort of 144 46,XY DSD individuals, 86% of them raised in the female social sex, from a single tertiary medical center. The same psychologist, specialized in DSD, performed the psychosexual evaluation. We used a questionnaire and a projective psychological test (HTP test) to measure the psychosexual compounds. Prenatal androgen exposure was estimated considering the 46,XY etiology. Sinnecker's score was used to measure the external genitalia virilization. All ordinal variables were analyzed using Wilcoxon test. Categorical variables were analyzed using X2 test with posterior Cramer's V to measure the association strength. The *kappa* index was calculated as a concordance measure.

Results: We found an association between prenatal androgen exposure and major prevalence of male psychosexual outcomes and a higher incidence of female to male gender dysphoria. There was not difference in the psychosexual outcomes according by external genitalia virilization in male and in female individuals. There was an incidence of 19% of gender dysphoria (27 out from 144). In 93% (n=25), the gender change was from female to male (F to M). The ethological diagnosis related with F to M GD were 5 α -RD2 deficiency (5ARD2) in 16/32 (50%), followed by 5/15 (33%) in 17 β -HSD3 deficiency (17 β HSD3). Others diagnosis related with F to M GD were: partial gonadal dysgenesis (n=3/24; 12%) and 3 β HSD2 (n=1/3; 33%). Both cases of male to female (M to F) GD occurred in partial gonadal dysgenesis (8%; n=2/24). The median of GD age (desire to belong to another gender) was 8 years old (5–9), and the median of gender change itself was 15 years old (10.5 – 20). In F to M GD, gender change was associated with prenatal androgen exposure (p<.001; V=0,461). The psychosexual components showed higher concordance index with final gender (GI – k=0.81; GI – k=0.65 and SO – k=0.85) then with the assigned sex (GI – k=0.1; GI – k=0.25 and SO – k=0.15).

Conclusion: Prenatal androgen exposure affects the psychosexual development, favoring more male outcomes. This influence was observed in GI, GR and SO. The degree of external genitalia virilization did not influence the psychosexual development. Female to Male GD is common in 46,XY DSD raised in female social sex, especially in 5ARD2 and 17 β HSD3 deficiencies. There is a strong relationship between prenatal androgen exposure and F to M GD. On the other hand, M to F gender change was rare in 46,XY DSD and occurred only in partial gonadal dysgenesis patients.

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Desenvolvimento Sexual em Humanos

O desenvolvimento sexual humano é um processo dinâmico, regulado por genes e executado por mediadores endócrinos na forma de esteroides e hormônios peptídicos ¹. A primeira etapa do desenvolvimento sexual é constituída pelo sexo cromossômico (pela presença do cromossomo X ou do Y) ². Este cromossomo influenciará a determinação do sexo gonadal, diferenciando a gônada bipotencial em ovário ou testículo. A presença e expressão do gene SRY (presente na porção distal do braço curto do cromossomo Y) direciona a diferenciação da gônada em testículo, com formação das células de Leydig e de Sertoli. As células de Sertoli produzem o Hormônio Anti-Mülleriano (AMH) que provocará involução dos derivados müllerianos enquanto as células de Leydig produzirão testosterona que diferenciará os ductos Wolffianos em vasos deferentes, epidídimo e vesículas seminais ³. A conversão da testosterona em diidrotestosterona pela ação da enzima 5 α redutase tipo 2 ocorre entre a sexta e a décima segunda semana de gestação, sendo essencial para o desenvolvimento dos órgãos genitais internos masculinos e para a virilização da genitália externa ⁴. Na ausência de andrógenos, ocorre feminilização dos órgãos genitais internos e da genitália interna ^{4; 5}.

O desenvolvimento sexual continua após a diferenciação gonadal com a diferenciação sexual cerebral ⁶, que ocorre na segunda metade da gestação, onde os esteroides gonadais (sobretudo a testosterona) atuam, ainda no período pré-natal, causando efeitos organizacionais no cérebro, causando mudanças

permanentes na estrutura cerebral e no comportamento sexual ^{7; 8; 9}. Mais tarde, na puberdade, com a produção hormonal gonadal, estes circuitos cerebrais previamente organizados intra-útero voltam a ser ativados, causando o que se define como efeitos ativacionais cerebrais dos esteroides sexuais, amadurecendo e completando o desenvolvimento sexual humano ^{10; 11}.

O desenvolvimento sexual cerebral segue a mesma dinâmica do desenvolvimento gonadal, onde a presença de andrógenos é necessária para um desenvolvimento masculino ⁹. Reforçando essa teoria, há estudos em animais onde a exposição a andrógenos no período pré-natal proporciona uma maior preferência por brinquedos masculinos e por comportamento de gênero masculino. Em humanos, essa mesma relação é descrita em vários estudos em indivíduos com Hiperplasia Adrenal Congênita, em casos onde fetos 46,XX são expostos a andrógenos no período pré-natal, comprovando o efeito da exposição androgênica pré-natal no desenvolvimento psicosssexual humano ^{12; 13; 14}. Foi demonstrado que tanto o receptor androgênico quanto o receptor estrogênico estão associados com diferenciação sexual neural ⁶. A testosterona é convertida em estrógeno via aromatase, e há um extenso dimorfismo sexual quanto ao número de neurônios que expressam aromatase ⁸ e há descrição de masculinização neuronal independentemente do receptor androgênico, sugerindo um papel direto dos estrógenos na masculinização cerebral ⁶. O uso de estradiol em modelo animal aumentou a agressividade e um maior hábito de marcar território, atitude tipicamente masculina ¹⁵. No entanto, essas evidências não foram descritas em humanos, mesmo em casos de exposição fetal a estrógenos exógenos durante a gestação e o papel do estrógeno no desenvolvimento sexual cerebral, assim como o papel de genes diferentemente

expressos entre indivíduos com cariótipo XX ou XY no desenvolvimento psicosssexual humano ainda não foram bem esclarecidos ^{6; 13}.

1.2 – O Desenvolvimento Psicosssexual em Humanos

O desenvolvimento psicosssexual humano é um processo complexo e influenciado por diversos fatores, incluindo a estrutura cerebral, as influências genéticas, os esteroides pré e pós natais, as circunstâncias familiares e sociais além das experiências psicossociais de cada indivíduo ^{16; 17}, e apresenta-se sobre três domínios: a identidade de gênero, o papel de gênero (comportamento de gênero) e a orientação sexual ^{18; 19; 20}. A identidade de gênero se refere a concepção individual de um indivíduo sobre qual gênero ele pertence, podendo ser masculino, feminino, ambos ou nenhum ^{18; 21}.

O papel de gênero é definido pelo comportamento, atitudes e traços de personalidade em que uma determinada cultura (sociedade) e um determinado período, são considerados como sendo de um determinado gênero (masculino ou feminino) ^{22; 23}. O papel de gênero tem uma forte relação com a identidade de gênero, sendo considerado como a maneira exterior pelo qual a identidade de gênero individual se expressa ⁸. A orientação sexual, por sua vez, é definida pelo sexo (gênero) pelo qual o indivíduo é sexualmente atraído, devendo – em sua avaliação – serem consideradas a sua **fluidez**: as fantasias (e não apenas o gênero do(a) parceiro (a) sexual) e o seu **dinamismo**: a OS pode mudar ao longo da vida ^{6; 24; 25}. A categorização da orientação sexual clássica como heterossexual, homossexual ou bissexual, não abrange toda a diversidade

presente na orientação sexual humana, mas serve como uma estimativa de congruência entre esse e os outros desfechos (IG e PG) ²⁶.

Em geral, há uma congruência entre os desfechos psicosssexuais e um determinado gênero ^{26; 27}. Em cada indivíduo, a informação genética é traduzida em um determinado fenótipo que posteriormente estabelece uma identidade de gênero e uma determinada orientação sexual ⁹. Baseado no sexo fenotípico ao nascimento, um determinado gênero é designado, com a expectativa de que o indivíduo desenvolva um papel de gênero e uma identidade de gênero concordantes ao sexo social ²⁸. Essa sequência de acontecimentos que determinam o desenvolvimento psicosssexual humano pode não acontecer em indivíduos com DDS, onde existe uma incongruência entre o sexo cromossômico, gonadal e fenotípico e a presença de genitália atípica é comum ²⁴. Nestes casos a própria doença gera ambiguidades e a extensão destas ambiguidades, assim como o efeito da ausência (ou da presença) de andrógenos em períodos críticos do desenvolvimento cerebral no desenvolvimento psicosssexual destes indivíduos ainda não são bem definidos.

1.3 - Distúrbios do Desenvolvimento Sexual (DDS)

Os indivíduos portadores de distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) apresentam um amplo espectro fenotípico, que pode variar de diferentes graus de ambiguidade genital, a distúrbios no desenvolvimento puberal e infertilidade ^{2; 29; 30}.

O termo DDS é definido como condições congênitas na qual o desenvolvimento cromossômico, gonadal ou anatômico é atípico ³¹. Diversos mecanismos

fisiopatológicos estão envolvidos na etiologia dos DDS, que são divididos em três grandes grupos: DDS por anormalidade cromossômica, DDS 46,XY e DDS 46,XX ³¹ (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação dos distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS)

Distúrbios do desenvolvimento sexual
<i>DDS por anormalidade do sexo cromossômico</i> <ul style="list-style-type: none">▪ 45,X (síndrome Turner e variantes)▪ 47,XXY (síndrome Klinefelter e variantes)▪ 45,X/46,XY (Disgenesia gonadal mista)▪ 46,XX/46,XY (DDS ovotesticular - quimera)
<i>DDS 46,XY</i> <ul style="list-style-type: none">▪ Distúrbio do desenvolvimento testicular (agenesia e disgenesia gonadal completa e parcial, síndrome da regressão testicular embrionária)▪ Distúrbio da síntese da testosterona (defeito no receptor de LHCG, defeitos da síntese de esteróides da suprarrenal e testicular)▪ Distúrbios da metabolização de testosterona (deficiência da enzima 5α-redutase 2)▪ Distúrbio da ação da testosterona (insensibilidade androgênica completa e parcial)▪ Outros (associado a malformações urogenitais)▪ Origem Indeterminada
<i>DDS 46,XX</i> <ul style="list-style-type: none">▪ Distúrbios do desenvolvimento ovariano (disgenesia gonadal, DDS ovotesticular, DDS testicular),▪ Por excesso de andrógenos (de origem fetal, fetoplacentaria, ou materna)▪ Outros associado a malformações urogenitais)▪ Origem Indeterminada

1.3.1 Distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY

Os DDS 46,XY podem ser causados por anormalidades nos genes envolvidos na cascata da determinação e diferenciação sexual masculina, ou nas diferentes etapas enzimáticas envolvidas nos processos da produção da testosterona e da sua metabolização para diidrotestosterona e por defeitos nos receptores hormonais ^{32; 33; 34} (Tabela 1). Um grupo significativo de pacientes portadores de DDS 46,XY permanece sem diagnóstico etiológico estabelecido, apesar da utilização das dosagens hormonais, dos exames radiológicos, histológicos e de citogenética convencional na sua investigação, e são classificados como DDS de origem indeterminada ^{31; 35}. Apesar de terem o mesmo cariótipo, a etiologias dos DDS 46,XY é diversa, e os desfechos psicosssexuais destes pacientes também é diverso ¹.

1.4 – Desfechos Psicosssexuais em Indivíduos com DDS

Uma das maiores dificuldades frente a um indivíduo com DDS, especialmente quando há genitália atípica ao nascimento é a atribuição do sexo ³⁴. A teoria da neutralidade da identidade de gênero ao nascimento, presumia que a criança nascia sem identidade sexual (*tabula rasa*) e que esta se daria ao decorrer da infância da criança ⁶. Portanto, a correção cirúrgica da genitália e adequação ao gênero que parecesse mais adaptável ou fosse escolhido pelos pais era recomendada o mais precocemente possível ³⁶. Sob esta ótica, as recomendações para a atribuição do sexo social indivíduos com DDS foi historicamente determinada para aparência fenotípica da genitália externa,

considerando que esta oferecia mais oportunidade de sucesso em termos de aparência e vida sexual para estes pacientes³⁷. No entanto, esta teoria tem sido extensamente questionada devido a fatores como elevados índices de incongruência entre sexo social e a identidade de gênero tanto em indivíduos com DDS 46,XX (27,3%) quanto em indivíduos com DDS 46,XY (45,5%) e a presença de disforia de gênero em pacientes com DDS, independente do aspecto da genitália externa ³⁸. Devido a estes fatores, o papel da influência genética e dos esteroides sexuais nos desfechos psicosssexuais tem ganhado destaque e modificou a atribuição de gênero em indivíduos com DDS ^{12; 24}. Com isso, o registro de indivíduos com DDS 46,XY no sexo social masculino aumentou de 35% antes de 1990 para 68% após 1999 ³⁸.

Em relação aos desfechos psicosssexuais em DDS, a condição mais extensamente estudada é a Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC)¹⁴. Mulheres com HAC, criadas no sexo feminino demonstram ter identidade de gênero feminina em sua grande maioria. Entretanto, é observado uma identificação feminina com menores escores em índices de feminilidade, uma maior incongruência entre identidade de gênero e sexo social e maiores índices de disforia de gênero nestas pacientes comparadas a mulheres sem DDS ^{25; 39}. Foi identificado que 5% (10/217) das mulheres com HAC apresentam alguma forma de disforia ¹². Além disso, meninas com HAC mostraram maior preferência por brinquedos masculinos na infância, sugerindo um papel da exposição androgênica pré-natal no papel de gênero na infância ⁴⁰. Apesar destes dados serem referentes a indivíduos com cariótipo 46,XX, estas evidências reforçam o papel da exposição androgênica nos desfechos psicosssexuais.

Quanto a indivíduos com cariótipo 46,XY, os desfechos psicosssexuais mais dramáticos ocorrem na deficiência de 5 α -RD2 e na deficiência de 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3 ^{41; 42; 43}. Nestes distúrbios, quando os indivíduos são criados no sexo masculino, eles se comportam como meninos e apresentam uma identidade de gênero masculina^{42; 44}. No entanto, quando criados no sexo social feminino, uma grande incidência de casos de disforia de gênero é descrita, chegando a 59% entre casos de deficiência de 5 α -RD2 e em 39% entre casos de deficiência de 17 β -HSD3., registrados no sexo social feminino ^{41; 43}.

Em mulheres com a forma completa de Insensibilidade Androgênica (CAIS), o fenótipo da genitália externa é feminino e ocorre desenvolvimento de mamas em idade puberal, se não for realizada a gonadectomia⁴⁵. Estas pacientes são registradas como meninas e apresentam identidade de gênero tipicamente feminina⁴⁶. No entanto, em pacientes com CAIS existem relatos de menor índice de feminilidade entre estas pacientes ^{47; 48}.

Em indivíduos com Insensibilidade Androgênica Parcial (PAIS), o cenário é diferente e, nessa condição, os indivíduos tendem a se manter no sexo de criação ⁴⁹. No entanto, escores reduzidos de feminilidade e masculinidade são descritos em pacientes registrados no sexo feminino e masculino, respectivamente ⁴⁷.

Em situações como agenesia peniana, extrofia cloacal e micropênis, os indivíduos apresentam identidade masculina e podem mudar de gênero se forem registrados no sexo feminino, independente do aspecto da genitália externa ^{50; 51}, sugerindo que a identidade de gênero masculina ocorre mesmo na ausência da genitalia masculina.

A influência da exposição androgênica pré-natal, do aspecto da genitália externa, do sexo de criação e da etiologia diagnóstica nos desfechos psicosssexuais de pacientes com DDS 46,XY ainda não são bem estabelecidos. ^{27; 52}. Um maior conhecimento sobre estes desfechos e sobre os fatores que atuam sobre eles dará mais suporte para uma melhor determinação do gênero nestes pacientes, assim como mostrará os pontos que precisam maior atenção e que podem ser melhorados no manejo dos indivíduos com DDS 46,XY, além de proporcionar aprendizado sobre os fatores que influenciam o desenvolvimento psicosssexual humano.

2. Justificativa

2. JUSTIFICATIVA

Os aspectos relacionados ao desenvolvimento psicosssexual ainda não foi bem avaliado em indivíduos com DDS 46,XY. A necessidade de maior conhecimento sobre estes fatores nesses indivíduos se faz pelo aspecto da dificuldade da determinação do sexo social destes pacientes ao nascimento, em casos de genitália atípica. A literatura demonstra a possibilidade de disforia em indivíduos com DDS 46,XY, mas ainda é muito pouco esclarecedora sobre os desfechos psicosssexuais e o impacto destes na vida adulta. Um maior conhecimento sobre esses desfechos em indivíduos com DDS 46,XY de diferentes etiologias contribuirá para um maior conhecimento sobre psicosssexualidade destes indivíduos, o que justifica a presente pesquisa.

3. Objetivos

3. OBJETIVO GERAL

- Avaliar os aspectos psicosssexuais em indivíduos com Distúrbios do Desenvolvimento Sexual 46,XY na idade adulta.

3.1 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar, indivíduos com Distúrbios do Desenvolvimento Sexual 46,XY na idade adulta quanto a:
 - A influência da exposição androgênica pré-natal nos aspectos psicosssexuais;
 - O impacto da ambiguidade da genitália externa ao nascimento nos aspectos psicosssexuais;
 - Os aspectos relacionados a disforia de gênero;
 - Parâmetros da vida sexual;

4. Métodos e Pacientes

4.1 - Considerações Éticas

Este projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (nº 16140), e todos os pacientes incluídos neste estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3).

4.2 - Natureza do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, que avaliou aspectos psicosssexuais em pacientes com DDS 46,XY na idade adulta.

4.3 – Pacientes

Este estudo avaliou 144 indivíduos com DDS46,XY de diferentes etiologias, sendo 125 registrados no sexo social feminino e 19 no sexo social masculino. As etiologias das estão ilustradas na figura 1. Todos os casos foram submetidos à realização de cariótipo e à avaliação molecular com pesquisa de variantes alélicas em genes candidatos, conforme avaliação clínica, laboratorial e imageneológica inicial. Casos indeterminados foram submetidos à pesquisa destas variantes por painel de genes relacionados ao DDS 46,XY. A descrição do diagnóstico molecular dos indivíduos deste estudo estão descritos em detalhes no anexo 1.

Figura 1. Número de Casos por Etiologia em Indivíduos com DDS 46,XY

4.3.1 – Critérios de Inclusão

- Pacientes com diagnóstico de DDS 46,XY, com mais de 16 anos, em seguimento ambulatorial no HCFMUSP, que aceitaram participar deste estudo.

4.3.2 – Critérios de Exclusão

- Pacientes com dificuldade de compreensão para a realização dos testes utilizados neste estudo
- Pacientes com seguimento inadequado
- Recusa em participar deste estudo

4.4 – Métodos

4.4.1 – Avaliação Psicológica

- Todos os pacientes serão avaliados pela mesma psicóloga, especialista em DDS.
- A avaliação psicológica será realizada através da realização de uma entrevista semi-estruturada, seguida da aplicação de um teste psicológico projetivo (teste HTP – House Tree Person test) e a aplicação de um questionário com perguntas referentes a variáveis demográficas e socioeconômicas, além da avaliação de variáveis psicológicas atuais e da infância (anexo 2). Os instrumentos utilizados nesta avaliação estão detalhados a seguir.

4.4.1.1 - .Entrevista Semi-dirigida

Trata-se de uma entrevista clínica que possibilita avaliar a condição psicossocial do paciente, seu ambiente familiar, a percepção e o impacto da doença sobre o paciente e sua sexualidade. A importância desse instrumento na pesquisa em psicologia é hoje reconhecida, apesar de sua aparente subjetividade. No contexto hospitalar, a entrevista semi-dirigida caracteriza-se por sua facilidade de aplicação e adaptabilidade, possibilitando ao paciente a expressão espontânea de suas opiniões e emoções.

4.4.1.2 - Teste Psicológico HTP (*House Tree Person*)

Trata-se de um teste psicológico projetivo cuja interpretação é feita através de elementos gráficos. Como outras técnicas projetivas, estimula a projeção de elementos da personalidade e de áreas de conflito e acessa conteúdos inconscientes, permitindo que eles sejam identificados. O teste HTP é aplicado em duas fases. A primeira é não-verbal, criativa e quase completamente não estruturada e consiste em convidar o indivíduo a fazer um desenho à mão livre de uma casa, de uma árvore e de uma pessoa. O desenho do indivíduo expressa aspectos de seu mundo interno. As forças ou fraquezas da personalidade que o indivíduo mostra nos desenhos aponta os recursos internos que podem ser mobilizados para lidar com os conflitos psicodinâmicos. O desenho da figura humana significa o auto-retrato do eu físico, isto é, o que ele (a) acredita ser e com o que se identifica, torando-se ferramenta útil para avaliações de questões referentes a gênero em diversos outros estudos. Nesta etapa dos desenhos (figura humana), pede-se ao participante para fazer uma figura humana que ele considere complementar a figura humana que ele já desenhou, sendo a avaliação desta dependente da avaliação da primeira, visto que serve para mostrar relações humanas e aspectos de gênero. Aos desenhos segue-se uma segunda fase, onde é realizado um inquérito posterior ao desenho, que envolvendo perguntas relativas às associações do indivíduo a aspectos de cada desenho. A identidade de gênero foi avaliada pelo desenho da figura humana e pelo desenho da figura humana complementar, reforçado pelo inquérito posterior que corroborava ou não a percepção dos desenhos. Desta

maneira, a identidade de gênero foi classificada como: masculina, feminina ou ambígua.

4.4.1.3 – Questionário Geral

Todos os pacientes foram submetidos a um questionário contendo informações sócio demográficas, aspectos da história médica e da vida sexual (Anexo 3).

4.4.1.4 – Avaliação dos Desfechos Psicosssexuais

4.4.1.4.1 – Papel de Gênero da Infância:

O papel de gênero na infância foi auto-referido, sendo avaliado através do perfil de amigos na infância, do tipo de brinquedos / atividades preferidas na infância e pela auto-referência sobre um comportamento masculino ou feminino na infância (Anexo 4).

A determinação do perfil de brinquedos na infância como masculino ou feminino foi realizada através da validação dos tipos de brinquedos relacionados ao gênero masculino, feminino ou ambos em indivíduos com DDS²⁶, sendo categorizados desta forma: masculino, feminino ou ambíguo (Anexo 3 – lista de brinquedos por gênero).

O perfil de amigos na infância foi avaliado através de uma escala, variando de 1 a 5, sendo 1 = exclusivamente meninos; 2 = predominantemente meninos; 3 = igualmente meninos e meninas; 4 = predominantemente meninas e

5 = exclusivamente meninas. Pelo perfil categórico e não nominal desta escala Likert, essas variáveis foram submetidas a análise estatística para dados categóricos.

Ainda, o papel de gênero na infância foi avaliado por pergunta direta, podendo ser auto-referido como masculino, feminino ou indeterminado.

4.4.1.4.2 – A Orientação Sexual

Os pacientes foram avaliados quanto a orientação sexual no sentido do gênero para o qual a libido é direcionada, sendo considerada orientação androfílica (quando o interesse sexual é por indivíduos do sexo masculino) e ginofílica (quando o interesse sexual é por indivíduos do sexo feminino), sendo avaliada através da pergunta direta sobre o gênero de interesse sexual, podendo a resposta ser: 1 = exclusivamente homens; 2 = predominantemente homens; 3 = igualmente homens e mulheres; 4 = predominantemente mulheres e 5 = exclusivamente mulheres. Considerando que a maioria das escalas que avaliam a orientação sexual são assimétricas ^{25; 53} e que a distribuição dos dados difere entre os gêneros (o sexo masculino demonstra uma curva bimodal não observada no sexo feminino⁵⁴) não é semelhante, é recomendada a categorização dos dados para avaliação estatística ^{25; 26}. Desta forma, os dados foram assim categorizados: respostas 1 e 2 = orientação sexual androfílica, resposta 3 = bissexual e respostas 4 e 5 = orientação sexual ginofílica.

4.4.1.4.3 – A Identidade de Gênero:

A identidade de Gênero foi avaliada através do teste HTP como descrito anteriormente e através da pergunta direta sobre o gênero com o qual cada um se identificava (Anexo 4).

4.4.1.4.3 – A Disforia de Gênero:

A disforia foi avaliada quanto a frequência, sendo descrita em dados descritivos, considerando a etiologia diagnóstica individual. Dados sócio demográficos foram comparados considerando quem mudou de gênero com quem manteve o gênero atribuído nessa coorte. A idade da mudança de gênero e a idade em que iniciou o desejo de mudar de gênero foram comparadas entre os casos com disforia de gênero. A idade do desejo foi considerada como o marco da disforia de gênero nesses pacientes.

4.4.1.4.5 - Estratificação por Grupos para Análise de Objetivos Secundários

4.4.1.4.5.1 - Análise do Efeito da Exposição Androgênica Pré-Natal nos Desfechos Psicosssexuais

Para avaliação do efeito da exposição androgênica pré-natal nos parâmetros psicosssexuais, os pacientes foram divididos de acordo com a etiologia conforme a presença ou não da exposição a andrógenos no período pré-natal, sendo divididos em 3 grupos (Figura 2):

- **Grupo A:** Grupo sem exposição a andrógenos (n= 42): composto por pacientes com insensibilidade completa aos andrógenos (n=24), pacientes com disgenesia gonadal completa (n=7), pacientes com hipoplasia de células de Leydig (n=7) e pacientes com deficiência e 17-hidroxilase / 17,20 liase (n=4) com genitália totalmente feminina (escore 5).
- **Grupo B:** Grupo com exposição intermediária a testosterona (n= 70): foi composto por pacientes com deficiência de 3 β -HSD tipo 2 (n=3), deficiência de 17 β -HSD tipo 3 (n=15), deficiência de 17 α -hidroxilase com genitália atípica ao nascimento (n=3), disgenesia gonadal parcial (n=24) e insensibilidade parcial aos andrógenos (n=25).
- **Grupo C:** Grupo com elevada exposição a testosterona (n=32): composto por pacientes com deficiência de 5 α -reductase tipo 2.

Figura 2. Divisão da Casuística por Grupos de acordo com a Exposição Androgênica Pré-Natal (Grupo A = sem exposição; Grupo B = exposição intermediária e Grupo C = elevada exposição).

4.4.1.4.5.2 - Análise do Efeito da Atipia da Genitália Externa nos Desfechos Psicossociais

Para avaliação do efeito da atipia da genitália externa nos parâmetros psicossociais, os pacientes foram divididos de acordo com presença ou ausência de genitália atípica ao nascimento. O grau de atipia da genitália externa foi estimado através do grau de virilização da genitália externa, segundo a classificação proposta por Sinnecker ⁵⁵: 1 – tipicamente masculina; 2 – predominantemente masculina; 3 – ambígua; 4 – predominantemente feminina; 5 – tipicamente feminina. Considerando que todos os indivíduos com DDS 46,XY

registrados no sexo masculino tiveram genitália atípica, nesse estudo essa análise comparativa só foi realizada nos indivíduos registrados no sexo social feminino.

4.4.1.4.5.3 - Análise do Efeito Estrogênico nos Desfechos Psicossexuais

O grupo A da subdivisão por grupos considerando a exposição androgênica, foi utilizado para comparação desse efeito. Indivíduos com CAIS (n = 31) foram comparados com os demais indivíduos deste grupo (DGC – 7, HCL – 7 e 17A1HSD – 4, total = 18).

4.4.1.4.5.4 - Análise do Efeito do Tempo da Gonadectomia nos Desfechos Psicossexuais

Para avaliação do efeito do tempo da gonadectomia nos desfechos psicossexuais, pacientes que foram submetidas a gonadectomia foram divididas em dois grupos: com realização de gonadectomia antes dos 12 anos de idade (n = 19) e com realização de gonadectomia após os 16 anos de idade (n = 53).

4.4.1.5 Análise Estatística

A estatística descritiva é apresentada como média $\pm$ desvio-padrão (DP), mediana e intervalo para as variáveis numéricas.

A associação entre variáveis categóricas foi testada em tabelas de contingência 2 x 2 e teste qui-quadrado. A magnitude das associações entre as variáveis categóricas foi avaliada através de pelo *V* de Cramer (nos testes qui-quadrado) e pelo *phi* nas tabelas de contingência sendo esta magnitude descrita através da classificação ⁵⁶: 0.1 = efeito pequeno, 0.3 = efeito médio e 0.5 = grande efeito. Em casos de avaliação de associações com mais de 3 desfechos e com magnitude de associação maior que 0.3 (moderada), foi realizada análise de resíduos para identificar qual desfecho era mais susceptível a associação em questão ⁵⁷.

Variáveis contínuas foram submetidas a avaliação de normalidade pela aplicação do teste de Shapiro – Wilk. Em casos de distribuição normal, as diferenças entre as variáveis foram avaliadas através de test t de Student e ANOVA one-way. Em casos de não-normalidade, as diferenças foram avaliadas através de teste de Kruskal-wallis.

A concordância do resultado entre dois testes ou dois momentos de um mesmo teste foi avaliada através da estimativa do índice kappa, sendo este índice classificado como: concordância considerável (0,21 e 0,4), moderada (0,41 e 0,6) e substancial (acima de 0,61) ⁵⁸.

Todas as análises foram realizadas utilizando o software SPSS versão 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

5. Resultados

5 - RESULTADOS

5.1 - Resultados Gerais da Casuística

Considerando o sexo social de registro, 125 (87%) indivíduos com DDS 46,XY foram registrados no sexo social feminino e 19 (13%) foram registrados no sexo social masculino. Características gerais de todos os indivíduos avaliados nesse estudo estão listadas no Anexo 1.

Os diagnósticos etiológicos mais prevalentes foram de síndrome da insensibilidade androgênica (AIS), em 49 (34%) pacientes (24 com o fenótipo completo e 25 com o fenótipo parcial), deficiência de 5 alfa redutase tipo 2 em 32 pacientes (22%) e disgenesia gonadal em 24 pacientes (17%), sendo 8 com a forma completa e 16 com a forma parcial (Tabela 2).

Tabela 2. Diagnóstico Etiológico de Acordo com o Sexo Social de Registro

Sexo Registro	Feminino	Masculino	Total
Diagnóstico			
Def. da 5 α Redutase 2	30 (24%)	2 (11%)	32 (21%)
Def. da 17 β HSD3	15 (12%)	-	15 (10%)
Def. da 17 α / 17,20	7 (5%)	-	7 (5%)
Def. da 3 β HSD2	2 (1%)	1 (5%)	3 (2%)
HCL	7 (5%)	-	7 (5%)
DG completa	7 (5%)	-	7 (5%)
DG parcial	17 (15%)	7 (37%)	24 (17%)
CAIS	24 (20%)	-	24 (17%)
PAIS	16 (13%)	9 (47%)	25 (18%)
Total	125	19	144

Todas as pacientes com diagnóstico de CAIS e com a forma completa de disgenesia gonadal e com deficiência da 17 α -hidroxilase foram registradas no sexo social feminino. Nos pacientes com deficiência da 5 alfa redutase tipo 2, todos exceto um (cuja história familiar apontou para o diagnóstico e foi registrado no sexo social masculino) foram registrados no sexo social feminino.

Entre os indivíduos registrados no sexo masculino, o diagnóstico etiológico mais comum foi PAIS (9 casos – 47%), seguido DGP (7 casos – 37%).

Diagnóstico molecular foi realizado em 120 (83%) dos casos. Nos demais 24 casos (17%), o diagnóstico etiológico foi estabelecido por dosagens hormonais, imagens pélvicas e abdominais e avaliação clínica (Anexo 1).

Os pacientes são predominantemente de origem urbana (56%) e a maioria (94%) tem alguma religião. Do total, 63% está empregado, sendo que a maioria trabalha como técnico-operacional (60%).

Não houve diferença significativa entre as variáveis demográficas comparando o sexo de registro masculino com o sexo de registro feminino (Tabela 3).

Tabela 3. Variáveis demográficas dos indivíduos com DDS 46,XY de acordo com o sexo de registro

Variáveis	Feminino	Masculino	Total	<i>p</i> *
Mediana da Idade (anos)	35 (17 – 56)	37 (20 – 56)	35 (17 – 56)	
Etnia				0.1
Caucasiano	76 (61%)	13 (68%)	89 (62%)	
Africano	6 (5%)	6 (32%)	12 (8%)	
Miscigenado	43 (34%)		43 (34%)	
Origem				0.59
Urbana	79 (63%)	13 (68%)	92 (64%)	
Rural	46 (37%)	6 (32%)	52 (36%)	
Escolaridade				0.09
Analfabeto	-	-	-	
Fundamental	33 (26%)	7 (37%)	40 (27%)	
Incompleto	30 (24%)	4 (21%)	34 (24%)	
Fundamental	18 (14%)	4 (21%)	22 (15%)	
Completo	24 (19%)	4 (21%)	28 (19%)	
Médio Incompleto	9 (7%)	3 (14%)	12 (8%)	
Médio Completo	6 (5%)		6 (4%)	
Superior Incompleto		-		
Superior Completo				
Religião				0.50
Sim	117 (94%)	17 (89%)	135 (94%)	
Não	8 (6%)	2 (11%)	8 (6%)	
Categoria Profissional				0.11
Nível Superior	6 (5%)	1 (2%)	7 (5%)	
Nível Técnico	14 (11%)	5 (26%)	19 (13%)	
Operacional	65 (52%)	10 (52%)	75 (52%)	
Autônomo	11 (9%)	1 (2%)	12 (8%)	
Estudante	18 (14%)	1 (2%)	19 (13%)	
Do Lar	11 (9%)	1 (2%)	12 (8%)	
Empregado				0.59
Sim	77 (62%)	13 (68%)	90 (63%)	
Não	48 (38%)	6 (32%)	54 (37%)	

A maioria dos pacientes referiu ter familiares afetados (56%). Na maioria dos casos, o diagnóstico foi feito na infância (59%). O diagnóstico na vida adulta foi incomum, sendo que todos os casos registrados nessa faixa etária foram em indivíduos registrados no sexo social feminino (tabela 4). Quanto a idade que preferia ter recebido o diagnóstico, a maioria referiu preferir que o diagnóstico acontecesse na infância (79%). Sendo necessário tratamento cirúrgico, a maioria (96%) acredita que a infância seja o melhor período para a realização de cirurgias.

Tabela 4. Índice de familiares afetados, faixa etária do diagnóstico e expectativas quanto ao momento ideal do diagnóstico e da realização de procedimentos cirúrgicos

Variáveis	Feminino	Masculino	Total	P*
	n = 125	n = 19	n = 144	
Familiares Afetados				
Sim	72 (58%)	9 (47%)	81 (56%)	0.46
Não	53 (42%)	10 (53%)	63 (44%)	
Faixa Etária Diagnóstico				
Infância	72 (57%)	13 (68%)	85 (59%)	0.51
Adolescência	40 (31%)	6 (32%)	46 (32%)	
Idade Adulta	13 (10%)	-	13 (9%)	
Quando Gostaria do Diagnóstico?				
Infância	99 (79%)	15 (79%)	114 (79%)	0.98
Adolescência	21 (17%)	4 (21%)	25 (17%)	
Idade Adulta	5 (4%)	-	5 (4%)	
Quando Gostaria do Tratamento Cirúrgico?				
Infância	117 (94%)	19 (100%)	138 (96%)	0.43
Adolescência	8 (6%)	-	8 (4%)	
Idade Adulta	-	-	-	

5.2 - O impacto da ambiguidade da genitália externa ao nascimento nos aspectos psicosssexuais

Entre os indivíduos registrados no sexo social feminino, 72 (58%) apresentaram genitália feminina normal, enquanto que 53 (42%) apresentaram algum grau de virilização da genitália externa (escore de virilização 4 (3 – 5) – tabela 5.

Tabela 5. Diagnóstico Etiológico de Acordo com a Genitália Externa em Pacientes Registradas no Sexo Social Feminino

Diagnóstico	Genitália Feminina Normal (n = 72)	Genitália Feminina Atípica (n = 53)	Total
Def. 5 α Redutase 2	25 (35%)	5 (9%)	30 (24%)
Def. 17 β HSD3	8 (11%)	7 (13%)	15 (12%)
Def. 17 α / 17,20	4 (6%)	3 (6%)	7 (6%)
Def. 3 β HSD2	1 (1%)	1 (2%)	2 (2%)
HCL	4 (6%)	3 (6%)	7 (6%)
DG completa	6 (8%)	1 (2%)	7 (6%)
DG parcial	-	17 (32%)	17 (14%)
CAIS	24 (33%)	-	24 (19%)
PAIS	-	16 (30%)	16 (13%)
Sinnecker* (Mediana)	5	4 (3 - 5)	
Total	72 (58%)	53 (42%)	125

*Escore de virilização da genitália externa

Os dois grupos foram similares quando comparados em relação às variáveis sócio demográficas. Não houve diferença em relação a origem urbana ou rural, etnia, religião, escolaridade, categoria profissional e emprego fixo (Tabela 6).

Quanto aos desfechos psicosssexuais, não houve diferença entre os dois grupos considerando: o papel de gênero na infância, as brincadeiras na infância, o perfil de amigos na infância, a identidade de gênero, a orientação sexual e a frequência de disforia de gênero. No entanto, as pacientes com genitália atípica referiam menor comportamento tipicamente feminino quando comparadas a meninas com genitália feminina normal ($p = 0.007$; $V = 0.35$) – Tabela 7.

Todos os indivíduos registrados no sexo social masculino apresentaram genitália atípica. No entanto, o grau de virilização a genitália externa avaliado pelo escore Sinnecker ⁵⁵ variou entre eles (mediana 2; 2 – 3). Apesar da diferença no grau de virilização não houve diferença nos desfechos psicosssexuais entre os grupos comparados pelo escore de virilização – Tabela 8.

Tabela 6. Variáveis Sócio-demográficas da Coorte de Pacientes do Sexo de Registro Feminino com DDS 46,XY de Acordo com a Característica da Genitália Externa ao Nascimento

Variáveis	Genitália Normal n = 72	Genitália Atípica n = 53	p
Mediana da Idade (anos)	40 (16 – 60)	35 (17-56)	0.320
Etnia			
Caucasiano	42 (58%)	35 (66%)	0.15
Africano	1 (2%)	5 (10%)	
Miscigenado	29 (40%)	13 (24%)	
Origem			
Urbana	42 (58%)	32 (68%)	0.52
Rural	30 (42%)	15 (32%)	
Escolaridade			
Analfabeto	-	-	0.12
Fund. Incompleto	26 (36%)	9 (17%)	
Fundamental Completo	16 (22%)	14 (26%)	
Médio Incompleto	7 (10%)	11 (21%)	
Médio Completo	11 (15%)	13 (24%)	
Superior Incompleto	7 (10%)	3 (6%)	
Superior Completo	5 (7%)	3 (6%)	
Religião			
Sim	70 (97%)	48 (91%)	0.5
Não	2 (3%)	5 (9%)	
Tipo de Religião			
Católica	60 (86%)	40 (83%)	0.59
Evangélico	7 (10%)	5 (10%)	
Outros	3 (4%)	3 (7%)	
Empregado			
Sim	42 (58%)	35 (66%)	0.59
Não	30 (42%)	18 (34%)	
Categoria Profissional			
Nível Superior	-	1 (3%)	0.3
Nível Técnico	6 (15%)	6 (17%)	
Operacional	19 (45%)	14 (40%)	
Autônomo	8 (19%)	4 (11%)	
Estudante	9 (21%)	10 (29%)	

Tabela 7. Impacto da Genitália Atípica nos Desfechos Psicossociais de Indivíduos com DDS 46,XY Registrados no Sexo Social Feminino

Variável	Feminino		p
	Genitália Normal n = 72	Genitália Atípica n = 53	
Brinquedos na Infância			0.4
Feminino	48 (66%)	34 (64%)	
Masculino	18 (25%)	14 (26%)	
Ambíguo	5 (9%)	5 (10%)	
Amigos na Infância			0.43
Exclusivamente Meninas	33 (46%)	26 (49%)	
Predominantemente Meninas	13 (18%)	8 (15%)	
Tanto Meninos quanto Meninas	6 (8%)	7 (13%)	
Predominantemente Meninos	5 (7%)	8 (15%)	
Exclusivamente Meninos	14 (19%)	4 (8%)	
Papel de Gênero na Infância			0.32
Feminino	50 (69%)	36 (68%)	
Masculino	12 (17%)	10 (19%)	
Ambíguo	7 (10%)	7 (13%)	
Identidade de Gênero			0.62
Feminino	55 (76%)	33 (62%)	
Masculino	21 (29%)	15 (28%)	
Ambíguo	4 (5%)	5 (10%)	
Orientação Sexual			0.23
Androfílica	55 (76%)	36 (69%)	
Ginofílica	14 (20%)	15 (28%)	
Indefinida	3 (4%)	2 (3%)	
Sentimento de Ser Menina (Girlish)			0.007 V = 0.356
1	1 (2%)	3 (6%)	
2	8 (11%)	17 (32%)	
3	8 (11%)	15 (28%)	
4	55 (76%)	18 (34%)	
5			
Disforia de Gênero			0.43
Não	54 (75%)	46 (86%)	
Sim	18 (25%)	7 (14%)	

Tabela 8. Desfechos Psicossexuais de Acordo com o Escore de Virilização da genitália Externa em Indivíduos Registrados no Sexo Social Masculino

Desfechos (n)	2 (5)	3 (11)	4 (3)	Total	p
Brinquedos na Infância					
Feminino	0	2 (18%)	1 (33%)	3 (16%)	0.476
Masculino	4 (80%)	7 (64%)	2 (67%)	14 (74%)	
Ambíguo	1 (20%)	2 (18%)	0	2 (10%)	
Amigos na Infância					
1	0	0	0	0	0.123
2	0	0	1 (33%)	1 (5%)	
3	3 (60%)	5 (46%)	2 (67%)	10 (53%)	
4	0	4 (37%)	0	4 (21%)	
5	2 (40%)	2 (17%)	0	4 (21%)	
Papel de Gênero na Infância					
Feminino					0.444
Masculino	5 (100%)	9 (82%)	3 (100%)	17 (90%)	
Ambíguo	0	2 (18%)	0	2 (10%)	
	0	0	0	0	
Identidade de Gênero					
Feminino	0	1 (9%)	0	1 (5%)	0.198
Masculino	4 (80%)	7 (64%)	2 (67%)	13 (69%)	
Ambíguo	1 (20%)	3 (27%)	1 (33%)	5 (26%)	
Orientação Sexual					
Androfilico	0	1 (9%)	0	1 (5%)	0.432
Ginecofílico	5 (100%)	9 (82%)	3 (100%)	17 (90%)	
Indeterminado	0	1 (9%)	0	1 (5%)	
Sentimento de Ser Menino					
1					0.885
2	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	
4	1 (20%)	1 (8%)	0	2 (10%)	
5	2 (40%)	5 (46%)	2 (67%)	9 (48%)	
	2 (40%)	5 (46%)	1 (33%)	8 (42%)	
Disforia de Gênero					
Sim	0	1 (9%)	1 (33%)	2 (10%)	0.322
Não	5 (100%)	10 (91%)	2 (67%)	17 (90%)	

5.3 O efeito da exposição androgênica pré-natal nos desfechos psicosssexuais

Conforme detalhado na metodologia, os indivíduos foram divididos em 3 grupos de acordo com a exposição androgênica pré-natal, baseado na etiologia do DDS 46,XY (Figura 2).

Houveram diferenças significativas entre os grupos em todos os parâmetros psicosssexuais avaliados (papel de gênero, identidade de gênero, orientação sexual e disforia de gênero sendo que a magnitude da associação variou entre 0.28 (orientação sexual) a 0.46 (disforia de gênero) – **Tabela 9**. A análise de resíduos (**Tabela 10**) mostrou que a associação entre os desfechos psicosssexuais e a exposição a testosterona é melhor definida pela presença de mais desfechos masculinos no grupo com elevada exposição a testosterona (grupo C): brinquedos masculinos (+4.8), mas pares masculinos (amigos) na infância (+3.7), papel de gênero masculino (+2.6), identidade de gênero masculina (+4.0), orientação sexual ginofílica (+3.1) e disforia de gênero (+5.3). E também por mais desfechos femininos no grupo sem exposição à testosterona (Grupo A): Brinquedos tipicamente femininos (+3.5), Pares na infância femininos (+4.8), papel de gênero feminino (+3.2), identidade de gênero feminina (+4.2) e orientação sexual androfílica (+4.1).

Tabela 9. Desfechos Psicossociais de Acordo com a Exposição Androgênica Pré-Natal em Pacientes com DDS 46,XY

Grupo (n)	A (42)	B (70)	C (32)	P
Desfecho				
Brinquedos na Infância				
Feminino	27 (87%)	50 (81%)	8 (25%)	<0.001 V = 0.327
Masculino	1 (3%)	24 (30%)	21 (66%)	
Ambíguo	3 (10%)	7 (9%)	3 (9%)	
Amigos na Infância				
1	26 (84%)	31 (38%)	9 (29%)	<0.001 V = 0.346
2	3 (10%)	17 (21%)	3 (9%)	
3	1 (3%)	9 (11%)	5 (17%)	
4	1 (3%)	12 (15%)	3 (9%)	
5	0	12 (15%)	12 (36%)	
Papel de Gênero na Infância				
Feminino	31 (100%)	54 (67%)	16 (50%)	<0.001 V = 0.379
Masculino	0	27 (33%)	16 (50%)	
Identidade de Gênero				
Feminino	29 (94%)	46 (57%)	10 (32%)	<0.001 V = 0.317
Masculino	1 (3%)	25 (31%)	18 (56%)	
Ambíguo	1 (3%)	10 (12%)	4 (12%)	
Orientação Sexual				
Androfílico	30 (97%)	51 (63%)	13 (41%)	<0.001 V = 0.285
Ginecofílico	0	26 (32%)	17 (53%)	
Bissexual	1 (3%)	4 (5%)	2 (6%)	
Disforia de Gênero				
Sim	0	11 (14%)	16 (50%)	<0.001 V = 0.461
Não	31 (100%)	70 (86%)	16 (50%)	

* Grupos de Análise: A – sem exposição a testosterona; B – exposição intermediária a testosterona e C – com elevada exposição a testosterona.

Tabela 10. Análise dos Resíduos* na Comparação entre os Grupos de Acordo com a com a Exposição Androgênica Pré-Natal

Desfecho	Grupo		
	A	B	C
Brinquedos na Infância			
Feminino	3.5	0.6	-4.3
Masculino	-3.9	-0.7	4.8
Ambíguo	0.3	0.1	-0.4
Amigos na Infância			
1	4.8	-2.2	-2.2
2	-1.1	1.8	-1.1
3	-1.4	0.6	0.6
4	-1.6	1.6	-0.3
5	-2.8	-0.7	3.7
Papel de Gênero na Infância			
Feminino	3.2	0.4	-2.6
Masculino	-3.0	-1.5	2.6
Identidade de Gênero			
Feminino	4.2	-0.9	-3.2
Masculino	-3.8	-0.1	4.0
Ambíguo	-1.1	1.7	-1.0
Orientação Sexual			
Androfílico	4.1	-0.8	-3.2
Ginecofílico	-4.3	1.1	3.1
Indeterminado	0.5	-0.8	0.5
Disforia de Gênero			
Sim	1.4	1.9	-5.3
Não	-1.4	-1.9	5.3

5.3.1 Avaliação dos Desfechos Psicosssexuais no Grupo Sem Exposição Androgênica Pré-Natal

Os desfechos psicosssexuais foram comparados entre as etiologias não relacionadas a exposição androgênica pré-natal. Foram avaliadas 24 pacientes com diagnóstico de CAIS *versus* 18 pacientes com DDS 46,XY de outras etiologias, não relacionadas produção de esteroides gonadais (DGC = 7; HCL = 7 e 17 α /17,20 liase = 4). O subgrupo CAIS representa um modelo onde existe testosterona em altos índices, mas ausência de um receptor androgênico funcionante. Essa testosterona é convertida a estrógeno via aromatase¹⁷. A descrição dos desfechos psicosssexuais neste grupo permite avaliar se existe um papel direto masculinizante do estrógeno, como previamente sugerido em humanos e demonstrado em modelos animais ¹⁵, uma vez que tanto o receptor androgênico quando o receptor estrogênico estão associados com diferenciação sexual neural ^{6; 15}. A disgenesia gonadal completa é caracterizada pela ausência do desenvolvimento sexual, não havendo esteroides sexuais por produção gonadal⁴. Da mesma forma, não há produção gonadal nos casos de HCL e de deficiência de 17 α /17,20 liase cuja genitália externa ao nascimento for completamente feminina (escore 5). Estas etiologias se assemelham pela ausência de ação androgênica no período pré-natal e pela presença de genitália tipicamente feminina ao nascimento, mas em CAIS, há elevados níveis de testosterona e, portanto, de estrógenos via aromatização ^{59; 60}. Possíveis diferenças entre os dois grupos permitem inferência sobre um possível efeito estrogênico no período pré-natal nos desfechos psicosssexuais.

Tabela 11. Análise Comparativa Entre os Desfechos Psicossociais no Grupo sem Exposição Androgênica Pré-Natal (Grupo A)

Desfechos	COM ESTRÓGENO (24)	SEM ESTRÓGENO (18)	TOTAL (42)	p
(n)				
Brinquedos na Infância				
Feminino	20 (83%)	18 (100%)	38 (90%)	0.512
Masculino	1 (4%)	0	1 (2%)	
Ambíguo	3 (13%)	0	3 (8%)	
Amigos na Infância				
1	20 (83%)	16 (89%)	36 (86%)	0.853
2	2 (9%)	2 (11%)	4 (10%)	
3	1 (4%)	0	1 (2%)	
4	1 (4%)	0	1 (2%)	
5	0	0	0	
Papel de Gênero na Infância				
Feminino	23 (96%)	16 (89%)	39 (94%)	0.583
Masculino	0	2 (11%)	1 (3%)	
Ambíguo	1 (4%)	0	1 (3%)	
Identidade de Gênero				
Feminino	23 (96%)	16 (89%)	39 (93%)	0.151
Masculino	0	2 (11%)	2 (5%)	
Ambíguo	1 (4%)	0	1 (2%)	
Orientação Sexual				
Androfílico	24 (100%)	17 (94%)	41 (97%)	0.226
Ginecofílico	0	0	0	
Indeterminado	0	1 (6%)	1 (3%)	
Disforia de Gênero				
Sim	0	0	0	0.322
Não	24 (100%)	18 (100%)	42 (100%)	

A comparação entre os dois grupos não identificou diferenças entre o perfil de amigos na infância, as brincadeiras na infância, no papel de gênero na infância, na identidade de gênero e nem na orientação sexual, além de não ser registrado nenhum caso de disforia de gênero em nenhuma das duas etiologias

5.3.2 – Avaliação dos Desfechos Psicosssexuais em Pacientes com Sexo Final Feminino Considerando a Idade de Realização da Gonadectomia

Embora o impacto dos andrógenos nas alterações cerebrais conformacionais no período pré-natal seja bem estabelecido, mas o papel ativacional dos andrógenos e sua consequência no desenvolvimento psicosssexual humano ainda não é bem elucidado ^{6; 9}. Existe a teoria de que a exposição contínua a andrógenos aumenta a probabilidade de maior identificação com o gênero masculino e é postulado que indivíduos com DDS 46,XY que são registradas e mantidas no sexo social feminino mantém uma identidade de gênero feminina se a gonadectomia é realizada antes da puberdade ^{28; 44; 61}.

Para avaliar se a idade da gonadectomia, e inferir sobre o papel ativacional dos andrógenos em pacientes com DDS 46,XY, comparamos os desfechos psicosssexuais de pacientes que mantiveram o sexo social feminino na idade adulta considerando a idade da gonadectomia.

Para efeito de comparação, dividimos o grupo de acordo com a idade da gonadectomia (menor ou igual a 12 anos, n = 19; ou se realizada após

os 16 anos, $n = 53$). Foram incluídas nessa comparação apenas os casos onde houve certeza quando a idade correta da gonadectomia.

A idade média da gonadectomia foi de 18,25 anos ($DP = 10,12$), mediana de 18 anos ($P25 - P75 = 12,5 - 22$).

Não houveram diferenças entre os dois grupos (tabela 13), considerando o perfil de amigos na infância, as brincadeiras na infância, no papel de gênero na infância, na identidade de gênero e na orientação sexual. Houveram dois casos de disforia de gênero do sexo masculino para o feminino, e nos dois casos a gonadectomia foi realizada após os 16 anos (19 e 22 anos).

Tabela 12. Desfechos Psicossociais Considerando a Idade da Gonadectomia em Pacientes Registradas no Sexo Social Feminino

Variável	Feminino		p
	< 12 anos n = 19	> 16 anos n = 53	
Brinquedos na Infância			
Feminino	17 (90%)	41 (77%)	P = 0.24
Masculino	0	7 (13%)	
Ambíguo	2 (10%)	5 (10%)	
Amigos na Infância			
1	11 (58%)	31 (58%)	P = 0.54
2	3 (16%)	13 (25%)	
3	3 (16%)	3 (6%)	
4	2 (11%)	4 (8%)	
5	0	2 (4%)	
Papel de Gênero na Infância			
Feminino	19 (100%)	48 (91%)	P = 0.16
Masculino	0	3 (6%)	
Ambíguo	0	2 (4%)	
Identidade de Gênero			
Feminino	17 (90%)	41 (77%)	P = 0.51
Masculino	1 (5%)	8 (15%)	
Ambíguo	1 (5%)	3 (6%)	
Orientação Sexual			
Androfilica	18 (95%)	45 (85%)	P = 0.49
Ginofilica	1 (5%)	6 (11%)	
Bissexual	0	2 (4%)	
Sentimento de Ser Menina (Girlish)			
1	0	0	P = 0.77
2	0	1 (5%)	
3	3 (16%)	9 (17%)	
4	5 (26%)	8 (15%)	
5	11 (58%)	29 (55%)	
Disforia de Gênero			
Não	19 (100%)	51 (96%)	P = 0.28
Sim	0	2 (4%)	

5.4 Disforia de Gênero em Pacientes com DDS 46,XY

Mudança do sexo de registro foi observada em 27 indivíduos (19%), sendo 25 (93%) foram do feminino para o masculino e 2 (7%) foram do feminino para o masculino. As características gerais dos pacientes que modificaram o gênero estão sumarizadas no Anexo 5.

Entre os casos de mudança do sexo feminino para o masculino, 16 casos (64%) ocorreram em indivíduos com deficiência de 5ARD2, 5 casos (20%) em pacientes com deficiência de 17 β HSD3, 3 casos (12%) em pacientes com disgenesia gonadal parcial e 1 caso (4%) em paciente com deficiência da 3 β HSD2. Os dois casos de mudança do sexo social masculino para o feminino ocorreram em pacientes com disgenesia gonadal mista.

Considerando a contribuição de cada etiologia na incidência geral de mudança de gênero, a deficiência de 5ARD2 foi responsável por 59% dos casos, a deficiência de 17 β HSD3 por 19%, a disgenesia gonadal mista por 19% e a deficiência da 3 β HSD2 por 3%. Houve diferença significativa entre as etiologias do DDS 46,XY e a ocorrência de disforia de gênero ($p < .001$; $V = 0.521$).

*SIM = presença de disforia de gênero; NÃO = ausência de disforia de gênero

Figura 3. Disforia de Gênero por Diagnóstico Etiológico em Pacientes com DDS 46,XY*

Na disgenesia gonadal parcial, os genes com mutações identificadas nos pacientes com disforia foram o *SF-1* em 3/5 casos (2 casos do feminino para o masculino e 1 caso do masculino para o feminino) e o *DHX37* (1 caso do masculino para o feminino). No outro caso associado a mudança de

gênero, o gene mutado não foi identificado e o diagnóstico da disgenesia gonadal se deu por critérios clínicos e laboratoriais e pela ausência de mutação em outros genes candidatos em DDS 46,XY.

A mediana da idade da disforia (considerada a idade na qual há manifestação pelo desejo de mudança de gênero) ocorreu foi de 8 anos (P25 – P75 = 5 – 9), enquanto que a mediana da idade da mudança de gênero foi de 15 anos (P25 – P75) = 10.5 – 20), havendo uma diferença significativa entre a idade do desejo de mudança e a idade em que a mudança ocorreu de fato ($Z = -4.01$; $P < .0001$).

Comparando indivíduos que modificaram o sexo social com indivíduos que mantiveram o sexo social, não houveram diferenças nos parâmetros sócio econômicos avaliados: etnia, escolaridade, religião, categoria profissional, emprego fixo e origem urbana ou rural (Tabela 13).

Tabela 13. Variáveis Sócio-demográficas Comparando os Indivíduos que Mudaram o Sexo Social com Aqueles que Mantiveram o Sexo Social na Idade Adulta

	Mudança do Sexo Social n = 27	Manutenção do Sexo Social n = 117	P
Mediana da Idade (anos)	40 (26 – 50)	35 (17-56)	0.320
Etnia			
Caucasiano	18 (67%)	72 (61%)	0.73
Africano	5 (18%)	20 (17%)	
Miscigenado	4 (15%)	25 (21%)	
Origem			
Urbana	15 (56%)	75 (64%)	0.37
Rural	12 (44%)	42 (36%)	
Escolaridade			
Analfabeto	-	-	0.2
Fundamental Incompleto	9 (33%)	32 (27%)	
Fundamental Completo	11 (41%)	35 (30%)	
Médio Incompleto	1 (4%)	16 (14%)	
Médio Completo	4 (15%)	28 (24%)	
Superior Incompleto	1 (4%)	1 (1%)	
Superior Completo	1 (4%)	5 (4%)	
Religião			
Sim	27 (100%)	112 (96%)	0.42
Não	-	5 (94%)	
Tipo de Religião			
Católica	22 (82%)	99 (85%)	0.48
Evangélico	5 (18%)	12 (10%)	
Outros	-	6 (5%)	
Categoria Profissional			
Nível Superior	1 (4%)	4 (3%)	0.09
Nível Técnico	2 (6%)	10 (9%)	
Operacional	22 (82%)	83 (70%)	
Autônomo	1 (4%)	6 (5%)	
Estudante	1 (4%)	8 (7%)	
Do Lar	-	11 (10%)	
Empregado			
Sim	15 (56%)	76 (65%)	0.37
Não	12 (44%)	41 (35%)	
Familiars Afetados			
Sim	15 (56%)	67 (57%)	0.53
Não	12 (44%)	50 (43%)	

Considerando o aspecto da genitália externa, 16 (64%) dos indivíduos que modificaram do sexo social feminino para o masculino apresentaram genitália tipicamente feminina ao nascimento (escore 5). A mediana do escore da genitália externa ao nascimento entre esses pacientes foi 5 (3 – 5).

5.5 - Desfechos Psicosssexuais em Pacientes com DDS 46,XY na Idade Adulta

A concordância entre a identidade de gênero pelo teste HTP e o sexo de registro foi de 51% (73/144). A discordância entre o sexo de registro e a identidade de gênero foi maior entre os indivíduos registrados no sexo social feminino (54%; 68/125) comparado ao masculino (26%; 5/19).

Entre os casos que mudaram de sexo, a identidade de gênero foi compatível com o sexo social final em 93% dos casos (25/27), sendo os 7% (2/27) restantes com identidade de gênero ambígua. Não houveram casos de identidade de gênero concordante com o sexo de registro em nenhum dos casos.

Comparando a definição da identidade de gênero pelo teste HTP com a identidade de gênero auto-referida (Anexo 4), a concordância entre os dois testes foi elevada (Kappa = 0.74).

Quanto a orientação sexual, considerando o sexo social final, a grande maioria se definiu como heterossexual (93%; 93/100 no sexo social final feminino e 91%, 40/44 no sexo social final masculino). Não houveram casos definidos como assexuados em nenhum dos gêneros. Homossexualismo foi referido em

4.5% dentre o sexo masculino (2/44) e em 4% (4/100 no sexo feminino). Bissexualismo foi descrito em 3% (3/100) do sexo feminino e em 4.5% (2/44) do sexo masculino.

Houve uma elevada concordância em relação ao papel de gênero na infância e a identidade de gênero, tanto referente ao perfil de amigos na infância ($\kappa = 0.78$), ao papel de gênero auto-referido ($\kappa = 0.71$) e as brincadeiras na infância ($\kappa = 0.88$).

A concordância entre o sexo de registro e os desfechos psicosssexuais (o papel de gênero na infância, as brincadeiras na infância, o perfil de amigos na infância, a identidade de gênero e a orientação sexual) foi baixa em todos desfechos, mas foram elevadas em relação ao sexo social final (tabela 14).

Tabela 14. Concordância entre os Desfechos Psicosssexuais com o Sexo de Registro e com o Sexo Social Final

Desfechos	Sexo de Registro	Sexo Social Final
Brincadeiras na Infância	K = 0.37	K = 0.88
Amigos na Infância	K = 0.40	K = 0.78
Papel de Gênero na Infância	K = 0.28	K = 0.71
Identidade de Gênero	K = 0.37	K = 0.65
Orientação Sexual	K = 0.25	K = 0.85

5.6 - Aspectos da Vida Sexual dos Indivíduos com DDS 46,XY na Vida Adulta

Parâmetros referentes a sexualidade foram avaliados nos pacientes com DDS 46,XY e foram comparados para avaliar diferenças entre: o sexo social final (masculino vs feminino), o impacto da virilização da genitália externa em indivíduos no sexo social feminino (genitália feminina atípica vs genitália feminina normal) e o impacto da mudança de gênero na vida sexual de pacientes do sexo social final masculino (mudança de sexo social vs manutenção do sexo social).

5.6.1 Sexo Social Final (Masculino vs Feminino)

Quanto ao sexo social final, houve 100 indivíduos no sexo social final feminino e 44 no sexo social final masculino. Houve diferença entre os sexos sociais finais quanto a: relato de fantasias sexuais, a prática de masturbação e no índice de parceiro(a) sexual fixo. Todos esses parâmetros foram melhores no sexo masculino. No entanto, a frequência sexual, a satisfação com a vida sexual e orgasmo foram semelhantes nos dois grupos (tabela 15).

Tabela 15. Diferenças nos Parâmetros Sexuais Considerando o Sexo Social Final (masculino e Feminino)

Variável	Sexo Feminino n = 100	Sexo Masculino n = 44	p
Parceiro Romântico*			
Sim	85 (85%)	40 (91%)	0.32
Não	15 (15%)	4 (9%)	
Vergonha do Corpo			
Sim	32 (32%)	14 (32%)	0.95
Não	68 (68%)	30 (68%)	
Relações Sexuais Completas			
Sim	68 (68%)	35 (80%)	0.14
Não	32 (32%)	9 (20%)	
Fantasias Sexuais			
Sim	43 (43%)	30 (68%)	0.004 V = 0.154
Não	57 (57%)	14 (32%)	
Orgasmo			
Sim	71 (71%)	34 (77%)	0.6
Não	29 (29%)	10 (23%)	
Masturbação			
Sim	42 (42%)	29 (66%)	0.01 V = 0.217
Não	58 (58%)	15 (34%)	
Vida Sexual Ativa			
Sim	70 (70%)	36 (82%)	0.13
Não	30 (30%)	8 (18%)	
Frequência*			
1	3 (3%)	3 (9%)	0.37
2	10 (10%)	5 (23%)	
3	17 (17%)	6 (38%)	
4	25 (25%)	15 (57%)	
5 ou mais	15 (15%)	6 (29%)	
Satisfação com Vida Sexual			
Sim	65 (65%)	35 (80%)	0.08
Não	35 (35%)	9 (20%)	
Desejo de Fertilidade			
Sim	76 (76%)	36 (82%)	0.09
Não	24 (24%)	8 (18%)	
Medo de Ser Rejeitado			
Sim	12 (12%)	6 (18%)	0.80
Não	88 (88%)	38 (82%)	
Parceiro Sexual Fixo Atual			
Sim	40 (40%)	30 (68%)	0.003 V = 0.282
Não	60 (60%)	14 (32%)	
Idade da Primeira Relação Sexual (Mdn)	22 (16 – 28)	21 (15 – 24)	0.35

*frequência em vezes por semana

5.6.2 Impacto da Genitália Externa em Indivíduos no Sexo Social Feminino (genitália feminina normal vs genitália feminina atípica)

Foram comparadas 95 pacientes no sexo social feminina, divididas de acordo com o aspecto da genitália ao nascimento, sendo 60 caracterizadas como genitália típica feminina e 35 como genitália atípica. Todas as pacientes com genitália atípica já haviam realizado todos os tratamentos cirúrgicos necessários para a correção da genitália externa e todas incluídas nessa análise tinham vida sexual.

Nessa comparação, não foram identificadas diferenças nos parâmetros na vida sexual entre mulheres com histórico de genitália atípica e mulheres com genitália feminina normal desde o nascimento (tabela 16).

Tabela 16. Diferenças nos Parâmetros Sexuais de acordo com o Aspecto da Genitália Externa (feminina / atípica) em Indivíduos do Sexo Social Final Feminino

Variável	Atípica n = 35	Normal n = 60	Estatística
Parceiro Romântico*			
Sim	32 (91%)	49 (82%)	0.19
Não	3 (9%)	11 (18%)	
Vergonha do Corpo			
Sim	11 (31%)	17 (28%)	0.75
Não	24 (69%)	43 (72%)	
Relações Sexuais Completas			
Sim	23 (66%)	47 (78%)	0.17
Não	12 (34%)	13 (22%)	
Fantasias Sexuais			
Sim	18 (51%)	23 (38%)	0.21
Não	17 (49%)	37 (62%)	
Orgasmo			
Sim	29 (83%)	23 (92%)	0.99
Não	6 (17%)	2 (8%)	
Masturbação			
Sim	14 (40%)	28 (47%)	0.52
Não	21 (60%)	32 (53%)	
Vida Sexual Ativa			
Sim	25 (71%)	41 (68%)	0.75
Não	10 (29%)	19 (32%)	
Frequência*			
1	2 (6%)	1 (3%)	0.89
2	6 (17%)	4 (11%)	
3	9 (26%)	5 (14%)	
4	9 (26%)	13 (37%)	
5 ou mais	4 (11%)	3 (9%)	
Satisfação com Vida Sexual			
Sim	22 (63%)	39 (65%)	0.56
Não	13 (37%)	21 (35%)	
Desejo de Fertilidade			
Sim	30 (86%)	44 (73%)	0.16
Não	5 (14%)	16 (27%)	
Medo de Ser Rejeitado			
Sim	2 (6%)	8 (8%)	0.24
Não	33 (94%)	52 (87%)	
Parceiro Sexual Fixo Atual			
Sim	13 (37%)	25 (42%)	0.75
Não	22 (63%)	33 (58%)	
Idade da Primeira Relação Sexual (Mdn)	22 (16 – 28)	21 (15– 24)	0.15

*frequência em vezes por semana

5.6.3 Sexo Social Final Masculino (Mudança de Sexo Social vs Manutenção do Sexo Social)

Os mesmos parâmetros foram comparados entre indivíduos do sexo social final masculino que mudaram e que mantiveram o sexo social. Não foram verificadas diferenças nos parâmetros avaliados entre quem mudou e quem manteve o sexo social masculino (Tabela 17).

Tabela 17. Diferenças nos Parâmetros Sexuais de Acordo com a Mudança (do Feminino para o Masculino ou Manutenção do Sexo Social Masculino em Indivíduos do Sexo Social Final Masculino

Variável	Manteve n = 19	Mudou n = 25	Estatística
Parceiro Romântico*			
Sim	16 (85%)	23 (92%)	0.80
Não	3 (15%)	2 (8%)	
Vergonha do Corpo			
Sim	5 (26%)	9 (36%)	0.43
Não	14 (74%)	16 (64%)	
Relações Sexuais Completas			
Sim	17 (89%)	21(84%)	0.56
Não	2 (11%)	4(16%)	
Fantasias Sexuais			
Sim	14(74%)	14 (56%)	0.09
Não	5(26%)	11(44%)	
Orgasmo			
Sim	17 (89%)	23 (92%)	0.80
Não	2 (11%)	2 (8%)	
Masturbação			
Sim	13 (68%)	17 (68%)	0.90
Não	6 (32%)	8 (32%)	
Vida Sexual Ativa			
Sim	15 (79%)	24 (96%)	0.13
Não	4 (21%)	1 (4%)	
Frequência*			
1	1 (5%)	1(4%)	0.89
2	3 (15%)	4(16%)	
3	2 (11%)	4 (16%)	
4	9 (48%)	13 (52%)	
5 ou mais	4 (21%)	3 (12%)	
Satisfação com Vida Sexual			
Sim	13 (68%)	21(84%)	0.12
Não	6 (32%)	4 (16%)	
Desejo de Fertilidade			
Sim	18 (95%)	20(80%)	0.24
Não	1 (5%)	5(20%)	
Medo de Ser Rejeitado			
Sim	5 (26%)	2(8%)	0.07
Não	14 (74%)	23(92%)	
Parceiro Sexual Fixo Atual			
Sim	10 (52%)	15(60%)	0.15
Não	9 (48%)	10(40%)	
Idade da Primeira Relação Sexual (Mdn)	21 (16 – 29)	20 (18– 25)	0.26

*frequência em vezes por semana

6 *Discussão*

6 DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstra uma grande frequência de registro no sexo social feminino em indivíduos com DDS 46,XY. Esse percentual acompanha outras casuísticas^{12; 26; 62}. No entanto, com o aumento e a possibilidade do diagnóstico molecular, existe uma tendência crescente em aumentar o registro de indivíduos com DDS 46,XY no sexo masculino, especialmente em determinadas etiologias, como a deficiência de 5ARD2³⁸.

O diagnóstico etiológico mais frequentemente relacionado foi a AIS em 34% dos casos. Todos os casos de AIS deste estudo apresentaram estudo molecular com confirmação de mutação no AR, confirmando essa etiologia como a mais frequentemente associada a DDS 46,XY². A etiologia mais frequentemente registrada no sexo social masculino foi a forma parcial de AIS.

A deficiência de 5ARD2 ocorre no mundo em determinados países, sendo descrita em casuísticas isoladas e com raros casos presentes em casuísticas gerais de DDS 46,XY^{33; 63}. A presença de um grande número de pacientes com essa etiologia (22%) enriqueceu os resultados deste estudo e permitiu algumas conclusões inéditas.

A preferência por registro no sexo social masculino em indivíduos com DDS 46,XY em determinadas culturas se dá pela justificativa de que este gênero apresenta vantagens sociais⁴⁴. Em nossa coorte, os desfechos sócio demográficos não foram diferentes entre os dois gêneros, sugerindo igualdade social entre os dois gêneros, ao menos em relação às variáveis avaliadas.

Existe, na literatura recente, uma grande discussão sobre o momento adequado para a realização de tratamento cirúrgico em indivíduos com

genitália atípica ^{64; 65}, considerando que o próprio indivíduo deve optar ou não por esse tratamento. O consenso de DDS estabelece a necessidade de correção cirúrgica em algumas situações (como no caso de uma genitália severamente virilizada registrada no sexo feminino), mas mantém em aberto a idade para a realização de dilatação vaginal, por exemplo ³¹. O criticismo em relação a cirurgia corretiva precoce advém de resultados demonstrando piora da sensibilidade sexual e potencial de trauma psicológico, além de acontecer sem o consentimento da criança. Em nossa coorte, a grande maioria dos pacientes preferia receber o diagnóstico na infância e, sendo necessário, realizar o tratamento cirúrgico também nessa faixa etária.

Os desfechos psicosssexuais foram semelhantes em mulheres com DDS 46,XY independentemente do aspecto normal ou atípico da genitália externa. Exceto por um sentimento de “pertencer menos ao gênero feminino”, todos os componentes do desenvolvimento psicosssexual (identidade de gênero, papel de gênero e orientação sexual) não foram alterados pela atipia genital.

Outro estudo também não identificou relação da virilização da genitália externa e alteração da identidade de gênero em mulheres com cariótipo 46,XY ^{24;}

²⁶.

Nos homens, é descrito que a subvirilização da genitália externa compromete a vida sexual e seu sentimento de masculinidade ^{26; 66}. A associação entre o grau de virilização em meninos e o desenvolvimento psicosssexual ainda não havia sido estudada. Em nossa coorte, o grau de virilização da genitália externa não comprometeu os desfechos psicosssexuais dos indivíduos registrados no sexo social masculino, considerando o papel de gênero, a identidade de gênero, a orientação sexual e também não se relacionou

com maior possibilidade de disforia de gênero. Nosso estudo não tem controles masculinos, e não há casos de DDS 46,XY registrado no sexo masculino sem atipia genital, então não podemos inferir que exista diferença entre homens nascidos com genitália atípica ou genitália normal, mas podemos inferir que, em indivíduos com genitália atípica, o grau de virilização da genitália externa não alterou o desenvolvimento psicosssexual.

O real impacto da virilização da genitália nestes desfechos é pouco estabelecido porque alguns estudos nessa área consideram a virilização da genitália como uma medida de androgenização pré-natal e não como uma variável isolada^{19; 67}. Esta relação é verdadeira, mas parcial, de modo que nem toda genitália não virilizada corresponde, também, a um sistema nervoso central não virilizado⁶. A virilização da genitália externa depende da conversão de testosterona em diidrotestosterona⁵, enquanto que a masculinização do cérebro não depende desta conversão⁶. Além dessa diferença, a influência dos andrógenos na virilização da genitália e no desenvolvimento cerebral ocorrem em momentos diferentes do desenvolvimento intra-uterino^{17; 40; 44}, limitando o uso da genitália externa como uma medida inequívoca de androgenização cerebral pré-natal.

Por esse motivo, avaliamos a exposição androgênica pré-natal primeiramente com base no diagnóstico etiológico. Nessa análise por subgrupos, houve uma associação significativa entre a exposição androgênica pré-natal e todos os desfechos psicosssexuais avaliados, com moderada magnitude de associação entre todos os desfechos. A magnitude moderada certifica a associação, mas também sugere que outros fatores influenciam nesses desfechos. A análise de resíduos sugeriu um padrão de exposição-dependência, onde indivíduos expostos aos andrógenos mostraram desfechos masculinos enquanto que

indivíduos não expostos mostraram muito mais frequentemente desfechos femininos. A relação de exposição-dependência entre a exposição androgênica pré-natal e os desfechos psicosssexuais em indivíduos com DDS foi recentemente mostrada, mas usando o critério da virilização da genitália externa como medida de exposição cerebral aos androgênios ^{14; 26}. Isso demonstra que a exposição androgênica pré-natal favorece os desfechos psicosssexuais masculinos enquanto que na ausência de andrógenos os desfechos psicosssexuais femininos se desenvolvem^{9; 28; 40}.

O ser humano é uma espécie onde as diferenças de gênero são evidenciadas desde os primeiros dias de vida. No terceiro dia de vida, meninas preferem olhar para rostos humanos enquanto meninos olham objetos que se movem⁶. A escolha por padrões diferentes de brincadeiras entre meninos e meninas não parece ser causada por pressão social, visto que um estudo com macacos mostrou que as fêmeas preferiam bonecas enquanto os machos preferiam carros e bolas ⁶⁸. A influência da exposição androgênica pré-natal no papel de gênero na infância é melhor conhecida em casos de Hiperplasia Adrenal Congênita virilizante. Há várias evidências mostrando uma maior escolha de brinquedos masculinos, de amigos do sexo masculino e por um comportamento tipicamente masculino, mesmo quando o tratamento com corticosteroides é iniciado precocemente ^{12; 14; 69}. Em indivíduos com DDS 46,XY, houve uma relação direta entre exposição androgênica pré-natal, avaliada pelo grau de virilização externa, e escolha por brinquedos masculinos e por amigos do sexo masculino, além de menores escores em escalas de masculinidade^{8; 16; 19; 26}.

Nossos dados corroboram essas evidências visto que houve relação entre a exposição androgênica pré-natal e o perfil de amigos na infância, os brinquedos

preferidos e também o papel de gênero na infância. A relação entre o grau de exposição e o papel de gênero masculino na infância também foi demonstrado, visto que o grupo com maior exposição a testosterona foi o que apresentou maior prevalência papel de gênero masculino, enquanto que isso não foi observado no grupo sem exposição a testosterona.

A relação com a exposição androgênica pré-natal e a identidade de gênero é menos evidenciada ^{26; 28}. Essa dificuldade pode ser explicada pelo fato que de, na HAC, apesar da masculinização do papel de gênero, a identidade dessas pacientes é geralmente feminina. Favorecendo o papel da exposição androgênica pré-natal no desenvolvimento de uma identidade de gênero masculina está o fato de indivíduos com extrofia cloacal e ablação de pênis manterem uma identidade masculina mesmo após gonadectomia e sem a presença de phalus e também o clássico caso John-Joan-Jonh, onde – após um cirurgia para correção de fimose – o paciente perdeu o pênis aos 8 meses de idade, sendo submetido a genitoplastia feminilizante e sendo criado no sexo feminino ^{6; 50}. O paciente sempre referiu a si mesmo como masculino e mudou de gênero na idade adulta. Em nossa casuística tivemos um caso (16; XII – tabela 2), submetido a clitorotomia e gonadectomia precoces, que referia uma identidade de gênero masculina e modificou o sexo social para o masculino quando adulto. Este paciente refere que nesta ocasião já apresentava uma identidade de gênero masculina mas por temor ao pai, militar e muito severo, aceitou a cirurgia feminizante sem revelar seus sentimentos.

A identidade de gênero não é bem estudada na literatura. Existem diferentes formas de mensuração e há uma tendência a estabelecer uma relação direta entre a identidade de gênero e o papel de gênero^{14; 24; 70}. Por muito tempo, a identidade de gênero foi definida apenas por seu componente cognitivo, sendo aferida apenas com a auto categorização como masculino ou feminino¹⁸. Mais recentemente, os componentes afetivos da identidade de gênero (como a conformidade de gênero) tem ganhado espaço na literatura, mostrando mais riqueza na avaliação deste desfecho²⁰.

Por esse motivo, avaliamos a identidade de gênero através de um instrumento subjetivo projetivo (teste HTP), onde os desenhos gráficos – sobretudo o da figura humana – demonstram aspectos da sexualidade, permitindo inferência sobre a identidade de gênero^{71; 72}. O uso deste teste na avaliação da identidade de gênero veio da observação que a maioria das pessoas desenha um indivíduo do seu próprio gênero quando solicitado a desenhar uma figura humana^{72; 73} e há resultados deste teste avaliando o papel de gênero⁷⁴ e a identidade de gênero^{60; 73}.

Identificamos uma relação direta entre a identidade de gênero masculina e a exposição androgênica pré-natal. A relação entre exposição androgênica pré-natal e identidade de gênero ainda não conseguiu ser demonstrada em outros estudos avaliando este desfecho em DDS 46,XY^{26; 27}. A diferença entre nosso resultado e a literatura provavelmente se explique pelo fato de contarmos com um número expressivo de casos de defeitos no gene *5ARD2*, ausente nas outras casuísticas, a qual é a condição com maior exposição androgênica pré-natal.

A orientação sexual é um desfecho psicosssexual que não necessariamente está alinhado com o papel de gênero e com a identidade de gênero e varia

consideravelmente entre os dois gêneros ^{75; 76}. No entanto, a grande maioria das mulheres são androfílicas (atraídas eroticamente por homens), enquanto que a maioria dos homens são ginofílicos (atraídos por mulheres) ²⁵. A orientação sexual é dinâmica ao longo da vida, e inclui também fantasias e romantismo e não apenas a escolha do (a) parceiro (a) sexual ^{6; 26}. Existe uma forte relação entre as brincadeiras na infância e a orientação sexual, sendo que preferências por brincadeiras típicas do gênero oposto foi preditiva de homossexualidade ⁹. Em casos de HAC, é descrito uma maior frequência de não-heterossexualidade e a severidade da HAC se relaciona a maior frequência de homossexualidade ¹⁴. Uma maior tendência a não-heterossexualidade em indivíduos DDS 46,XY foi encontrada em um estudo, enquanto que uma frequência de 22% de atração sexual por mulheres foi descrito em mulheres DDS 46,XY com exposição androgênica ¹⁹. Nos homens com DDS 46,XY a heterossexualidade é descrita na grande maioria, assim como nas mulheres 46,XY com genitália tipicamente feminina^{12; 19; 26}. Há apenas um estudo que referiu 13% de não-heterossexualidade em mulheres 46,XY com genitália tipicamente feminina (com diagnóstico de CAIS e DGC) ²⁶.

Em nosso estudo nenhum paciente se definiu como assexuado, não houver casos de orientação ginofílica no grupo sem exposição androgênica e identificamos associação entre exposição androgênica pré-natal e orientação sexual ginofílica, sugerindo também um efeito exposição-dependência. Entre todos os indivíduos avaliados, considerando o sexo social final, houve um grande percentual de heterossexualidade em todos os grupos.

Todos esses dados reforçam o papel dos andrógenos no desenvolvimento psicosssexual humano. A literatura é crescente na investigação do papel dos

esteroides gonadais nesse desenvolvimento, sendo que o papel androgênico é bem documentado enquanto que o papel dos estrógenos é pouco elucidado. Existem evidências de que os estrógenos possuem um efeito masculinizante⁷⁷, visto que tratamento precoce de ratos fêmeas com estrógenos aumentou o comportamento masculino ¹⁵ e que a exposição a dietilstibestrol aumentou a frequência de homossexualidade em mulheres expostas ⁷⁸. Comparamos os desfechos psicosssexuais entre o grupo sem exposição androgênica pré-natal com o intuito de avaliar se existe algum papel masculinizante do estrógeno. Considerando que os indivíduos com CAIS existe uma grande concentração de testosterona, substrato para a síntese de estrógenos via aromatização ⁵, proporcionando exposição estrogênica diferentemente das outras etiologias onde não houve síntese de esteroides sexuais. A hipótese testada foi que, se há efeito masculinizante estrogênico, as pacientes com CAIS deveriam apresentar desfechos masculinos com maior frequência que pacientes com DGC.

Não identificamos diferenças entre os desfechos psicosssexuais entre as pacientes com CAIS e DGC e uma frequência quase absoluta de desfechos femininos nos dois grupos. Esses resultados sugerem que os desfechos femininos acontecem mesmo na ausência de estrógenos e que os estrógenos não parecem apresentar um efeito masculinizante como descrito em modelos animais. Em CAIS é bem descrito a grande frequência de desfechos femininos, em geral semelhante ao observado em população feminina normal ^{27; 44; 70; 79}. Nos casos da exposição ao dietilstibestrol, é possível que esta exposição tenha sido em fases mais precoces do que as esperadas pela produção gonadal (a partir da oitava semana de gestação), não sendo reproduzida em nossos dados.

A disforia de gênero aconteceu numa proporção considerável em nossa casuística. Estudos com pacientes com DDS 46,XY de diversas etiologias mostram menores frequências de disforia ^{19; 26}. Isso se deve provavelmente a poucos casos de defeitos nos genes *5ARD2* e *17BHSD3* incluídos nessas séries. Nessas etiologias, a frequência de disforia (feminino para masculino) é elevada, variando entre 59 – 63% em casos de deficiência de *5ARD2* e entre 39 – 64% em casos de deficiência de *17BHSD3* ^{33; 41; 42; 43}. A frequência de disforia (feminino para o masculino) que observamos nessas etiologias foi compatível com o descrito na literatura.

Em indivíduos com PAIS, o grau de virilização da genitália externa influencia o sexo de registro, sendo que indivíduos com maior virilização da genitália externa ao nascimento são mais frequentemente registrados no sexo masculino ^{27; 45}. Em algumas séries incluindo pacientes com PAIS, é descrito uma frequência de até 25% de disforia nesses indivíduos, tanto do feminino para o masculino, quanto do masculino para o feminino ²⁷. Nossa casuística avaliou um considerável número de pacientes com PAIS, sem evidenciar disforia. O papel da severidade da mutação no AR nesses casos causando maior ou menor exposição androgênica é uma hipótese mas nenhum estudo avaliou esta possibilidade. Tivemos duas famílias de indivíduos com PAIS (famílias CIV e XCIII – Tabela 2), com indivíduos registrados no sexo social masculino e feminino e não houve disforia de gênero, mostrando que, nessa condição, o desenvolvimento psicosssexual foi compatível com o sexo de criação.

Entre os indivíduos que apresentaram disforia de gênero, a idade do desejo de mudança do sexo social foi precoce e aconteceu antes da idade puberal em todos os pacientes. No entanto, a idade da mudança de gênero foi mais tardia,

ocorrendo após a idade puberal na grande maioria dos casos. A maioria dos estudos que avalia DG mensura a idade da mudança de gênero, sem avaliar a idade do desejo pela mudança e atribui a isso um papel contribuinte dos efeitos ativacionais androgênicos ^{19; 24; 62}. Esse conceito é reforçado pela maior incidência de disforia em indivíduos que não foram gonadectomizados até a idade puberal ^{12; 24; 26}, sugerindo que a exposição aos efeitos ativacionais (puberais) dos esteroides impacta na prevalência de DG em pacientes com DDS. Em nossos casos, tivemos 2 casos registrados no sexo social feminino que realizaram gonadectomia na infância e mesmo assim mudaram para o gênero masculino e a mediana da idade da gonadectomia, entre os indivíduos que mantiveram o sexo feminino foi tardia.

A idade da gonadectomia é um fator considerado relevante pois é descrito que a retirada das gônadas antes da idade da puberdade favorece a manutenção de uma identidade de gênero feminina em indivíduos com DDS 46,XY criados no sexo feminino ²⁰. Comparamos os desfechos psicosssexuais na nossa casuística entre as pacientes do sexo social final feminino de acordo com a idade da gonadectomia. A hipótese foi de que haveriam mais desfechos masculinos nas pacientes que realizaram a gonadectomia em idade mais tardia. No entanto, não houveram diferenças nos desfechos psicosssexuais de acordo com a idade da gonadectomia e nos dois casos de disforia de gênero, com mudança do gênero masculino para o feminino, a gonadectomia foi realizada na idade adulta (19 e 22 anos). Esses resultados sugerem que o efeito ativacional (puberal) não é tão importante quanto o efeito organizacional (pré-natal) dos andrógenos.

Em nossa série, o aspecto da genitália foi preponderantemente feminino na maioria dos casos, evidenciando que o grau de virilização da genitália ao

nascimento não aumenta a probabilidade de DG em DDS 46,XY, visto a observação de elevada frequência de disforia independentemente do aspecto da genitália externa e da idade da gonadectomia. Nas etiologias mais frequentemente associadas a DG em DDS 46,XY – 5ARD2 e 17BHSD3, a genitália ao nascimento é geralmente completamente feminina ou muito feminilizada (pouco virilizada) ^{4; 33; 43; 80}. No entanto, há crescimento do falo e virilização da genitália externa na idade puberal. Embora essa percepção da genitália masculina possa contribuir para reforçar uma identidade de gênero masculina, todos os casos de DG ocorridos nessas etiologias em nossa casuística se identificavam com o sexo masculino antes da virilização da genitália externa.

Nos pacientes que apresentaram DG, os desfechos psicosssexuais avaliados (o papel de gênero na infância, a identidade de gênero e a orientação sexual) foram muito mais concordantes com o sexo social final do que com o sexo de registro, sugerindo que, nesses casos, o desenvolvimento psicosssexual foi congruente com o sexo de identificação e não com o sexo de criação. Considerando que todos os casos de DG do feminino para o masculino ocorreram em indivíduos com exposição androgênica, é possível que o efeito seja superior ao sexo de criação na determinação do desenvolvimento psicosssexual desses pacientes. No entanto, na grande maioria dos pacientes com DDS 46,XY, o sexo social final é concordante com o sexo de registro ^{26; 28}. No entanto, as séries que avaliaram estes desfechos nesses indivíduos contou com baixa frequência de disforia de gênero nesses pacientes, provavelmente devido à baixa frequência de casos de deficiência de 17 β -HSD3 e de 5ARD2.

A sexualidade de indivíduos com DDS 46,XY é motivo de bastante discussão mas ainda muito pouco estudado^{19; 24; 81; 82}. É descrito que a idade do início da vida sexual é mais tardia nesses indivíduos, o que também evidenciamos em nosso estudo. A média do início da vida sexual tanto em indivíduos do sexo feminino quanto em indivíduos do sexo masculino foi mais tardia que a descrita para a população brasileira⁸³. Fatores como medo de ser rejeitado e vergonha do corpo foram aspectos estudados relacionados ao comprometimento da qualidade de vida sexual destes pacientes⁸². Cerca de 32% dos pacientes, tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino referiram sentir vergonha do corpo. Um percentual elevado, considerando a aplicação do questionário foi feita em indivíduos após o tratamento multidisciplinar, que incluía o tratamento cirúrgico, mas semelhante ao reportado em estudo prévio onde 26% dos pacientes com DDS 46,XY referiram que a aparência física dificulta encontrar um parceiro sexual²⁶. No entanto, poucos referiram – tanto no sexo social feminino quanto no masculino – medo de ser rejeitado. Esses dados sugerem que a vergonha do corpo é um fator que limita uma maior fluidez sexual nesses indivíduos. Apesar da vergonha, há pouca referência a medo de ser rejeitado. Isso possivelmente ocorre porque a escolha por um parceiro sexual envolva um período maior de tempo, até que uma situação de segurança se estabeleça, o que pode justificar o atraso cronológico no início da vida sexual.

Em DDS 46,XY, a frequência de ter um relacionamento amoroso atual diferiu de acordo com o gênero. A frequência de ter um parceiro (a) amoroso foi descrita entre 50 – 70% das mulheres com DDS 46,XY enquanto que em apenas 15% dos homens com DDS 46,XY⁸². Nossos dados demonstraram uma frequência elevada de parceiro (a) sexual atual, tanto no sexo masculino quanto no

feminino. Aspectos socioculturais interferem na sexualidade humana ⁶⁷ e talvez expliquem essa discrepância, visto que os dados sobre sexualidade em DDS 46,XY quase todos são realizados com pacientes europeus, sobretudo alemães ^{1; 19}.

A qualidade de vida sexual em indivíduos com DDS também é motivo de discussão e os resultados apontam para uma pior qualidade de vida sexual quando comparado a indivíduos sem DDS ⁸⁴. Entre indivíduos com DDS 46,XY, a maioria das pacientes com sexo social feminino atribuiu o fato de estar solteira devido às características atípicas de suas genitálias e pela dificuldade delas em firmar um compromisso ⁸². Desejo por fertilidade foi prevalente em nossos casos, tanto no sexo masculino quanto no feminino. Infertilidade é um dos fatores que dificultam o estabelecimento de um compromisso a longo prazo ^{85; 86}, mostrando que esse é um fator relevante e que deve ser considerado no tratamento multidisciplinar ⁸⁷.

Houve um índice considerável de insatisfação com a vida sexual, especialmente no sexo feminino mas sem diferença estatística em relação ao masculino. A satisfação com a vida sexual é descrita como menor em indivíduos com DDS 46,XY do que com controles ⁷⁰, independentemente de gênero e a qualidade de vida sexual em indivíduos com DDS 46,XY com genitália atípica foi menor entre o sexo feminino comparado ao masculino ⁸². Em nossa avaliação encontramos que fantasias sexuais e a prática de masturbação foram referidas mais frequentemente no sexo masculino do que no feminino. No entanto, não houve maior satisfação com a vida sexual no sexo masculino, o que demonstra que maior frequência de fantasias e de masturbação não aumentaram a satisfação sexual, visto que a frequência das relações sexuais foi igual nos dois grupos. Foi

demonstrado previamente por um estudo do nosso grupo que a performance sexual impacta na qualidade de vida de indivíduos com DDS ⁸⁷, demonstrando que os aspectos relacionados a sexualidade merecem atenção no tratamento dos indivíduos com DDS.

A influência do aspecto da genitália externa na sexualidade é mais controversa. Comparando mulheres DDS 46,XY com genitália feminina normal com mulheres com esta condição mas com genitália atípica, a satisfação com a vida sexual foi maior nos casos com genitália feminina normal ⁸⁸. Nossos dados não encontraram nenhuma diferença nos aspectos da sexualidade entre as mulheres com genitália atípica ou genitália normal, sugerindo que o aspecto da genitália externa não interfere na vida sexual. Pacientes com virilização da genitália externa geralmente são submetidas a procedimentos cirúrgicos ⁸⁹. Não avaliamos os aspectos cirúrgicos individualmente, mas considerando que não houveram diferenças, podemos estimar que a vida sexual é semelhante entre indivíduos no sexo social feminino com ou sem atipia genital ao nascimento.

A avaliação da sexualidade em indivíduos do sexo social masculino que mantiveram e que modificaram o sexo social não identificou diferença significativa. Isso demonstra que a sexualidade dos indivíduos que modificam o gênero do feminino para o masculino é semelhante à dos indivíduos com DDS 46,XY que foram registrados no sexo social masculino. Em outras palavras, não há perda em relação aos parâmetros da vida sexual avaliados pela mudança de gênero do feminino para o masculino.

7. Conclusões

7 - CONCLUSÕES

O estudo dos desfechos psicosssexuais em uma larga coorte de pacientes com DDS 46,XY com diagnostico etiológico caracterizado do ponto de vista clinico e molecular nos permitiu concluir que:

- 1- A exposição androgênica pré-natal influencia os aspectos psicosssexuais, favorecendo o desenvolvimento de desfechos masculinos, incluindo o papel de gênero, a identidade de gênero e a orientação sexual, o que comprova o papel organizacional dos andrógenos no desenvolvimento sexual cerebral.
- 2- No entanto, o efeito ativacional da idade puberal dos andrógenos não demonstrou ser significativo visto que não foi capaz de alterar significativamente os desfechos psicosssexuais.
- 3- Não houve diferença entre os desfechos psicosssexuais em pacientes com CAIS expostos aos estrógenos comparadas a indivíduos sem esta exposição, sugerindo que os mesmos não afetam o desenvolvimento psicosssexual humano.

- 4- Aspecto da genitália externa não influenciou os aspectos psicosssexuais, tanto em indivíduos do sexo social feminino quanto do sexo social masculino, embora tenha comprometido a percepção de feminilidade na infância em indivíduos do sexo social feminino.
- 5- A disforia de gênero, com mudança do sexo social do feminino para o masculino foi comum em pacientes DDS 46,XY registrados no sexo social feminino, especialmente nos defeitos nos genes *5ARD2* e *17BHSD3*, e ocorreu precocemente ainda no período prepuberal.
- 6- Os parâmetros psicosssexuais em indivíduos com DDS 46,XY mostraram maior concordância com o sexo social final do que com o sexo de registro social.
- 7- Comparado ao sexo feminino, o sexo masculino demonstrou alguns parâmetros mais favoráveis relativos a vida sexual. No entanto a sexualidade de indivíduos do sexo feminino foi independente da característica da genitália externa.
- 8- Não houve diferença na qualidade da vida sexual entre indivíduos do sexo masculino que mantiveram o sexo masculino com a dos pacientes que mudaram do sexo social feminino para o masculino.

8 *Anexos*

Anexo 1. Características sobre o diagnóstico etiológico, molecular, idade, sexo de registro, sexo social final, mudança de gênero e aspectos da genitália externa ao nascimento dos pacientes deste estudo

Número	Família	Diagnóstico Etiológico	Gene	Variante Alélica	Idade	Sexo de Registro	Sexo Social Final	Mudança de Gênero	Genitália Externa ao Nascimento
1	I	5α Redutase 2	5ARD2	p.Q126R/p.Q126R	23	Feminino	Feminino	Não	Feminina
2	II	5α Redutase 2	5ARD2	p.L113V/p.L113V	26	Feminino	Feminino	Não	Feminina
3	III	5α Redutase 2	5ARD2	p.G183S/p.G183S	43	Feminino	Feminino	Não	Feminina
4	IV	5α Redutase 2	5ARD2	NI	35	Feminino	Feminino	Não	Feminina
5	V	5α Redutase 2	5ARD2	p.*255Q/p.*255Q	42	Feminino	Feminino	Não	Feminina
6	VI	5α Redutase 2	5ARD2	p.*255Q/Q126R	59	Feminino	Feminino	Não	Feminina
7	III	5α Redutase 2	5ARD2	p.G183S/p.G183S	36	Feminino	Feminino	Não	Feminina
8	IV	5α Redutase 2	5ARD2	NI	39	Feminino	Feminino	Não	Feminina
9	VII	5α Redutase 2	5ARD2	p.G183S/p.G183S	41	Feminino	Feminino	Não	Feminina
10	VIII	5α Redutase 2	5ARD2	p.R227X/p.R227X	45	Feminino	Feminino	Não	Feminina
11	IX	5α Redutase 2	5ARD2	p.Trp140Gln*19	23	Feminino	Feminino	Não	Feminina
12	X	5α Redutase 2	5ARD2	p.I67S/p.R246W	26	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
13	XI	5α Redutase 2	5ARD2	p.G183S/p.G183S	48	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
14	XI	5α Redutase 2	5ARD2	p.G183S/p.G183S	32	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
15	X	5α Redutase 2	5ARD2	p.I67S/p.R246W	29	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
16	XII	5α Redutase 2	5ARD2	p.Q126R/D164...	52	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
17	XIII	5α Redutase 2	5ARD2	p.R227X/p.R227X	55	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
18	XIV	5α Redutase 2	5ARD2	p.R246W/p.R246W	40	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
19	XV	5α Redutase 2	5ARD2	p.*255Q/Q126R	56	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
20	XVI	5α Redutase 2	5ARD2	p.Q126R/p.Q126R	25	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
21	XVII	5α Redutase 2	5ARD2	p.G123V/p.G123V	39	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
22	XVIII	5α Redutase 2	5ARD2	p.G183S/p.A183S	60	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
23	XIX	5α Redutase 2	5ARD2	p.Q126R/N193...	42	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
24	XIX	5α Redutase 2	5ARD2	p.Q126R/N193...	43	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
25	XIX	5α Redutase 2	5ARD2	p.Q126R/N193...	42	Feminino	Masculino	Sim	Feminina

26	XX	5α Redutase 2	5ARD2	p.Q126R/p.F186L	52	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
27	XXI	5α Redutase 2	5ARD2	p.G183S/p.G183S	38	Feminino	Feminino	Não	Atípica
28	XXI	5α Redutase 2	5ARD2	p.G183S/p.G183S	55	Feminino	Feminino	Não	Atípica
29	XXII	5α Redutase 2	5ARD2	p.G183S/p.G183S	30	Feminino	Feminino	Não	Atípica
30	XIII	5α Redutase 2	5ARD2	p.R227X/p.R227X	24	Masculino	Masculino	Não	Atípica
31	XIII	5α Redutase 2	5ARD2	p.*255Q/p.*255Q	26	Masculino	Feminino	Não	Atípica
32	XXIII	5α Redutase 2	5ARD2	NI	26	Feminino	Feminino	Não	Feminina
33	XXIV	17β HSD 3	17BHSD3	p.R80Q	35	Feminino	Feminino	Não	Feminina
34	XXV	17β HSD 3	17BHSD3	p.A203V	46	Feminino	Feminino	Não	Feminina
35	XXVI	17β HSD 3	17BHSD3	p.R80Q/c.326-1G>C	46	Feminino	Feminino	Não	Feminina
36	XXVII	17β HSD 3	17BHSD3	p.R80Q	41	Feminino	Feminino	Não	Feminina
37	XXVIII	17β HSD 3	17BHSD3	p.A203V	33	Feminino	Feminino	Não	Feminina
38	XXIX	17β HSD 3	17BHSD3	c.326-1G>C	43	Feminino	Feminino	Não	Feminina
39	XXX	17β HSD 3	17BHSD3	p.L153P/p.E215D	18	Feminino	Feminino	Não	Feminina
40	XXXI	17β HSD 3	17BHSD3	p.E215D	34	Feminino	Masculino	Sim	Feminina
41	XXXII	17β HSD 3	17BHSD3	p.S209P	25	Feminino	Feminino	Não	Atípica
42	XXXIII	17β HSD 3	17BHSD3	c.326-1G>C	53	Feminino	Feminino	Não	Atípica
43	XXXIV	17β HSD 3	17BHSD3	p.I223V	32	Feminino	Feminino	Não	Atípica
44	XXXI	17β HSD 3	17BHSD3	p.E215D	51	Feminino	Masculino	Sim	Atípica
45	XXXV	17β HSD 3	17BHSD3	p.A203V	50	Feminino	Masculino	Sim	Atípica
46	XXXVI	17β HSD 3	17BHSD3	p.A203V/c.278-1G>C	48	Feminino	Masculino	Sim	Atípica
47	XXXVI	17β HSD 3	17BHSD3	p.A203V/c.278-1G>C	43	Feminino	Masculino	Sim	Atípica
48	XXXVII	17α / 17,20	CYP17A1	p.R96W	40	Feminino	Feminino	Não	Feminina
49	XXXVIII	17α / 17,20	CYP17A1	dup25pb FS320X	33	Feminino	Feminino	Não	Feminina
50	XXXVIII	17α / 17,20	CYP17A1	dup25pb FS320X	28	Feminino	Feminino	Não	Feminina
51	XXXIX	17α / 17,20	CYP17A1	p.W406R/p.P428L	21	Feminino	Feminino	Não	Feminina
52	XL	17α / 17,20	CYP17A1	p.Y329D	38	Feminino	Feminino	Não	Atípica
53	XL	17α / 17,20	CYP17A1	p.Y329D	43	Feminino	Feminino	Não	Atípica
54	XLI	17α / 17,20	CYP17A1	W406R+P428L	34	Feminino	Feminino	Não	Atípica

55	XLII	3β HSD 2	3BHSD2	p.A82T	41	Feminino	Feminino	Não	Atípica
56	XLIII	3β HSD 2	3BHSD2	p.A82T	26	Feminino	Masculino	Sim	Atípica
57	XLIV	3β HSD 2	3BHSD2	p.A82T	56	Masculino	Masculino	Não	Atípica
58	XLV	HCL	LHR	del L608/V609	58	Feminino	Feminino	Não	Feminina
59	XLVI	HCL	LHR	p.R544X	59	Feminino	Feminino	Não	Feminina
60	XLV	HCL	LHR	del L608/V609	55	Feminino	Feminino	Não	Feminina
61	XLVI	HCL	LHR	p.R544X	35	Feminino	Feminino	Não	Feminina
62	XLVI	HCL	LHR	p.R544X	37	Feminino	Feminino	Não	Atípica
63	XLVI	HCL	LHR	p.R544X	51	Feminino	Feminino	Não	Atípica
64	XLVII	HCL	LHR	NI	47	Feminino	Feminino	Não	Atípica
65	XLVIII	DG completa	NI	NI	27	Feminino	Feminino	Não	Feminina
66	XLIX	DG completa	NI	NI	45	Feminino	Feminino	Não	Feminina
67	L	DG completa	SF1	P.T404X	24	Feminino	Feminino	Não	Feminina
68	LI	DG completa	NI	NI	41	Feminino	Feminino	Não	Feminina
69	LII	DG completa	MAP3K1	p.T657R	59	Feminino	Feminino	Não	Feminina
70	LIII	DG completa	NI	NI	37	Feminino	Feminino	Não	Atípica
71	LIV	DG completa	MAP3K1	NI	44	Feminino	Feminino	Não	Atípica
72	LV	DG Parcial	SF1	NI	30	Feminino	Feminino	Não	Atípica
73	LVI	DG Parcial	NI	NI	34	Feminino	Feminino	Não	Atípica
74	LV	DG Parcial	MAPK / FGFR1	P.L639P / P.S453L	21	Feminino	Feminino	Não	Atípica
75	LVII	DG Parcial	WT1	P.L248X	34	Feminino	Masculino	Sim	Atípica
76	LVIII	DG Parcial	NI	NI	41	Feminino	Masculino	Sim	Atípica
77	LIX	DG Parcial	NI	NI	54	Feminino	Feminino	Não	Atípica
78	LX	DG Parcial	SRY	p.L358R	21	Feminino	Feminino	Não	Atípica
79	LXI	DG Parcial	SF1	p.T211X	20	Feminino	Feminino	Não	Atípica
80	LXII	DG Parcial	NI	NI	45	Feminino	Feminino	Não	Atípica
81	LXIII	DG Parcial	DHX37	p.T304M	43	Feminino	Feminino	Não	Atípica
82	LXIV	DG Parcial	SF1	P.T404X	21	Feminino	Feminino	Não	Atípica
83	LXV	DG Parcial	DHH	p.L335P	25	Feminino	Feminino	Não	Atípica

84	LXVI	DG Parcial	SF1	c.1139-3C>A	28	Feminino	Masculino	Sim	Atípica
85	LXVII	DG Parcial	SF1	p.H24Q	26	Feminino	Masculino	Sim	Atípica
86	LXVIII	DG Parcial	NI	NI	22	Feminino	Masculino	Sim	Atípica
87	LXIX	DG Parcial	NI	NI	37	Feminino	Feminino	Não	Atípica
88	LXIX	DG Parcial	DHX37	P.S595F	35	Masculino	Masculino	Não	Atípica
89	LXII	DG Parcial	NI	NI	51	Masculino	Masculino	Não	Atípica
90	LXX	DG Parcial	NI	NI	52	Masculino	Masculino	Não	Atípica
91	LXXI	DG Parcial	NI	NI	35	Masculino	Masculino	Não	Atípica
92	LXXII	DG Parcial	SF1	P.G26E	37	Feminino	Feminino	Não	Atípica
93	LXXIII	DG Parcial	DHX37	p.R308G	52	Masculino	Feminino	Sim	Atípica
94	LXXIV	DG Parcial	NI	NI	20	Masculino	Masculino	Não	Atípica
95	LXXV	DG Parcial	SF1	p.R674W	25	Masculino	Feminino	Sim	Atípica
96	LXXVI	CAIS	AR	c.384_385delGA	42	Feminino	Feminino	Não	Feminina
97	LXXVII	CAIS	AR	p.N706S	51	Feminino	Feminino	Não	Feminina
98	LXXVIII	CAIS	AR	NI	31	Feminino	Feminino	Não	Feminina
99	LXXIX	CAIS	AR	p.R856C	40	Feminino	Feminino	Não	Feminina
100	LXXIX	CAIS	AR	p.R856C	38	Feminino	Feminino	Não	Feminina
101	LXXX	CAIS	AR	p.M807V	40	Feminino	Feminino	Não	Feminina
102	LXXXI	CAIS	AR	p.R780W	39	Feminino	Feminino	Não	Feminina
103	LXXXII	CAIS	AR	c.2450-1G>C	46	Feminino	Feminino	Não	Feminina
104	LXXXIII	CAIS	AR	p.L768V	37	Feminino	Feminino	Não	Feminina
105	LXXXIV	CAIS	AR	p.S510S	19	Feminino	Feminino	Não	Feminina
106	LXXXV	CAIS	AR	c.1769-2A>G	45	Feminino	Feminino	Não	Feminina
107	LXXXIV	CAIS	AR	p.S510S	44	Feminino	Feminino	Não	Feminina
108	LXXXVI	CAIS	AR	p.L713P	41	Feminino	Feminino	Não	Feminina
109	LXXXVII	CAIS	AR	c.2319-1G>T	17	Feminino	Feminino	Não	Feminina
110	LXXXIV	CAIS	AR	p.S510S	52	Feminino	Feminino	Não	Feminina
111	LXXXVIII	CAIS	AR	p.R753X	25	Feminino	Feminino	Não	Feminina
112	LXXVII	CAIS	AR	p.N706S	34	Feminino	Feminino	Não	Feminina

113	LXXVII	CAIS	AR	p.N706S	38	Feminino	Feminino	Não	Feminina
114	LXXXIX	CAIS	AR	c.2301delT	59	Feminino	Feminino	Não	Feminina
115	LXXVI	CAIS	AR	c.384_385delGA	20	Feminino	Feminino	Não	Feminina
116	XC	CAIS	AR	p.S119X	50	Feminino	Feminino	Não	Feminina
117	LXXXIV	CAIS	AR	p.S510S	19	Feminino	Feminino	Não	Feminina
118	XCI	CAIS	AR	p.R780W	16	Feminino	Feminino	Não	Feminina
119	XCII	CAIS	AR	p.S510S	39	Feminino	Feminino	Não	Feminina
120	XCIII	PAIS	AR	c.-268_- 267ins(1100)ins- 285_-268	23	Feminino	Feminino	Não	Atípica
121	XCIV	PAIS	AR	p.I898F	32	Feminino	Feminino	Não	Atípica
122	XCIV	PAIS	AR	p.I898F	38	Feminino	Feminino	Não	Atípica
123	XCV	PAIS	AR	p.R855H	21	Feminino	Feminino	Não	Atípica
124	XCIV	PAIS	AR	p.I898F	40	Feminino	Feminino	Não	Atípica
125	XCVI	PAIS	AR	NI	26	Feminino	Feminino	Não	Atípica
126	XCVII	PAIS	AR	p.M742V	56	Feminino	Feminino	Não	Atípica
127	XCVIII	PAIS	AR	c.164_172dupTGCT GCTGC	28	Feminino	Feminino	Não	Atípica
128	XCIV	PAIS	AR	p.I898F	41	Feminino	Feminino	Não	Atípica
129	XCIX	PAIS	AR	p.E128X	35	Feminino	Feminino	Não	Atípica
130	C	PAIS	AR	c.2540_2541insA	25	Feminino	Feminino	Não	Atípica
131	CI	PAIS	AR	p.S343S	42	Feminino	Feminino	Não	Atípica
132	CII	PAIS	AR	p.S703Y	51	Feminino	Feminino	Não	Atípica
133	XCIII	PAIS	AR	c.-268_- 267ins(1100)ins- 285_-268	17	Feminino	Feminino	Não	Atípica
134	CIII	PAIS	AR	p.R403Q	22	Feminino	Feminino	Não	Atípica
135	XCIII	PAIS	AR	c.-268_- 267ins(1100)ins- 285_-268	36	Feminino	Feminino	Não	Atípica
136	CIV	PAIS	AR	p.R840S	39	Masculino	Masculino	Não	Atípica
137	CIV	PAIS	AR	p.R840S	31	Masculino	Masculino	Não	Atípica

138	XCV	PAIS	AR	p.R855H	23	Masculino	Masculino	Não	Atípica
139	CV	PAIS	AR	NI	43	Masculino	Masculino	Não	Atípica
140	CVI	PAIS	AR	p.S889S	42	Masculino	Masculino	Não	Atípica
141	XCIII	PAIS	AR	c.-268_- 267ins(1100)ins- 285_-268	45	Masculino	Masculino	Não	Atípica
142	CVII	PAIS	AR	p.T576I	28	Masculino	Masculino	Não	Atípica
143	CVIII	PAIS	AR	NI	25	Masculino	Masculino	Não	Atípica
144	CIV	PAIS	AR	p.R840S	37	Masculino	Masculino	Não	Atípica

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

DADOS SOBRE A PESQUISA

Aspectos Comportamentais e Desenvolvimento Psicossexual de Pacientes com Distúrbio da Diferenciação Sexual 46,XY na Idade Adulta

PESQUISADOR PRINCIPAL: Berenice Bilharinho de Mendonça

CARGO/FUNÇÃO: Professora titular

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL No 20305

UNIDADE DO HCFMUSP: Endocrinologia

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Endocrinologia, Unidade do Desenvolvimento; LIM (Laboratório de Investigações Médicas 42 – LIM 42)

Convidamos o(a) sr(a) para participar desta pesquisa que visa avaliar os aspectos comportamentais e de desenvolvimento psicossexual em indivíduos com diagnóstico de Distúrbios do Desenvolvimento Sexual 46,XY (DDS, 46XY) na vida adulta. Considerando que este problema pode afetar o desenvolvimento psicológico, bem como a qualidade de vida – geral e sexual -, buscamos compreender os fatores que podem comprometer estes setores nestes pacientes, para que possamos tomar medidas para melhoria do tratamento através de uma melhor compreensão da doença.

A ausência de estudos mostrando dados sobre comportamento e sobre desenvolvimento psicossexual em indivíduos com DDS 46,XY na vida adulta justifica este estudo, cujo objetivo principal é uma maior compreensão sobre este desenvolvimento (psicossexual) para que um melhor tratamento – clínico e psicológico – possa ser proporcionando, através de um maior entendimento da doença e dos aspectos a ela relacionados.

Para a realização deste estudo, os pacientes com este diagnóstico tratados no ambulatório de Desenvolvimento do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo que aceitarem participar, serão submetidos a avaliação psicológica com psicóloga especialista em DDS, para a realização de questionário semi-dirigido e aplicação de um teste psicológico (teste HTP), onde o indivíduo é orientado a realizar desenhos gráficos. Em paralelo, passarão por consulta médica com Endocrinologista da equipe assistencial, para garantir que o diagnóstico está correto. A entrevista e o teste serão avaliados posteriormente e os dados avaliarão aspectos como comportamento e desenvolvimento psicossexual.

Na realização do teste e da entrevista não há risco relacionado, mas pode acontecer eventual desconforto. Caso ocorra, o participante é livre para não participar.

Os benefícios deste estudo visam a todos os indivíduos com DDS 46,XY e não apenas a determinado grupo ou individualmente. Um melhor entendimento do efeito da doença no desenvolvimento psicossexual destes pacientes na vida adulta permitirá medidas mais assertiva no seguimento clínico-psicológico destes pacientes. Os participantes fazem parte do seguimento ambulatorial do ambulatório de Desenvolvimento da Endocrinologia e será mantido o seguimento médico e psicológico a todos os pacientes deste estudo.

Ao participante é garantido completo SIGILO e PRIVACIDADE, sendo qualquer dado avaliado como um todo e não individualmente. A qualquer momento, o participante pode manifestar o desejo de retirar-se desta pesquisa, desejo ao qual será prontamente atendido. Caso concorde em participar, uma via deste termo do Consentimento Livre e Esclarecido será fornecida ao participante.

Esta pesquisa não prevê custos aos participantes, visto que a avaliação nos que foram participantes será feita em paralelo às suas consultas de rotina, sem nenhuma chamada adicional.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas no endereço: LIM 42 do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, localizado na rua Eneas de Carvalho Aguiar, 255 São Paulo/SP. Telefone(s) 11 26617512. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549 – e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Reforçando, é garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Fui devidamente informado sobre o estudo: “Aspectos Comportamentais e Desenvolvimento Psicosssexual de Pacientes com Distúrbio da Diferenciação Sexual 46,XY na Idade Adulta”

Eu discuti com o Dr. Berenice B Mendonça ou a pessoa por ela delegada (_____) sobre a minha decisão em participar nesse estudo, potenciais desconfortos, riscos e garantias. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha

Data / /

Anexo 3. Questionário para avaliação dos aspectos sociais e profissionais

Aspectos Gerais

- Identificação HCFMUSP:
- Número do paciente:
- Número da família:
- Sexo Social: 1 – Feminino 2 – Masculino 3 – Indeterminado
- Sexo de Registro: 1 – Feminino 2 – Masculino 3 – Indeterminado
- Data de nascimento:
- Local de nascimento:
- Etnia (auto-referida):
- Origem: 1- urbana 2 – rural
- Escolaridade: 1 – analfabeto 2 – fundamental incompleto
3 – fundamental completo 4 – médio incompleto 5 – médio completo 6 – superior incompleto 7 – superior completo
- Possui alguma religião? 1 – sim 2 – não
- Se sim, qual? 1 – católica 2 – espírita 3 – budista 4 – umbandista 5 – evangélica 6 – muçulmana 7 – outras
- Você tem irmãos? 1 – sim 2 – não
- Sem sim, quantos irmãos você tem?
- Tem irmãos com o mesmo problema que você? 1 – sim 2 – não
- Quando você soube do seu problema? 1 – infância 2 – adolescência
3 – idade adulta
- Em qual idade você preferia saber do seu problema? 1 – infância 2 – adolescência 3 – idade adulta
- Houveram dúvidas sobre o seu sexo quando você nasceu? 1 – sim 2 – não
- Quando nasceu qual foi o sexo atribuído: 1 – Feminino 2 – Masculino 3 – Indeterminado
- Na infância você agia como se pertencesse ao sexo: 1 – Feminino 2 – Masculino 3 – Indeterminado
- Você deseja ou desejou mudar o seu sexo social? 1 – sim 2 – não
- Você mudou seu sexo social: 1 – sim 2 – não
- Com que idade passou a desejar a mudança do sexo social?
- Com que idade você mudou o sexo social?

Aspectos profissionais

- Você desempenha alguma atividade remunerada? 1 – sim 2 – não
- Você possui um emprego? 1 – sim 2 – não
- Se sim, este emprego é formal? 1 – sim 2 – não
- Categoria profissional: 1 – superior 2 - técnico 3 - operacional
4 – autônomo 5 – estudante

Aspectos Sexuais

- Você tem vida sexual ativa? 1 – sim 2 – não
- Com qual idade você iniciou sua vida sexual?
- Você se sente satisfeito com sua vida sexual? 1 – sim 2 – não
- Você já teve parceiro sexual fixo? 1 – sim 2 – não
- Você tem relações sexuais completas? 1 – sim 2 – não
- Qual a frequência mensal de relações sexuais? 1 – uma vez 2 – duas vezes 3 – três vezes 4 – quatro vezes 5 – mais de quatro vezes
- Você tem fantasias sexuais? 1 – sim 2 – não
- Você se masturba? 1 – sim 2 – não
- Você tem orgasmo? 1 – sim 2 – não
- Você deseja ter filhos? 1 – sim 2 – não
- Você sente medo de ser rejeitado? 1 – sim 2 – não
- Você sente vergonha do corpo? 1 – sim 2 – não

Anexo 4. Avaliação dos Desfechos Psicosssexuais

A - Papel de Gênero na Infância

A1. Meus amigos preferidos (melhores amigos) na infância eram:

1	2	3	4	5
Exclusivam ente Meninos	Maioria Meninos	Meninos e Meninas	Maioria Menina s	Exclusivam ente Meninas

A2. Sentimento de sentir-se pertencente a um determinado gênero :

A. Quando criança você se sentia como menina (se registrada como menina):

1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Um pouco	Quase sempre	Sempre

B. Quando criança você se sentia como menino (se registrado como menino):

1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Um pouco	Quase sempre	Sempre

A3. Classificação dos Brinquedos na Infância de Acordo com o Gênero:

Brinquedos Considerados Tipicamente Femininos	Brinquedos Considerados Tipicamente Masculinos	Brinquedos Considerados Neutros
Bonecas, maquiagem, fantasias (vestimenta), desenho e pintura, leitura, jogos de tabuleiro	Carros e caminhões, Jogos de Construção (Lego)	Atividades Esportivas em geral, Brincadeiras de rua, brincadeiras de grupo, brincadeiras com bola

B - Identidade de Gênero

B1. Você se identifica com qual gênero?

1 – Feminino 2 – Masculino 3 – Ambos 4 - Nenhum

C – Orientação Sexual

C1. Você se sente atraído sexualmente:

1	2	3	4	5
Exclusivamente por Mulheres	Maioria das Vezes por Mulheres	Tanto homens quanto mulheres	Maioria das Vezes por Homens	Exclusivamente por Homens

C2. Como você define sua orientação sexual:

1 – Heterossexual 2 – Homossexual 3 – Bissexual 4 - Assexuado

Anexo 5 - Características gerais dos indivíduos com disforia de gênero

Número	Gene	Idade Atual	Idade Mudou	Desejo de Mudança	Sexo de Registro	Sexo Social Final	Rural / Urbana	Familiares Afetados	Disforia na Família	Escolaridade	Emprego
1	5AR2	26	15	1	F	M	Urbano	Sim	Sim	Fund Incomp	Sim
2	17BHSD3	34	14	8	F	M	Rural	Não	Não	Fund Comp	Não
3	17BHSD3	51	22	5	F	M	Rural	Não	Não	Fund Comp	Não
4	5AR2	48	6	6	F	M	Urbano	Sim	Sim	Fund Incomp	Sim
5	5AR2	32	8	8	F	M	Urbano	Sim	Sim	Fund Comp	Sim
6	5AR2	29	15	7	F	M	Urbano	Sim	Sim	Fund Incomp	Sim
7	5AR2	52	19	8	F	M	Rural	Sim	Sim	Fund Incomp	Não
8	5AR2	55	6	6	F	M	Urbano	Não	Não	Fund Incomp	Sim
9	5AR2	40	15	8	F	M	Rural	Sim	Sim	Fund Incomp	Não
10	5AR2	56	7	5	F	M	Rural	Não	Não	Fund Incomp	Não
11	5AR2	25	7	5	F	M	Urbano	Não	Não	Médio Comp	Sim
12	5AR2	39	17	9	F	M	Urbano	Sim	Sim	Fund Incomp	Sim
13	5AR2	60	31	10	F	M	Rural	Não	Não	Fund Comp	Não
14	5AR2	42	17	5	F	M	Rural	Sim	Sim	Fund Comp	Não
15	5AR2	43	13	5	F	M	Rural	Sim	Sim	Fund Comp	Não
16	5AR2	42	14	5	F	M	Rural	Sim	Sim	Fund Comp	Não
17	5AR2	52	42	14	F	M	Urbano	Não	Não	Sup Comp	Sim
18	5AR2	24	2	2	F	M	Rural	Não	Não	Fund Incomp	Não
19	17BHSD3	50	27	9	F	M	Rural	Não	Não	Fund Comp	Não
20	17BHSD3	48	27	8	F	M	Rural	Sim	Sim	Fund Comp	Não
21	17BHSD3	43	13	12	F	M	Rural	Sim	Sim	Fund Comp	Não
22	3BOH2	26	16	13	F	M	Urbano	Sim	Não	Médio Comp	Sim
23	SF1	28	16	15	F	M	Urbano	Sim	Sim	Médio Comp	Sim
24	SF1	26	35	6	F	M	Urbano	Sim	Sim	Médio Comp	Sim
25	IN	22	17	7	F	M	Urbano	Não	Não	Médio Comp	Sim
26	DHX37	52	25	10	M	F	Urbano	Não	Não	Fund Comp	Sim
27	SF1	25	19	5	M	F	Urbano	Não	Não	Médio Incomp	Sim

9 Referências

- ¹ JÜRGENSEN, M. et al. Psychosexual development in children with disorder of sex development (DSD)--results from the German Clinical Evaluation Study. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v. 23, n. 6, p. 565-78, Jun 2010. ISSN 0334-018X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20662330> >.
- ² ACHERMANN, J. C. et al. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics. **Nat Rev Endocrinol**, v. 11, n. 8, p. 478-88, Aug 2015. ISSN 1759-5037. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25942653> >.
- ³ WERNER, R.; GRÖTSCH, H.; HIORT, O. 46,XY disorders of sex development--the undermasculinised male with disorders of androgen action. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 24, n. 2, p. 263-77, Apr 2010. ISSN 1878-1594. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541151> >.
- ⁴ MENDONCA, B. B. et al. 46,XY disorders of sex development (DSD). **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 70, n. 2, p. 173-87, Feb 2009. ISSN 1365-2265. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18811725> >.
- ⁵ HIORT, O. The differential role of androgens in early human sex development. **BMC Med**, v. 11, p. 152, Jun 2013. ISSN 1741-7015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800242> >.
- ⁶ BAO, A. M.; SWAAB, D. F. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. **Front Neuroendocrinol**, v. 32, n. 2, p. 214-26, Apr 2011. ISSN 1095-6808. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334362> >.
- ⁷ ARNOLD, A. P. The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. **Horm Behav**, v. 55, n. 5, p. 570-8, May 2009. ISSN 1095-6867. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19446073> >.
- ⁸ BERENBAUM, S. A.; BELTZ, A. M. How Early Hormones Shape Gender Development. **Curr Opin Behav Sci**, v. 7, p. 53-60, Feb 2016. ISSN 2352-1554. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688827> >.
- ⁹ _____. Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones. **Front Neuroendocrinol**, v. 32, n. 2, p. 183-200, Apr 2011. ISSN 1095-6808. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397624> >.

- 10 PANZICA, G.; MELCANGI, R. C. Structural and molecular brain sexual differences: A tool to understand sex differences in health and disease. **Neurosci Biobehav Rev**, Apr 2016. ISSN 1873-7528. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27113294> >.
- 11 BERENBAUM, S. A.; BELTZ, A. M.; CORLEY, R. The importance of puberty for adolescent development: conceptualization and measurement. **Adv Child Dev Behav**, v. 48, p. 53-92, 2015. ISSN 0065-2407. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735941> >.
- 12 COHEN-KETTENIS, P. T. Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 24, n. 2, p. 325-34, Apr 2010. ISSN 1878-1594. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541155> >.
- 13 BERENBAUM, S. A.; BAILEY, J. M. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 3, p. 1102-6, Mar 2003. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629091> >.
- 14 ENDENDIJK, J. J. et al. Linking Prenatal Androgens to Gender-Related Attitudes, Identity, and Activities: Evidence From Girls With Congenital Adrenal Hyperplasia. **Arch Sex Behav**, v. 45, n. 7, p. 1807-15, Oct 2016. ISSN 1573-2800. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940967> >.
- 15 WU, M. V. et al. Estrogen masculinizes neural pathways and sex-specific behaviors. **Cell**, v. 139, n. 1, p. 61-72, Oct 2009. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19804754> >.
- 16 HINES, M. Sex steroids and human behavior: prenatal androgen exposure and sex-typical play behavior in children. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1007, p. 272-82, Dec 2003. ISSN 0077-8923. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993060> >.
- 17 _____. Gender development and the human brain. **Annu Rev Neurosci**, v. 34, p. 69-88, 2011. ISSN 1545-4126. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21438685> >.
- 18 BERENBAUM, S. A.; SANDBERG, D. E. Sex determination, differentiation, and identity. **N Engl J Med**, v. 350, n. 21, p. 2204-6; author reply 2204-6, May 2004. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15152068> >.
- 19 JÜRGENSEN, M. et al. Psychosexual development in adolescents and adults with disorders of sex development--results from the German Clinical Evaluation Study. **J Sex Med**, v. 10, n. 11, p. 2703-14, Nov 2013. ISSN 1743-6109. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548716> >.

- 20 STEENSMA, T. D. et al. Gender identity development in adolescence. **Horm Behav**, v. 64, n. 2, p. 288-97, Jul 2013. ISSN 1095-6867. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23998673> >.
- 21 KORNIEENKO, O. et al. Peer influence on gender identity development in adolescence. **Dev Psychol**, v. 52, n. 10, p. 1578-1592, Oct 2016. ISSN 1939-0599. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27584667> >.
- 22 DUNHAM, Y.; BARON, A. S.; BANAJI, M. R. The development of implicit gender attitudes. **Dev Sci**, Aug 2015. ISSN 1467-7687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260250> >.
- 23 JÜRGENSEN, M. et al. Gender role behavior in children with XY karyotype and disorders of sex development. **Horm Behav**, v. 51, n. 3, p. 443-53, Mar 2007. ISSN 0018-506X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306800> >.
- 24 BERENBAUM, S. A.; MEYER-BAHLBURG, H. F. Gender development and sexuality in disorders of sex development. **Horm Metab Res**, v. 47, n. 5, p. 361-6, May 2015. ISSN 1439-4286. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25853895> >.
- 25 HINES, M. Prenatal endocrine influences on sexual orientation and on sexually differentiated childhood behavior. **Front Neuroendocrinol**, v. 32, n. 2, p. 170-82, Apr 2011. ISSN 1095-6808. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333673> >.
- 26 CALLENS, N. et al. Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with Disorders/Differences of Sex Development. **Horm Behav**, v. 86, p. 8-20, Nov 2016. ISSN 1095-6867. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27576114> >.
- 27 DE VRIES, A. L.; DORELEIJERS, T. A.; COHEN-KETTENIS, P. T. Disorders of sex development and gender identity outcome in adolescence and adulthood: understanding gender identity development and its clinical implications. **Pediatr Endocrinol Rev**, v. 4, n. 4, p. 343-51, Jun 2007. ISSN 1565-4753. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643082> >.
- 28 BAKULA, D. M. et al. Gender identity outcomes in children with disorders/differences of sex development: Predictive factors. **Semin Perinatol**, May 2017. ISSN 1558-075X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28478086> >.
- 29 DOMENICE, S. et al. Wide spectrum of NR5A1-related phenotypes in 46,XY and 46,XX individuals. **Birth Defects Res C Embryo Today**, v. 108, n. 4, p. 309-320, Dec 2016. ISSN 1542-9768. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28033660> >.

- 30 KANG, H. J. et al. The effect of 5 α -reductase-2 deficiency on human fertility. **Fertil Steril**, v. 101, n. 2, p. 310-6, Feb 2014. ISSN 1556-5653. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24412121> >.
- 31 LEE, P. A. et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. **Pediatrics**, v. 118, n. 2, p. e488-500, Aug 2006. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882788> >.
- 32 BAJSZCZAK, K.; SŁOWIKOWSKA-HILCZER, J. [Therapeutic problems in disorders of sex development]. **Pediatr Endocrinol Diabetes Metab**, v. 22, n. 1, p. 26-31, 2016. ISSN 2083-8441. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28132070> >.
- 33 MENDONCA, B. B. et al. Steroid 5 α -reductase 2 deficiency. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 163, p. 206-11, Oct 2016. ISSN 1879-1220. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27224879> >.
- 34 MENDONCA, B. B. Gender assignment in patients with disorder of sex development. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v. 21, n. 6, p. 511-4, Dec 2014. ISSN 1752-2978. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25354047> >.
- 35 KUTNEY, K. et al. Challenges in the diagnosis and management of disorders of sex development. **Birth Defects Res C Embryo Today**, v. 108, n. 4, p. 293-308, Dec 2016. ISSN 1542-9768. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28033665> >.
- 36 MONEY, J.; HAMPSON, J. G.; HAMPSON, J. L. Hermaphroditism: recommendations concerning assignment of sex, change of sex and psychologic management. **Bull Johns Hopkins Hosp**, v. 97, n. 4, p. 284-300, Oct 1955. ISSN 0097-1383. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13260819> >.
- 37 TELLES-SILVEIRA, M.; KNOBLOCH, F.; KATER, C. E. Management framework paradigms for disorders of sex development. **Arch Endocrinol Metab**, v. 59, n. 5, p. 383-90, Oct 2015. ISSN 2359-4292. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26331223> >.
- 38 KOLESINSKA, Z. et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development. **Pediatrics**, v. 134, n. 3, p. e710-5, Sep 2014. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092939> >.
- 39 HIORT, O. Long-term management of patients with disorders of sex development (DSD). **Ann Endocrinol (Paris)**, v. 75, n. 2, p. 64-6, May 2014. ISSN 2213-3941. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24746403> >.

- 40 PASTERSKI, V. et al. Prenatal hormones and childhood sex segregation: playmate and play style preferences in girls with congenital adrenal hyperplasia. **Horm Behav**, v. 59, n. 4, p. 549-55, Apr 2011. ISSN 1095-6867. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21338606> >.
- 41 COHEN-KETTENIS, P. T. Gender change in 46,XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. **Arch Sex Behav**, v. 34, n. 4, p. 399-410, Aug 2005. ISSN 0004-0002. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16010463> >.
- 42 COSTA, E. M. et al. DSD due to 5 α -reductase 2 deficiency - from diagnosis to long term outcome. **Semin Reprod Med**, v. 30, n. 5, p. 427-31, Oct 2012. ISSN 1526-4564. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23044880> >.
- 43 MENDONCA, B. B. et al. 46,XY disorder of sex development (DSD) due to 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 165, n. Pt A, p. 79-85, Jan 2017. ISSN 1879-1220. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27163392> >.
- 44 GANGAHER, A. et al. Gender identity and gender of rearing in 46 XY disorders of sexual development. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 20, n. 4, p. 536-41, 2016 Jul-Aug 2016. ISSN 2230-8210. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27366722> >.
- 45 AHMED, S. F. et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, n. 2, p. 658-65, Feb 2000. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10690872> >.
- 46 BERTELLONI, S. et al. Hormonal management of complete androgen insensitivity syndrome from adolescence onward. **Horm Res Paediatr**, v. 76, n. 6, p. 428-33, 2011. ISSN 1663-2826. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156544> >.
- 47 RICHTER-APPELT, H.; DISCHER, C.; GEDROSE, B. Gender identity and recalled gender related childhood play-behaviour in adult individuals with different forms of intersexuality. **Anthropol Anz**, v. 63, n. 3, p. 241-56, Sep 2005. ISSN 0003-5548. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16176051> >.
- 48 T'SJOEN, G. et al. Male gender identity in complete androgen insensitivity syndrome. **Arch Sex Behav**, v. 40, n. 3, p. 635-8, Jun 2011. ISSN 1573-2800. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20358272> >.
- 49 LUCAS-HERALD, A. et al. The Long-Term Outcome of Boys With Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene. **J Clin Endocrinol**

Metab, v. 101, n. 11, p. 3959-3967, Nov 2016. ISSN 1945-7197. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27403927> >.

- 50 MEYER-BAHLBURG, H. F. Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. **Arch Sex Behav**, v. 34, n. 4, p. 423-38, Aug 2005. ISSN 0004-0002. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16010465> >.
- 51 MAZUR, T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. **Arch Sex Behav**, v. 34, n. 4, p. 411-21, Aug 2005. ISSN 0004-0002. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16010464> >.
- 52 JANSSEN, D. F. "Psychosexual Development Disorders": Calling and Recalling for Declassification. **Arch Sex Behav**, v. 45, n. 7, p. 1601-4, Oct 2016. ISSN 1573-2800. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27393036> >.
- 53 KLEIN, F.; SEPEKOFF, B.; WOLF, T. J. Sexual orientation: a multi-variable dynamic process. **J Homosex**, v. 11, n. 1-2, p. 35-49, 1985. ISSN 0091-8369. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4056393> >.
- 54 NGUN, T. C. et al. The genetics of sex differences in brain and behavior. **Front Neuroendocrinol**, v. 32, n. 2, p. 227-46, Apr 2011. ISSN 1095-6808. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20951723> >.
- 55 SINNECKER, G. H. et al. Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. **Am J Med Genet**, v. 63, n. 1, p. 223-30, May 1996. ISSN 0148-7299. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8723114> >.
- 56 MCHUGH, M. L. The chi-square test of independence. **Biochem Med (Zagreb)**, v. 23, n. 2, p. 143-9, 2013. ISSN 1330-0962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23894860> >.
- 57 GARCÍA-PÉREZ, M. A.; NÚÑEZ-ANTÓN, V.; ALCALÁ-QUINTANA, R. Analysis of residuals in contingency tables: another nail in the coffin of conditional approaches to significance testing. **Behav Res Methods**, v. 47, n. 1, p. 147-61, Mar 2015. ISSN 1554-3528. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788323> >.
- 58 CARPENTIER, M. et al. Kappa statistic to measure agreement beyond chance in free-response assessments. **BMC Med Res Methodol**, v. 17, n. 1, p. 62, Apr 2017. ISSN 1471-2288. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28420347> >.

- 59 MONGAN, N. P. et al. Androgen insensitivity syndrome. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 29, n. 4, p. 569-80, Aug 2015. ISSN 1878-1594. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303084> >.
- 60 MELO, K. F. et al. 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**, v. 88, n. 7, p. 3241-50, Jul 2003. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843171> >.
- 61 DEANS, R. et al. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 76, n. 6, p. 894-8, Jun 2012. ISSN 1365-2265. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22211628> >.
- 62 FISHER, A. D. et al. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. **J Endocrinol Invest**, v. 39, n. 11, p. 1207-1224, Nov 2016. ISSN 1720-8386. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27287420> >.
- 63 IMPERATO-MCGINLEY, J. 5alpha-reductase-2 deficiency and complete androgen insensitivity: lessons from nature. **Adv Exp Med Biol**, v. 511, p. 121-31; discussion 131-4, 2002. ISSN 0065-2598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12575759> >.
- 64 HIORT, O. et al. Management of disorders of sex development. **Nat Rev Endocrinol**, v. 10, n. 9, p. 520-9, Sep 2014. ISSN 1759-5037. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25022812> >.
- 65 SIRCILI, M. H. et al. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. **J Urol**, v. 184, n. 3, p. 1122-7, Sep 2010. ISSN 1527-3792. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20650476> >.
- 66 CALLENS, N. et al. Sexual quality of life after total phalloplasty in men with penile deficiency: an exploratory study. **World J Urol**, v. 33, n. 1, p. 137-43, Jan 2015. ISSN 1433-8726. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24682594> >.
- 67 SCHONBUCHER, V.; SCHWEIZER, K.; RICHTER-APPELT, H. Sexual quality of life of individuals with disorders of sex development and a 46,XY karyotype: a review of international research. **J Sex Marital Ther**, v. 36, n. 3, p. 193-215, 2010. ISSN 1521-0715. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20432122> >.
- 68 HINES, M.; ALEXANDER, G. M. Monkeys, girls, boys and toys: a confirmation Letter regarding "Sex differences in toy preferences: striking parallels between monkeys and

humans". **Horm Behav**, v. 54, n. 3, p. 478-9; author reply 480-1, Aug 2008. ISSN 1095-6867. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18599056> >.

- 69 MEYER-BAHLBURG, H. F. et al. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. **Arch Sex Behav**, v. 37, n. 1, p. 85-99, Feb 2008. ISSN 0004-0002. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18157628> >.
- 70 BRUNNER, F. et al. Gender Role, Gender Identity and Sexual Orientation in CAIS ("XY-Women") Compared With Subfertile and Infertile 46,XX Women. **J Sex Res**, v. 53, n. 1, p. 109-24, 2016. ISSN 1559-8519. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26133743> >.
- 71 BENZIMAN, H.; MARODES, S. Indicators of feminine gender identity in latency-aged boys in the Draw a Person and the Rorschach tests. **J Clin Psychol**, v. 53, n. 2, p. 143-57, Feb 1997. ISSN 0021-9762. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9029345> >.
- 72 FLEMING, M.; KOOCHER, G.; NATHANS, J. Draw-A-Person Test: implications for gender identification. **Arch Sex Behav**, v. 8, n. 1, p. 55-61, Jan 1979. ISSN 0004-0002. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/369477> >.
- 73 ZUCKER, K. J. et al. Human figure drawings of gender-problem children: a comparison to sibling, psychiatric, and normal controls. **J Abnorm Child Psychol**, v. 11, n. 2, p. 287-98, Jun 1983. ISSN 0091-0627. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6352776> >.
- 74 HEINRICH, P.; TRIEBE, J. K. Sex preferences in children's human figure drawings. **J Pers Assess**, v. 36, n. 3, p. 263-7, Jun 1972. ISSN 0022-3891. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4555578> >.
- 75 BALTHAZART, J.; COURT, L. Human Sexual Orientation: The Importance of Evidentiary Convergence. **Arch Sex Behav**, v. 46, n. 6, p. 1595-1600, Aug 2017. ISSN 1573-2800. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28500563> >.
- 76 MOLEIRO, C.; PINTO, N. Sexual orientation and gender identity: review of concepts, controversies and their relation to psychopathology classification systems. **Front Psychol**, v. 6, p. 1511, 2015. ISSN 1664-1078. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483748> >.
- 77 GOY, R. W.; DEPUTTE, B. L. The effects of diethylstilbestrol (DES) before birth on the development of masculine behavior in juvenile female rhesus monkeys. **Horm Behav**, v. 30, n. 4, p. 379-86, Dec 1996. ISSN 0018-506X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9047264> >.

- 78 EHRHARDT, A. A. et al. Sexual orientation after prenatal exposure to exogenous estrogen. **Arch Sex Behav**, v. 14, n. 1, p. 57-77, Feb 1985. ISSN 0004-0002. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3977584> >.
- 79 BATISTA, R. L. et al. A Recurrent Synonymous Mutation in the Human Androgen Receptor Gene Causing Complete Androgen Insensitivity Syndrome. **J Steroid Biochem Mol Biol**, Jul 2017. ISSN 1879-1220. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28743543> >.
- 80 MENDONÇA, B. B. et al. Reprint of "Steroid 5 α -reductase 2 deficiency". **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 165, n. Pt A, p. 95-100, Jan 2017. ISSN 1879-1220. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27842977> >.
- 81 INACIO, M. et al. 46,XY DSD due to 17 β -HSD3 deficiency and 5 α -reductase type 2 deficiency. **Adv Exp Med Biol**, v. 707, p. 9-14, 2011. ISSN 0065-2598. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21691945> >.
- 82 SCHÖNBUCHER, V. et al. Sexual quality of life of individuals with 46,XY disorders of sex development. **J Sex Med**, v. 9, n. 12, p. 3154-70, Dec 2012. ISSN 1743-6109. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20059666> >.
- 83 BORGES, A. L. et al. ERICA: sexual initiation and contraception in Brazilian adolescents. **Rev Saude Publica**, v. 50 Suppl 1, p. 15s, Feb 2016. ISSN 1518-8787. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910547> >.
- 84 DRESCHER, J.; COHEN-KETTENIS, P.; WINTER, S. Minding the body: situating gender identity diagnoses in the ICD-11. **Int Rev Psychiatry**, v. 24, n. 6, p. 568-77, Dec 2012. ISSN 1369-1627. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23244612> >.
- 85 VAN BATAVIA, J. P.; KOLON, T. F. Fertility in disorders of sex development: A review. **J Pediatr Urol**, v. 12, n. 6, p. 418-425, Dec 2016. ISSN 1873-4898. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856173> >.
- 86 BEALE, J. M.; CREIGHTON, S. M. Long-term health issues related to disorders or differences in sex development/intersex. **Maturitas**, v. 94, p. 143-148, Dec 2016. ISSN 1873-4111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27823735> >.
- 87 AMARAL, R. C. et al. Quality of life of patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 82, n. 2, p. 159-64, Feb 2015. ISSN 1365-2265. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040878> >.

- 88 MEYER-BAHLBURG, H. F. et al. Gender Assignment, Reassignment and Outcome in Disorders of Sex Development: Update of the 2005 Consensus Conference. **Horm Res Paediatr**, v. 85, n. 2, p. 112-8, 2016. ISSN 1663-2826. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727471> >.
- 89 SIRCILI, M. H. et al. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 61, n. 3, p. 209-14, Jun 2006. ISSN 1807-5932. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16832553> >.