Rita de Cássia do Amaral

Avaliação da qualidade de vida de pacientes adultos com distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XX e 46,XY em uma larga coorte de um único centro terciário

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

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios Genéticos de Desenvolvimento e Metabolismo

Orientadora: Prof^ª Dra Berenice Bilharinho de Mendonça

**São Paulo
2015**

Rita de Cássia do Amaral

**Avaliação da qualidade de vida de pacientes adultos com
distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XX e 46,XY em
uma larga coorte de um único centro terciário**

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

Programa de Ciências Médicas

**Área de concentração: Distúrbios Genéticos de
Desenvolvimento e Metabolismo**

Orientadora: Prof^ª Dra Berenice Bilharinho de Mendonça

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Amaral, Rita de Cássia do

Avaliação da qualidade de vida de pacientes adultos com distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XX e 46,XY em uma larga coorte de um único centro terciário / Rita de Cássia do Amaral. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios Genéticos de Desenvolvimento e Metabolismo.

Orientadora: Berenice Bilharinho de Mendonça.

Descritores: 1.Desenvolvimento sexual 2.Qualidade de vida 3.Identidade de gênero 4.Psicologia 5.Psicologia clínica 6.Diferenciação sexual 7.Transtornos do desenvolvimento sexual 8.Estudos retrospectivos 9.Transtornos 46,XX do desenvolvimento sexual 10.Transtornos 46,XY do desenvolvimento sexual 11.Comportamento sexual/psicologia 12.Questionários

USP/FM/DBD-141/15

**Este trabalho foi desenvolvido na
Unidade de Endocrinologia do
Desenvolvimento do Serviço de
Endocrinologia e Metabologia da
Divisão de Clínica Médica I do
Hospital das Clínicas, Faculdade de
Medicina, Universidade de São
Paulo.**

Dedicatória

Ao meu pai, José (in memorian), homem honrado, valoroso,
exemplo de conduta e caráter.

A pessoa que inconscientemente norteou minhas escolhas.

A você pai, todo o meu amor e minha saudade.

Agradecimientos

A **Deus** que me deu forças para chegar até aqui e que certamente cuidou de mim em todos os momentos, difíceis ou não. Sem Ele não sou ninguém!

À minha mãe **Zelinda**, exemplo de cuidado, dedicação e doação. Uma mulher incansável e criativa, sempre disposta a aprender e a se aprimorar. Obrigada por compartilhar comigo essas qualidades. A você meu amor eterno e minha admiração.

Aos meus irmãos **Rosana e Ronaldo**, eternos cúmplices da vida. Nossa cumplicidade vai além de qualquer entendimento, a ponto de sermos chamados pelos amigos de irmãos metralhas. Não tenho nada a declarar a ninguém, a não ser o meu amor por vocês dois.

A todos os **pacientes com DDS** que gentil e bravamente compartilharam seus temores, expectativas e esperanças de uma vida melhor.

À professora **Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça** que acreditou em mim e me possibilitou esta e outras conquistas. Ofereceu-me seu conhecimento, seu cuidado e sua amizade. A ela, minha gratidão e admiração!

À **Maria Lúcia**, amiga querida, que partilhou comigo sua vida e seus amigos. Você me incentivou em vários momentos, mas também me ajudou a ter um olhar mais realista para meus sonhos. Obrigada pelos anos de amizade!

À **Marlene**, amiga que me apresentou à Endocrinologia e à sua clínica. Ensinou o que eu sei sobre pacientes com DDS e também acreditou em minha capacidade. Obrigada por sua amizade e generosidade!

À **Ana Cris**, pela amizade e companheirismo. Sempre com uma palavra terna e fortalecedora. Obrigada amiga!

À **Sandra**, uma amiga especial! Obrigada por partilhar a vida comigo, me acolher, me aconselhar e me aceitar como sou.

Ao **Rubens**, secretário da Endocrinologia, pelos socorros urgentes, urgentíssimos! E por me fazer rir em vários momentos, minha gratidão e amizade.

À toda equipe de pós-graduação da Clínica Média e, em especial às secretárias **Rose e Angélica** que pacientemente me conduziram neste percurso.

Ao Dr Vinícius, pela força e por me ensinar a calcular e interpretar análise uni e multivariada. Obrigada pela disponibilidade!

Muito obrigada a **todos os funcionários** do ambulatório de Endocrinologia e do Laboratório de Hormônios, por todo o suporte durante esta caminhada. Em especial agradeço a **Nilda** por sempre resolver de última hora algum “pepino” e a **Roseli** por sua torcida e por sempre arrumar uma sala para mim.

A secretária da pós-graduação da Endocrinologia, que mesmo eu, não fazendo parte deste programa, me ajudou e me socorreu em vários momentos. Obrigada **Cidinha!**

Aos **médicos e residentes** da Endocrinologia por partilhar comigo seus saberes.

Às **Dras. Sorahia, Elaine e Flávia**, responsáveis pela sala 5, que pacientemente tiraram minhas dúvidas, às vezes repetidas. Obrigada pela paciência!

Aos meus colegas e companheiros psicólogos, **Tais, Ari e Elisa**, obrigada por partilhar comigo suas conquistas e pela amizade. E, **Taís**, obrigada por ouvir e acolher minhas lamúrias.

À **Dra Ana Cláudia**, obrigada pelos almoços descontraídos que me ajudaram a aliviar alguns momentos de tensão.

Às companheiras da **Clínica Bioser**, que quando me conheceram eu já estava nesta empreitada mas, mesmo assim não deixaram de torcer por mim.

E por, fim aos meus amigos **Adriana, Andreia, Lilian, Eduardo, João Pedro, Junior, Laércio e Gislene**, a família que a vida me deu. Muito obrigada pelos momentos de bobeira insana, que ninguém entende, mas que nos diverte, nos diverte e nos diverte. E também pelas preciosidades que são meus sobrinhos **Lucca, Dudi, Gu, Lulu e Lilisa**.

Sumário

Lista de Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1- INTRODUÇÃO	1
1.1 – Distúrbio do Desenvolvimento Sexual	6
1.1.1 – Avaliação Qualitativa	7
1.1.2 – Avaliação Quantitativa	9
2 – OBJETIVO	16
2.1 – Objetivo Principal	17
2.1 – Objetivo Específico	17
3 – CASUÍSTICA	18
3.1. – Avaliação Psicológica	20
3.2 – Critérios de exclusão	20
4 – MÉTODO	21
4.1 – Instrumentos	22
4.1.1 – Roteiro de Entrevista	22
4.1.2 – Questionário de Avaliação de Qualidade de Vida (WHOQOL-Bref)	22
4.2 – Aplicação dos Questionários	25
4.3 – Análise Estatística	25
5 – RESULTADOS	27
5.1. – Caracterização do Sujeito	28
5.2. – Qualidade de Vida de Pacientes com DDS 46,XX e 46,XY	30
6 – DISCUSSÃO	34
7 – CONCLUSÕES	41
8 - TABELAS	43
9 – FIGURAS	53
10 – ANEXOS	56
11 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
12 – APÊNDICES	81

Lista de Siglas

<i>15D</i>	<i>15D Instrument</i>
CAIS	Síndrome de Insensibilidade Androgênica Completa
DDS	Distúrbio do Desenvolvimento Sexual
<i>DSD</i>	<i>Disorders of sex development</i>
<i>GBB-24</i>	<i>Giessen Subjective Complaints List</i>
HAC	Hiperplasia Adrenal Congênita
<i>HADS</i>	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<i>LSS</i>	<i>Life Situation Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAIS	Síndrome de Insensibilidade Androgênica Parcial
<i>PGWB</i>	<i>Psychological General Well-Being Questionnaire</i>
<i>QLC</i>	<i>Quality of Life Checklist</i>
<i>QLDS</i>	<i>Quality of Life Depression Scale</i>
<i>QLI-MH</i>	<i>Quality of Life Index for Mental Health</i>
<i>QoL</i>	<i>Quality of Life</i>
<i>QoL-AGHDA</i>	<i>Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults</i>
<i>QOLS</i>	<i>Quality of Life Scale</i>
<i>RAND-36</i>	<i>RAND36-Item Health Survey</i>
<i>SF-36</i>	<i>Medical Outcomes Study Short Form</i>
<i>SPSS</i>	<i>Statistical Package for Social Science</i>
<i>SWLS</i>	<i>Satisfaction with Life Scale</i>
<i>TCPI</i>	<i>Termo Consentimento Pós-Informado</i>
<i>WHOQOL</i>	<i>World Health Organization Quality of Life Instrument</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1:	Sumário de estudos quantitativos de qualidade de vida em pacientes com DDS	44
Tabela 2:	Facetas que compõe os domínios do <i>WHOQOL-Bref</i>	45
Tabela 3:	Pacientes com DDS agrupados por diagnóstico etiológico	46
Tabela 4:	Qualidade de vida de pacientes com DDS de acordo com o cariótipo	47
Tabela 5:	Qualidade de vida de pacientes com DDS 46,XX e 46,XY com sexo social feminino e masculino	48
Tabela 6:	Qualidade de vida de pacientes com DDS 46,XY registrados no sexo social masculino em comparação com a daqueles registrados no sexo social feminino que mudaram para o sexo social masculino	49
Tabela 7:	Qualidade de vida de pacientes com DDS 46,XY com deficiência da 5αRD2 e pacientes com DDS devido a defeitos na secreção ou ação da testosterona na vida intrauterina	50
Tabela 8:	Análise de regressão univariada linear em 144 pacientes com DDS para detectar as variáveis preditivas do escore de qualidade de vida geral	51
Tabela 9:	Análise de regressão multivariada, realizada nas variáveis independentes significativas na análise univariada, indicando as variáveis preditivas de pontuação da qualidade de vida geral em 144 pacientes com DDS	52

Lista de Figuras

Figura 1:	Qualidade de vida em pacientes com DDS46,XX e 46,XY com sexo social masculino ou feminino	54
Figura 2:	Qualidade de vida em pacientes com DDS 46,XY com sexo social feminino em comparação com o sexo masculino	55

Resumo

Resumo

Amaral RC. *Avaliação da qualidade de vida de pacientes adultos com distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XX e 46,XY em uma larga coorte de um único centro terciário* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: As doenças crônicas que envolvem tratamento clínico e cirúrgico podem comprometer a qualidade de vida. Poucos estudos analisam a qualidade de vida de pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS). O objetivo foi avaliar a qualidade de vida de pacientes com DDS com o diagnóstico etiológico estabelecido, seguidos até a idade adulta em um único centro terciário. **Pacientes e Métodos:** 144 pacientes adultos com DDS (56 pacientes com DDS 46,XX - 49 com sexo social feminino e 7 com o sexo social masculino, bem como, 88 pacientes com DDS 46,XY - 54 com sexo social feminino e 34 com sexo social masculino). **Instrumento:** A avaliação da qualidade de vida foi realizada através do questionário *WHOQOL-Bref*. **Resultados:** Os pacientes com DDS 46,XX e 46,XY apresentaram escores de qualidade de vida semelhante e comparáveis aos escores da população brasileira geral. Os pacientes com DDS do sexo social masculino tiveram melhores escores no domínio psicológico do que os pacientes do sexo social feminino, da mesma forma que a população geral brasileira. Dentro do grupo DDS 46,XY, também os pacientes com o sexo social masculino tiveram melhores escores de qualidade de vida em comparação aos do sexo social feminino. Para avaliar o impacto na qualidade de vida dos pacientes com DDS 46,XY criados no sexo social feminino, foi comparado os escores de qualidade de vida nos pacientes registrados no sexo social masculino com aqueles dos pacientes registrados no sexo social feminino e que mudaram para o sexo social masculino. Ambos os grupos apresentaram escores semelhantes de qualidade de vida.

Comparou-se ainda, a qualidade de vida de pacientes com DDS 46,XY com deficiência de 5 α -RD2 e pacientes com DDS, devido à defeitos na secreção ou ação da testosterona. Ambos os grupos apresentaram qualidade de vida semelhante entre si para as questões gerais e nos quatro domínios. A maioria das variáveis que influenciaram a qualidade de vida foram saúde geral, sentimentos positivos e espiritualidade, religião e crenças pessoais, cada um deles contribuindo com 18% da variabilidade da pontuação da qualidade de vida geral. O desempenho sexual teve pouca interferência na qualidade de vida geral, explicando apenas 4% da variabilidade deste escore. O tratamento tardio foi associado negativa e significativamente com pior qualidade de vida geral. **Conclusão:** Esta larga coorte de pacientes adultos com DDS, que foi seguida por uma equipe multidisciplinar em um único centro terciário, teve boa qualidade de vida na idade adulta. Ressalta-se que o tratamento tardio comprometeu a qualidade de vida dos pacientes com DSD, ao passo que o desempenho sexual teve pouca influência na qualidade de vida geral.

Descritores: 1. Desenvolvimento sexual; 2. Qualidade de vida; 3. Identidade de gênero; 4. Psicologia; 5. Psicologia clínica; 6. Diferenciação sexual; 7. Transtornos do desenvolvimento sexual; 8. Estudos retrospectivos; 9. Transtornos 46,XX do desenvolvimento sexual; 10. Transtornos 46,XY do desenvolvimento sexual; 11. Comportamento sexual/psicologia; 12. Questionário.

Abstract

Amaral RC. Quality of life in a large cohort of adult Brazilian patients with *46,XX and 46,XY disorders of sex development (DSD) from a single tertiary centre* [thesis]. Sao Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade of São Paulo, 2015.

Objective: Chronic diseases involving medical and surgical treatment may compromise the quality of life. Few studies have focused on the quality of life of patients with disorders of sex development (DSD). The aim was to evaluate quality of life in DSD patients with defined diagnoses followed until adulthood in a single tertiary centre.

Patients and Methods: 144 Adult DSD patients (56 patients with 46,XX DSD – 49 with female social sex and 7 with male social sex as well as 88 patients with 46,XY DSD – 54 with female social sex and 34 with male social sex).

Measurements: Quality of life using *WHOQOL-Bref* questionnaire **Results:** Both 46,XX and 46,XY DSD patients had similar quality of life scores on the *WHOQOL-Bref*, comparable to the scores of the Brazilian general population. Male social sex DSD patients had better scores on the psychological domain than female social sex DSD patients, as found in the Brazilian general population. In addition, among the 46,XY DSD group, the male social sex patients had better quality of life compared to the female social sex patients. To estimate the impact on quality of life of patients with DDS 46, XY raised in females social sex, we analyzed the quality of life scores of patients raised with male social sex with those patients registered with female social sex who changed to male social sex. Both groups had similar quality of life. We also evaluate the impact of testosterone in the quality of life of patients with 46,XY DSD with 5 α -RD2 deficiency and patients with DSD due to testosterone secretion or action defects. Both groups showed similar quality of life.

The most influencing variables on quality of life of all group of patients were general health, positive feelings and spirituality, religion and personal beliefs, each of them contributing with 18% of the variability of the general quality of life score. There was a positive and significant correlation between sexual performance and general quality of life, although it explained only 4% of the variability of the general quality of life score. Late treatment was associated negatively and significantly with poorer overall quality of life. **Conclusion:** This large cohort of adult DSD patients, which was followed by a multidisciplinary team in a single tertiary centre, had good quality of life in adulthood; in addition, late treatment compromised the quality of life of DSD patients, whereas sexual performance had little influence on quality of life.

Descriptors: 1. Sexual development; 2. Quality of life; 3. Gender identity; 4. Psychology; 5. Psychology, clinical ; 6. Sexual differentiation psychological support; 7. Disorders of sex development; 8. Retrospective studies; 9. 46,XX disorders of sex development; 10. 46,XY disorders of sex development; 11. Sexual behavior/psychology; 12. Questionnaires.

1. Introdução

O termo qualidade de vida é relativamente novo no campo da saúde surgiu na literatura na década de 70^[1]. As questões relacionadas ao bem-estar subjetivo começaram a ganhar importância na área da saúde à medida que a expectativa de vida aumentou e com ela, a incidência de doenças crônicas ^[2].

São clássicos os estudos para avaliar o desempenho de medicamentos e terapias com medidas biológicas objetivas, como por exemplo, a redução de sinais e sintomas das doenças ou normalização de alterações bioquímicas^[3]. Há dificuldades em avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde (*Health-related quality of life*) e o estado subjetivo de saúde (*Subjective health status*) uma vez que são centrados na avaliação subjetiva do paciente. Entretanto, os aspectos subjetivos estão necessariamente ligados ao impacto do estado de saúde sobre o viver pleno do indivíduo ^[4].

Há uma tendência em abordar o tema qualidade de vida de forma multidimensional, integrando indicadores objetivos que relatam a experiência de vida concreta e observável aos aspectos subjetivos ^[5]. Acrescenta-se a este construto multidimensional a dimensão espiritual e questiona-se a possibilidade desta dimensão ser globalizante, estabelecendo a valoração de vários aspectos da vida da pessoa ^[6].

Conceituar qualidade de vida é uma tarefa complexa. Em geral há necessidade de considerar várias dimensões, como os aspectos físicos, emocionais e sociais, à semelhança do conceito de saúde elaborado pela Organização Mundial de Saúde, no qual a saúde é considerada como um completo bem-estar físico, mental e social e não simplesmente a ausência de enfermidade ^[7]. Há várias definições de qualidade de vida.

No conceito proposto por Marques, qualidade de vida é o bem-estar físico e psicológico e satisfação com a vida como um todo, ainda que não seja possível eliminar totalmente o sofrimento, pois este faz parte do processo vital ^[6].

No conceito de Barros, qualidade de vida é a valorização que uma pessoa faz sob vários aspectos do que considera importante em sua vida atual em termos globais. Assim, parte de uma concepção subjetiva, na qual a qualidade de vida é compreendida como um construto que só pode ser avaliado a partir da ótica e percepção verbalizada pelo indivíduo ^[8].

Qualidade de vida, segundo a Organização Mundial da Saúde, é definida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e do sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” ^[9]. Este conceito enfatiza a avaliação subjetiva da qualidade de vida e a percepção que o paciente tem do seu estado físico, emocional e social ^[9].

Esta definição foi a escolhida como norteadora desse estudo tendo em vista, ser desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde, além de abarcar o conceito de subjetividade da qualidade de vida, que vai de encontro com a área de formação da pesquisadora, cujos objetos de estudo são o indivíduo e sua subjetividade.

A avaliação de qualidade de vida tem uma crescente importância na literatura médica, sendo valorizados não só os aspectos relativos à doença, mas a perspectiva do paciente em relação à sua vida. Fleck, *et al* classificam os instrumentos para avaliar a qualidade de vida, de acordo com a perspectiva que eles se propõem a analisar, em três categorias: instrumentos que avaliam a qualidade de vida geral, a qualidade de vida ligada à saúde e a qualidade de vida ligada a uma doença específica ^[10]. Instrumentos de qualidade de vida global surgem a partir do referencial social e apontam de igual maneira para diferentes componentes presentes no construto qualidade de vida, em diferentes grupos, culturas e sociedades. Essa perspectiva oferece elementos tanto para a compreensão dos desejos, motivações, recursos e oportunidades disponíveis para o bem-estar de uma pessoa e sua satisfação, quanto às suas realizações em

diferentes domínios. Neste grupo encontra-se o *World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL)*^[11] em sua versão longa (WHOQOL-100) com 100 questões, e sua versão breve (*WHOQOL-Bref*) com 26 questões. Além destes questionários, há outros como, por exemplo, o *Satisfaction with Life Scale (SWLS)*^[12], *Quality of Life Checklist (QLC)*^[13], e *Quality of Life Index for Mental Health (QLI-MH)*^[14]. Os instrumentos de qualidade de vida ligada à saúde são questionários no qual a ênfase recai no impacto específico que a prevenção e o tratamento das doenças têm sobre o bem-estar. Focaliza o estado funcional, mas dentro das dimensões ligadas aos aspectos diretamente ligados à saúde, por exemplo, as limitações decorrentes de doenças emocionais ou físicas. Estes instrumentos cobrem os aspectos da vida afetados pelo fato de se estar doente. Alguns exemplos: *Nottingham Health Profile*^[15], *Medical Outcomes Study-Short Form (SF-36)*^[16], *Sickness Impact Profile*^[17] e *Quality of Well-Being*^[18]. Com relação aos instrumentos de qualidade de vida ligada à doença específica, a ênfase recai sobre aspectos específicos de determinada doença na qualidade de vida. No caso de depressão, há o *Quality of Life Depression Scale (QLDS)*^[19], e no caso de deficiência de hormônio de crescimento há o *Quality of Life-Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA)*^[20].

Barros considera a monitorização da qualidade de vida um recurso científico imprescindível para acompanhamento de estudos clínicos em várias doenças crônicas. Assim, a utilização de escalas para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com doenças crônicas, malignas ou não, podem ser um importante recurso para a qualificação dos serviços de atendimento, com repercussões tanto na otimização de custos com a saúde, quanto na satisfação dos pacientes^[8].

O interesse em definir e medir a qualidade de vida é crescente atualmente, as ciências sociais têm tradição em pesquisa e análise teórica sobre o que

seja a qualidade de vida. Esta especialidade restringia-se aos filósofos, teólogos e cientistas sociais e voltava-se à busca da satisfação com a vida ou com a boa vida, além de realizar pesquisas de indicadores sociais ^[21]. A pesquisa sobre qualidade de vida atinge atualmente muitas áreas, tais como Sociologia ^[22], Psicologia ^[23], Geografia ^[24], Economia ^[25], Medicina ^[26], Farmácia ^[27], Meio Ambiente ^[28] e Vida Comunitária ^[29].

Mesmo existindo muitos instrumentos para avaliar a qualidade de vida, a natureza subjetiva e dinâmica da mesma acaba criando dificuldades para sua mensuração, de forma que pesquisas nessa área têm produzido resultados algumas vezes contraditórios, apontando para a necessidade de mais estudos numa determinada doença ^[8].

1.1 - Distúrbios do Desenvolvimento Sexual – DDS

Os distúrbios do desenvolvimento sexual resultam de anormalidades no complexo processo de determinação e diferenciação sexual. O diagnóstico e o tratamento do paciente com DDS têm ampla complexidade e a identidade de gênero é geralmente avaliada através de entrevistas com os pacientes e seus pais e por questionários especificamente desenvolvidos com este objetivo. Os estudos em pacientes com DDS têm sido focados na insatisfação na idade adulta com o sexo atribuído. Entretanto, outros parâmetros tais como o ajustamento psicossocial, a função sexual, a saúde mental, a qualidade de vida e a participação social são igualmente importantes, mas são abordados mais raramente^[30-43].

Os instrumentos para avaliação da qualidade de vida a longo prazo em pacientes com DDS são poucos e não validados em todas as culturas ^[44-46]. No entanto, a qualidade de vida desses pacientes na idade adulta é um dado altamente relevante para orientar e reafirmar a importância da atribuição de sexo social nos recém-nascidos com genitália atípica. Além disto, a medida da qualidade de vida está sendo cada vez mais utilizada para determinar o impacto de intervenções médicas no ajuste e bem-estar psicossocial em pacientes com DDS ^[44, 45, 47-60].

Pesquisando no *PubMed* com os unitermos "*quality of life*", "*QoL*", "*intersex*", "*DSD*" e "*CAH*", "*long-term follow-up and DSD patients*" foram encontrados 16 trabalhos na literatura publicados entre 1997 e 2013^[44, 45, 47-60]. Entre esses trabalhos, 7 utilizaram métodos qualitativos e 9 quantitativos para avaliar a qualidade de vida em pacientes com DDS (Tabela 1).

1.1.1 - Avaliação Qualitativa

Estes estudos avaliaram a qualidade de vida sexual e/ou qualidade de vida geral por meio de entrevistas ou questionários pessoais em pacientes adultos [45, 51, 56-60].

Um estudo realizado em 10 pacientes com DDS 46,XY, sem diagnóstico etiológico definido, a qualidade de vida foi avaliada utilizando-se um questionário sem pontuação, específico para a população com DDS. Esses pacientes foram considerados saudáveis e fisicamente ativos e eram independentes de seus pais; sua relação familiar era, de maneira geral, boa. Três deles declaram estar completamente satisfeitos com seus relacionamentos, seis estavam satisfeitos, e apenas um estava insatisfeito. No entanto, três deles consideram que suas vidas foram restringidas pela sua doença^[45].

Migeon *et al* (2002) analisaram 39 pacientes adultos com DDS 46,XY que foram diagnosticados com ambiguidade genital. A evolução dos tratamentos médico, cirúrgico e desenvolvimento psicosssexual a longo prazo foram avaliados através de um questionário respondido pelo próprio paciente, de um exame físico realizado pelo médico e por uma entrevista semiestruturada. A maioria dos pacientes estava satisfeita com a sua imagem corporal e tinham um relacionamento sexual regular com um parceiro. Os resultados entre homens e mulheres não diferem entre si, no que diz respeito à satisfação da sua função sexual. Os autores concluíram que os pacientes com DDS 46,XY e ambiguidade genital, de ambos os sexos, criados no sexo atribuído ao nascimento, em sua maioria tiveram bons resultados na avaliação a longo prazo^[59].

Em estudo anterior de pacientes com hiperplasia adrenal congênita (HAC) 46,XX apontou para uma imagem corporal negativa e identidade feminina diminuída^[60]. Mulheres com HAC muitas vezes tem preocupações relacionadas ao medo da rejeição, o que afeta diretamente a sua autoimagem e autoestima^[60]. A autoimagem

também pode estar ligada a insatisfação com a aparência dos genitais que causa vergonha, sigilo e estigma na presença de um parceiro^[41, 61].

Warne *et al* (2005) constatou que a maioria dos 50 pacientes com DDS estudados tiveram resultados psicossociais e psicosssexual positivos, apesar de alguns problemas serem relatados na atividade sexual, tais como menor satisfação com seus órgãos genitais, problemas com a penetração, dor durante a relação sexual e dificuldade em atingir o orgasmo^[58].

Nordenskjold *et al* (2008) estudaram 62 mulheres com HAC, 14 das quais tinham a forma perdedora de sal e 27 na forma virilizante^[60]. Estas pacientes preencheram um questionário semiestruturado (120 perguntas) sobre a vida social, a fertilidade, a sexualidade, a cirurgia, e a função do clitóris e vagina, bem como a satisfação com os resultados do tratamento e como foram experienciados os cuidados de saúde quando crianças. Este estudo de acompanhamento a longo prazo mostrou que muitos aspectos da qualidade de vida foram afetados pela HAC, como o início da vida sexual, fertilidade, dificuldades em ter um parceiro sexual e, as relações sexuais. Além disso, a qualidade de vida em mulheres adultas com a forma perdedora de sal da HAC foi mais afetada^[60].

O impacto da HAC por deficiência da 21-hidroxilase na qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliado em um pequeno grupo de mulheres adultas norte-americanas, com a utilização de um questionário sem pontuação^[51]. Essas mulheres (7 com forma perdedora de sal e 1 com a forma virilizante simples) informaram que seu estado de saúde e também os aspectos emocionais e sociais foram levados em conta em seu tratamento. Serem informadas pelos profissionais de saúde sobre a sua doença foi identificada como um fator positivo para terem uma boa qualidade de vida^[51].

Kohler *et al* (2012), realizaram um estudo alemão, multicêntrico com 57 pacientes com DDS 46,XY utilizando um questionário específico para analisar a satisfação com a vida sexual. A insatisfação com o resultado cirúrgico e com a vida sexual foram substanciais em todos os pacientes com DDS 46,XY. Os autores concluíram que a assistência médica deve ser melhorada para estes pacientes^[56].

Schober *et al* (2012), revisaram a literatura entre 1974 e 2012, sobre os resultados pós-cirúrgico em indivíduos com DDS 46,XY e 46,XX, com foco na função anatômica e sexual. Este trabalho analisou a qualidade de vida sexual, os aspectos qualitativos da sexualidade, os fatores de risco médicos e psicossociais e os resultados da cirurgia corretiva dos genitais. Estudos mostram que a relação da qualidade de vida sexual dos pacientes com DDS 46,XY e 46,XX foi prejudicada, particularmente quanto à função e satisfação sexual. Os indivíduos com DDS 46,XX apresentaram disfunção sexual, baixa frequência do coito, assexualidade, anorgasmia e, dificuldade de penetração^[57].

1.1.2 - Avaliação Quantitativa

Os artigos que avaliaram a qualidade de vida em pacientes com DDS utilizando questionários estruturados foram: o SF-36 ^[48, 52, 53], o *Psychological General Well-Being Questionnaire (PGWB)* ^[47], o *QoL-AGHDA*^[44, 49], do *Quality of Life Scale (QOLS)* ^[52], o *Life Situation Survey (LSS)* ^[54], o *RAND36-Item Health Survey (RAND-36)* ^[55], o *15D Instrument (15D)*^[54].

O SF-36 é um questionário em que as questões são voltadas para a percepção do paciente de seu status de saúde ^[16].

O *PGWB* é um questionário com 22 itens relacionados ao estado de saúde e a qualidade de vida, no qual o paciente avalia sua autopercepção de seu bem-estar psicológico ^[62].

A *QoL-AGHDA* (<http://www.nice.org.uk/guidance/index>) é uma ferramenta desenvolvida para avaliar a qualidade de vida em pacientes com hipopituitarismo ^[63].

O *QOLS* é um questionário de 16 itens para avaliar a saúde e a qualidade de vida em grupos de pessoas com doenças crônicas ^[64].

O *LSS* é uma escala tipo Likert com 20 itens desenvolvidos para medir a qualidade de vida autopercebida. Os itens foram derivados de vários indicadores de qualidade de vida e, é especialmente relevante para as pessoas com doenças crônicas e incapacidades permanentes ^[65].

O *RAND-36* é composto por 36 itens que avaliam oito conceitos de saúde: funcionalidade física, limitações causadas por problemas físicos de saúde, limitações por problemas emocionais, vida social, bem-estar emocional, energia / fadiga, dor e percepções do estado geral de saúde ^[66].

O Instrumento *15D* também foi baseado no estado geral de saúde e é composto por 15 dimensões: respiração, função mental, fala, visão, mobilidade, atividade rotineira, vitalidade, audição, alimentação, eliminação, sono, estresse, desconforto, sintomas depressivos e atividade sexual ^[67].

Portanto, os instrumentos *SF-36*, *RAND-36*, *15D* e *PGWB* são questionários com base no estado de saúde e no efeito de vários sintomas sobre a qualidade de vida. O *QOLS* e o *LSS* avaliam a qualidade de vida da população com doenças crônicas e o *QoL-AGHDA* é um instrumento específico para doentes com deficiência de GH.

A maioria dos estudos sobre a qualidade de vida dos pacientes com DDS se concentram em HAC por deficiência da 21-hidroxilase, com especial ênfase em como

os pacientes lidam com as malformações genitais, com a cirurgia, bem como a medicação ao longo da vida [47, 48, 50, 52, 53, 55, 60].

Os dados de 45 mulheres alemãs adultas com HAC foram comparados com os de 46 controles saudáveis pareados pela idade. Essas pacientes foram tratadas no mesmo hospital universitário desde a infância e foram convidadas a preencher o questionário na idade adulta. O questionário abrange o estado físico, bem-estar psicológico, relações sociais e capacidade funcional. A qualidade de vida geral não diferiu significativamente do grupo controle. No entanto, as pacientes com HAC diferem em alguns aspectos com relação ao grupo controle, como por exemplo, no número de pacientes solteiras (controles - 47,8% vs. HAC - 66,7%), e que não tiveram filhos (controles - 38,6% vs. HAC - 22,2%). Diferenças significativas também foram encontradas, com relação à imagem corporal e atitude em relação à sexualidade [44, 50].

Jaaskelainen *et al* (2000), realizaram um estudo transversal para estimar o resultado a longo prazo de 32 pacientes finlandeses (16 mulheres), com HAC por deficiência da 21-hidroxilase, forma clássica, recrutados a partir de 5 universidades e 16 hospitais centrais na Finlândia, utilizando registros de diagnóstico entre 1980-1995. A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário *RAND-36*. Os resultados do teste de ambos os sexos foram apresentadas em conjunto e, surpreendentemente, os pacientes sentiram que a sua qualidade de vida relacionada com a saúde, foi melhor do que a da população finlandesa geral. No entanto, considerando o pequeno número de pacientes neste estudo, os resultados da avaliação de qualidade de vida devem ser interpretados com cautela [55].

Johannsen *et al* (2006) avaliaram a qualidade de vida de 70 mulheres dinamarquesas com DDS (46,XX e 46,XY) em comparação com 70 controles pareados pela idade. O grupo era formado por pacientes tratados durante a infância no Hospital

Universitário de Copenhague 1953-2003. Entre os pacientes com DDS 46,XX, 37 tinham HAC, 33 tinham mutações no *CYP21A2* (21 eram na forma perdedores de sal, 6 na forma virilizante simples, 6 de início tardio, três com mutação no *StAR* e 1 com mutação no *CYP17A1*), e três tiveram mutações no gene *POR*. Entre as mulheres com DDS 46,XY, 11 pacientes tinham insensibilidade androgênica completa (CAIS), e 18 pacientes 46,XY eram virilizadas. Estas pacientes foram avaliadas através de um questionário *QoL-AGHDA*. Os resultados da qualidade de vida do *QoL-AGHDA* apresentaram diminuição significativa em pacientes com DDS em comparação com os controles. Os autores concluíram que a exposição a diversos procedimentos de diagnóstico, bem como as consequências psicossociais do DDS *per se*, comprometeram a qualidade de vida dos pacientes com DDS [49].

Outro estudo a longo prazo, foi realizado na Suécia incluindo 62 mulheres com HAC, com idade entre 18 e 63 anos. A pesquisa faz parte de um estudo multicêntrico em Estocolmo e Gotemburgo para avaliar mulheres adultas com HAC [47]. As pacientes foram recrutadas por seu médico, ou por um anúncio no *Journal of the Swedish Medical Association* pela *National CAH Patient Organization*. Os pacientes foram analisados de acordo com o genótipo *CYP21A2* e comparados com controles. O instrumento *PGWB* foi utilizado para caracterizar parâmetros psicossocial e psicossociais. A pontuação total do *PGWB* não diferiu entre os pacientes e controles. O domínio "saúde geral percebida" foi o único a divergir entre o grupo de pacientes com o genótipo nulo e do grupo controle. Portanto, o impacto da doença não se correlacionou com o grau de deficiência enzimática, indicando que outros fatores, tais como estratégias de enfrentamento, foram importantes para a adaptação psicossocial [47].

Um estudo norueguês em indivíduos selecionados em todos os hospitais universitários na Noruega, foi realizado para verificar os efeitos da corticoterapia ao

longo da vida sobre o estado de saúde psicológica subjetiva, capacidade para o trabalho e fertilidade. Os pacientes identificados foram convidados a participar do estudo e 72 pacientes (47 mulheres com HAC) preencheram os questionários *SF-36* e *QOLS*. Foi constatado que a condição de pacientes com HAC prejudicou o estado de saúde e a capacidade para o trabalho, principalmente a saúde geral e percepção da vitalidade, indicando a necessidade de melhoria do tratamento médico e cuidados gerais deste grupo de pacientes ^[52].

Um estudo transversal na Alemanha avaliou a influência da substituição de glicocorticóides na qualidade de vida relacionada à saúde, comparando pacientes com HAC com pacientes com insuficiência adrenal primária de coortes de referência alemãs. O grupo com HAC foi composto por 45 mulheres (forma clássica n=35 e forma não clássica n=10) a partir de dois centros terciários que responderam a três questionários de autoavaliação validados: O *SF-36*, *Giessen Subjective Complaints List (GBB-24)* e o *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*. Pacientes com HAC apresentaram a qualidade de vida relacionada à saúde prejudicada em três dos cinco aspectos pontuados pelo *GBB-24*, enquanto que as pontuações do *SF-36* e do *HADS* não diferiram daquelas dos controles. Pacientes com insuficiência adrenal primária mostraram comprometimento em mais dimensões dos testes aplicados, sugerindo fatores moduladores relevantes sobre a qualidade de vida relacionada à saúde do que em terapia de reposição hormonal em si ^[53].

Fagerholm *et al* (2012), avaliaram a qualidade de vida de 24 mulheres alemãs com DDS que haviam sido submetidos a correção cirúrgica da genitália na infância através dos questionários *LSS* e *I5D* ^[65]. Dois grupos foram analisados: um grupo HAC (16 pacientes com HAC -12 forma virilizante simples, 3 forma perdedora de sal e 1 com virilização devido a um tumor virilizante maternal) e um grupo de 8

pacientes com a síndrome de insensibilidade androgênica, (3 com CAIS e 5 com PAIS) com uma idade média de 23,7 anos ^[67]. O questionário *LSS* mostrou boa qualidade de vida geral na maioria dos pacientes de ambos os grupos. O questionário *15D* mostrou que os grupos HAC e síndrome de insensibilidade androgênica apresentaram níveis semelhantes de qualidade de vida. No entanto, cinco pacientes tiveram escores mais baixos devido ao sofrimento e angústias gerados pela cirúrgica de correção tardia, o tratamento em si, ou função sexual comprometida. ^[54].

Em uma coorte de pacientes recrutados do *UK Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE)*, foi realizada um estudo transversal em 161 pacientes adultos com HAC (101 mulheres, 75 com a forma clássica e 26 com forma não clássica, e 50 homens, 47 com a forma clássica e três com a forma não clássica) utilizando o *SF-36*. Os resultados de ambos os sexos foram apresentados juntos, não permitindo a avaliação por sexo social. A qualidade de vida não se correlacionou com o fenótipo (formas clássicas e não clássicas) e genótipo (gravidade das mutações). O aumento da adiposidade, resistência à insulina e o tipo de terapia de glicocorticóides foram associados com a qualidade de vida prejudicada em adultos com HAC. Estes resultados apontaram o conceito de que a qualidade de vida prejudicada pode, em parte, refletir o controle inadequado da doença nesses pacientes ^[48].

A raridade da maioria das condições DDS torna difícil a obtenção de um número expressivo de pacientes acompanhados até a idade adulta, para uma real avaliação da qualidade de vida nestes pacientes.

Nossa proposta foi avaliar a qualidade de vida de uma larga coorte de pacientes com DDS com o diagnóstico etiológico pelo instrumento *WHOQOL-Bref*, com o objetivo de acrescentar informações a este aspecto para auxiliar o tratamento destes pacientes. A escolha desse instrumento se deu por ele ser um questionário de

fácil aplicabilidade, autoadministrável, compatível com o trabalho de nossa clínica e, além disso, foi desenvolvido com enfoque na subjetividade do indivíduo, foco de interesse da pesquisadora.

2. Objetivos

2.1 - Objetivo Principal

Avaliar a qualidade de vida de pacientes adultos com DDS 46,XX e 46,XY.

2.2 - Objetivo Específico

1. Identificar os aspectos relevantes para a qualidade da vida dos pacientes com DDS.

3. Casuística

Este estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de São Paulo (CAAE 10171113.0.0000.0068).

O HCFMUSP é um centro terciário que recebe pacientes de todo o país. No Brasil, há poucos centros capacitados para tratamento de pacientes com DDS. A grande área do país e, as baixas condições socioeconômicas, também resultaram em tratamento tardio em 54% dos pacientes com DDS de nossa coorte. Portanto, nessa população temos uma história natural de pacientes DDS sem tratamento para os seus primeiros anos de vida.

Nosso hospital tem uma equipe multidisciplinar composta por endocrinologistas, geneticistas, psicólogos, urologistas, biólogos moleculares e de laboratório e apoio de imagens que ajudam a determinar o diagnóstico e fornecer tratamento adequado e acompanhamento desses pacientes. A genitoplastia foi realizada por três urologistas especializados em reconstrução genital [68, 69].

A etiologia do DDS foi estabelecida pela avaliação clínica, citogenética, hormonal e exames de imagem em todos os pacientes, e, na maioria deles, estes testes foram complementados por diagnóstico molecular. Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação psicológica e tratamento médico e cirúrgico. Convidamos 173 pacientes consecutivos com DDS, que tinham mais de 18 anos em tratamento no Ambulatório de Endocrinologia do Desenvolvimento do HCFMUSP para participar do estudo. Destes, 144 pacientes concordaram em participar e assinaram o Termo Consentimento Pós-Informado (Apêndice A).

3.1 - Avaliação psicológica

Os pacientes foram avaliados pelo serviço de psicologia do ambulatório de Endocrinologia inicialmente quando chegaram ao serviço para atendimento médico. As avaliações e entrevistas tinham por objetivo levantar aspectos da personalidade dos pacientes, investigar sua identidade de gênero e sua satisfação com o sexo atribuído, além de investigar a adequação e adesão do paciente ao tratamento. Foram utilizados como instrumentos de avaliação entrevistas semidirigidas, questionário específico e aplicação do teste projetivo *House-Tree-Person* (HTP)^[70], reaplicados, quando necessário uma reavaliação ao longo de seu acompanhamento.

Os pacientes foram acompanhados por períodos variáveis em psicoterapia, nas diversas fases do tratamento, principalmente quando internados, no período pré e pós-tratamento cirúrgico.

3.2 - Critérios de Exclusão

1. Não concordar em participar da pesquisa
2. Analfabetismo funcional
3. Déficit cognitivo
4. Limitações físicas como: afasia e alterações graves de linguagem;

4. Método

4.1 - Instrumentos

Os pacientes foram caracterizados por suas respostas ao questionário Roteiro de Entrevista para Avaliação dos Aspectos Sociais, Sexuais e Profissionais em Pacientes com DDS que contém questões para a caracterização sócio-demográfica-profissional do indivíduo. A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário de qualidade de vida *WHOQOL-Bref* (Anexo A).

4.1.1 - Roteiro de Entrevista

Um roteiro de entrevista foi desenvolvido com base no questionário para avaliação de pacientes com DDS desenvolvido por Ehrhardt e Meyer-Bahlburg^[71]. Esse questionário foi modificado com base na experiência clínica, acumulada ao longo de 28 anos, na assistência aos pacientes com DDS, pela Dra. Marlene Inacio^[72]. O questionário apresentou 192 questões abrangendo os aspectos sociais, profissionais e sexuais abrangendo o período da infância até a idade adulta. Apenas algumas questões deste roteiro, que melhor atendiam a este estudo, foram utilizadas (Apêndice B).

4.1.2 - Questionário de Avaliação de Qualidade de Vida (*WHOQOL-Bref*)

A Organização Mundial da Saúde desenvolveu um questionário denominado *WHOQOL-Bref* para aferir a qualidade de vida de um ser humano, com o apoio de vinte centros de estudos situados em dezoito países. Este questionário foi validado para várias línguas, inclusive o português^[11, 73-75]. O questionário avalia o bem estar físico, mental, psicológico e emocional, além do relacionamento social e familiar e também a saúde, educação e outras circunstâncias da vida. O questionário deve ser aplicado em indivíduos a partir dos 18 anos.

O *WHOQOL-Bref* é composto por 26 questões duas de caráter geral sobre qualidade de vida e saúde e, 24 questões ou facetas divididas em quatro domínios cujas características estão apresentadas a seguir.

- 1- **Domínio Físico** - percepção do indivíduo sobre sua condição física. As atividades da vida geralmente se referem aos cuidados básicos de higiene pessoal e tarefas de auto-cuidado (banhar-se, arrumar-se, locomover-se), associado com tarefas mais complexas que são desempenhadas no dia-a-dia (administração das finanças e medicamentos, utilização do telefone, compras necessárias, preparação da refeição, uso de transporte e desempenho básico na arrumação de casa). Este domínio compreende as questões: dor e desconforto; energia e fadiga; sono e repouso; atividades da vida cotidiana; dependência de medicação ou de tratamentos e, capacidade de trabalho^[74].
- 2- **Domínio Psicológico** – percepção do indivíduo sobre sua condição afetiva e cognitiva. Ou seja, representa o grau de sua satisfação com a vida. Engloba a avaliação de aspectos emocionais como humor e sentimentos envolvidos tanto na situação da doença como na condição da qualidade de vida. É composto pelas questões: sentimentos positivos; pensar, aprender, memória e concentração; autoestima; imagem corporal e aparência; sentimentos negativos e, espiritualidade/religião/crenças pessoais^[74].
- 3- **Domínio Relações Sociais** – percepção do indivíduo sobre os relacionamentos sociais e os papéis sociais adotados na vida. Ou ainda, são dimensões do bem-estar do indivíduo que considera a maneira como ele interage com as pessoas do seu meio social, de como essas pessoas reagem a ele, e ainda, quais os tipos de relações que ele estabeleceu com as instituições sociais. Engloba as questões: relações pessoais; suporte (apoio) social e, atividade sexual^[74].

4- Domínio Meio Ambiente – percepção do indivíduo sobre os aspectos diversos relacionados ao ambiente onde vive, levando em conta a infraestrutura desse ambiente. Contém as questões: segurança física e proteção; ambiente no lar; recursos financeiros; cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade; oportunidades de adquirir novas informações e habilidades; participação em, e oportunidades de recreação/lazer; ambiente físico: (poluição/ruído/trânsito/clima) e transporte ^[74] (Tabela 2).

O *WHOQOL-Bref* é um instrumento autoadministrável e derivado do *WHOQOL-100* o qual apresenta quatro questões para avaliar cada faceta; na versão abreviada, cada faceta é avaliada a partir de uma única questão. Para projeção dos resultados obtidos pelo *WHOQOL-Bref* para o equivalente do *WHOQOL-100* os resultados do *WHOQOL-Bref* foram transformados da seguinte forma: o primeiro passo é estabelecer o valor de cada alternativa escolhida nas questões. Todas as questões, com exceção de três (Q3, Q4 e Q26), são respondidas em direção positiva, ou seja, quanto maior o número escolhido para a resposta, maior será o seu valor. Assim, estabelece-se que: (1=1), (2=2), (3=3), (4=4) e (5=5). As questões Q3, Q4 e Q26 foram formuladas na direção negativa, logo sua pontuação é invertida: (1=5), (2=4), (3=3), (4=2) e (5=1). O resultado final dos domínios do *WHOQOL-Bref* é obtido calculando-se a média dos valores de cada domínio. A média é multiplicada pelo número 4, uma vez que o instrumento de origem contém quatro questões para cada faceta. Em seguida, os resultados são transformados em escores de 0 a 100, em operações específicas utilizado o programa estatístico SPSS, conforme sua síntese estatística. Esse instrumento não possui um resultado global, os resultados de cada domínio são analisados separadamente (Apêndice C).

Para a comparação dos resultados obtidos com o *WHOQOL-Bref* em pacientes com DDS, utilizamos os escores normativos para o *WHOQOL-Bref* da população geral brasileira, obtidos a partir da população geral de Porto Alegre (n=703), uma cidade do sul do Brasil, com 97% da população que vive em áreas urbanas. Embora a pontuação geral de qualidade de vida não tenha sido informada nesse estudo, a pontuação mais alta foi obtida no domínio social, e este foi utilizado como parâmetro da qualidade de vida (sexo masculino= $73,5 \pm 18,4$; feminino = $71,9 \pm 19,7$)^[76]. Os homens apresentaram valores mais elevados em quase todos os domínios, quando comparados ao valores obtidos pelas mulheres^[76].

4.2 - Aplicação dos Questionários

As questões para a caracterização sócio-demográfica-profissional do indivíduo que interessavam ao nosso estudo, foram levantadas no banco de dados da psicologia, do Ambulatório de Endocrinologia do HCFMUSP.

O questionário *WHOQOL-Bref* foi aplicado no ambulatório de Endocrinologia do HCFMUSP, por ocasião das consultas em uma sala. O questionário foi preenchido individualmente pelo paciente, após a leitura e assinatura do Termo Consentimento Pós-Informado. Em alguns casos, quando solicitado pelo paciente, o questionário foi aplicado pela pesquisadora.

4.3 - Análise Estatística

Os resultados foram descritos em média e desvio padrão (DP) e percentagem, e os programas SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA) e *SigmaStat* versão 3.5 (*Systat Software Inc., San Jose, CA, EUA*) para *Windows* foram

utilizados para a análise de dados. A média da pontuação das questões gerais e de cada domínio do questionário, bem como as demais variáveis numéricas foram comparadas pelo teste *t-Student* não pareado entre os grupos, de acordo com o sexo cromossômico, sexo social final, mudança de sexo social e exposição a níveis normais ou reduzidos de testosterona na vida intrauterina.

Para estimar a influência de cada domínio e de cada questão sobre a pontuação da qualidade de vida geral foram utilizadas regressão linear uni- e multivariada considerando o escore geral (Q1) como variável dependente. Para construir o modelo multivariado, foram selecionadas apenas as variáveis independentes com significância estatística na análise univariada. A variável independente, desempenho sexual (Q21), foi classificada em: inadequado (escores 1-2) ou adequado (3-5) para fins estatísticos. Para avaliar a correlação entre variáveis numéricas foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. A significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$.

5. Resultados

5.1 – Caracterização do Sujeito

Os 144 pacientes foram classificados de acordo com o diagnóstico etiológico (Tabela 3). O sexo social final dos pacientes com DDS 46,XX foram feminino n=49 e masculino n=7, enquanto que entre os pacientes com DDS 46,XY, foram feminino n=54 e masculino n=34. O tempo médio de acompanhamento desses pacientes em nosso hospital foi de $21,4 \pm 11,6$ anos (variando de 1 a 51 anos) para os pacientes 46,XX e $9,0 \pm 7,6$ anos para os pacientes 46,XY (variando de 1 a 31 anos).

No momento da aplicação do questionário *WHOQOL-Bref*, a idade cronológica dos pacientes com DDS 46,XX foi de $31,6 \pm 9,6$ anos, variando de 18 a 58 anos e, para os pacientes com DDS 46,XY foi de $37,5 \pm 11,3$ anos (variando de 18 a 59 anos). O período de apoio psicológico para os pacientes com DDS com sexo social feminino foi de $6,2 \pm 6,1$ anos, variando de 1 a 23 anos, e para os pacientes com sexo social masculino foi de $9,9 \pm 7,0$ anos, variando de 1 a 25 anos.

O início do tratamento foi identificado pela idade em que o paciente iniciou seu acompanhamento em nosso hospital da seguinte maneira: infância, adolescência e vida adulta. Classificamos as fases do desenvolvimento em precoce=infância, tardio=adolescência e muito tardio=vida adulta. Dos pacientes com sexo social feminino 26 (25,2%) o início do tratamento foi precoce, 24 (23,3%) tardio e 53 (51,5%) muito tardio. Nos pacientes com sexo social masculino 2 (4,9%) o início foi precoce, 8 (19,5%) tardio e 31 (75,6%) muito tardio.

Com relação à origem, 94 (65,3%) pacientes eram de origem urbana, 48 (33,3%) de origem rural e 2 (1,4%) não informaram a sua origem.

Quanto ao estado civil, 79 (54,9%) dos pacientes eram solteiros, 50 (34,7%) eram casados, 13 (9,0%) separados e 2 (1,4%) viúvos.

Do total de pacientes pesquisados com relação a categoria profissional que exerciam, 43 (29,9%) exerciam profissões na categoria operacional, 25 (17,4%) autônoma ou informal, 24 (16,7%) técnica, 16 (11,1%) estudante, 14 (9,7%) de nível superior ou proprietário, 8 (5,6%) do lar, 8 (5,6%) declararam outra categoria e 6 (4,2%) categoria administrativa.

Com relação à escolaridade, 73 (50,7%) pacientes tinham nível médio completo, 25 (17,4%) fundamental completo, 13 (9,0%) tinham superior incompleto, 12 (8,3%) superior completo, 10 (6,9%) fundamental incompleto, 10 (6,9%) médio incompleto, 1 (0,7%) analfabeto.

Ao serem perguntados se tinham religião, 141 (97,9%) pacientes declararam que tinham religião, 2 (1,4%) não tinham religião alguma e apenas 1 (0,7%) não respondeu à pergunta. Do total de pacientes que declararam ter religião, 103 (73,0%) pacientes declararam-se católicos, 26 (18,4%) evangélicos, 6 (4,3%) declararam-se kardecistas, 3 (2,1%) declaram pertencer a religiões afro-brasileiras, 1 (0,7%) budista, 1 (0,7%) muçulmana, 1 (0,7%) outra religião. Ainda com relação à religião, dos que declaram professar uma fé, 123 (87,2%) afirmaram que ter uma religião os ajudou a enfrentar melhor as dificuldades que a doença trouxe, 16 (11,3%) afirmaram que ela em nada ajudou e apenas 2 (1,4%) não responderam à essa pergunta.

Com relação ao desempenho sexual, 107 (74,3%) foram classificados como adequado e 37 (25,7%) como inadequado.

Quanto a filhos, 130 (90,3%) não tinham e/ou não podiam ter filhos e 14 (9,7%) eram pais ou mães. Dentre os pacientes que não tinham e/ou não podiam ter filhos, 70 (53,8%) desejavam ter filhos biológicos ou adotivos, 51 (39,2%) não desejavam filhos de nenhum tipo, 6 (4,6%) não responderam e para 3 (2,3%) não foi feita esta pergunta.

Do total de pacientes, 103 (71,5%) declararam ter ao nascimento genitália atípica, 22 (15,3%) genitália feminina, 16 (11,1%) afirmaram não saber como era sua genitália ao nascimento e 3 (2,1%) genitália masculina.

Dentro desta amostra, alguns pacientes foram redesignados sexualmente espontaneamente, ou seja, 17 pacientes (11,8%) foram registrados no sexo feminino e mudaram para o sexo social final masculino, assim como 4 pacientes (2,8%) foram registrados no sexo masculino e mudaram para o sexo social feminino.

5.2 – Qualidade de Vida de Pacientes com DDS 46,XX e 46,XY

A avaliação da qualidade de vida foi obtida através da comparação da pontuação média do questionário obtidos pelos grupos de acordo com o sexo cromossômico, sexo social final, a mudança do sexo social, e exposição a níveis normais ou reduzidos de testosterona na vida pré-natal.

Os escores médios dos pacientes com DDS 46,XX (n=56) e pacientes com DDS 46,XY (n=88) foram semelhantes para as questões gerais e para todos os domínios ($p>0,05$) (Tabela 4).

A comparação da qualidade de vida dos grupos de acordo com o sexo social mostrou que os pacientes com o sexo social masculino (n=41) obtiveram melhores escores no domínio psicológico do que as pacientes com DDS com o sexo social feminino, indicando melhor ajustamento psicológico dos pacientes do sexo social masculino (n=103) ($p=0,006$) (Figura 1). No domínio psicológico, as questões "sentimentos positivos" ($r=0,711$, $p<0,05$), "imagem corporal" ($r=0,715$, $p<0,05$) e "autoestima" ($r=0,746$, $p<0,05$) apresentaram melhor correlação com o escore do domínio psicológico.

Nos pacientes com sexo social feminino os pacientes 46,XX (n=49) tiveram pontuações ligeiramente mais elevadas nas questões gerais e em todos os domínios do que os pacientes 46,XY (n=54), embora não atingindo nível de significância estatística ($p>0,05$) (Tabela 5). Nos pacientes com sexo social masculino não houve diferença significativa nas questões gerais de qualidade de vida e de saúde ou nos escores dos domínios entre os pacientes com DDS 46,XX (n=7) e 46,XY (n=34) (Tabela 5).

Também comparamos a qualidade de vida no grupo com DDS 46,XY com sexo social masculino (n=34) *versus* o sexo social feminino (n=54) (Figura 2). O grupo com sexo social masculino obteve escores mais altos nos quatro domínios com diferenças significativas nos domínios físico, psicológico e meio ambiente ($p<0,05$) (Figura 2). Todas as questões contribuíram igualmente para o escore do domínio físico. A questão com a melhor correlação na pontuação domínio psicológico foi a "autoestima" ($r=0,715$, $p=0,026$) e no domínio meio ambiente foram o "ambiente físico" ($r=0,421$, $p<0,05$) e "cuidados de saúde e assistência social: acessibilidade e qualidade" ($r=0,395$, $p<0,05$).

Para estimar o impacto na qualidade de vida dos pacientes com sexo social final masculino criados no sexo social feminino, foi analisado os escores de qualidade de vida dos pacientes com DDS 46,XX e dos pacientes com DDS 46,XY registrados no sexo social masculino (n=17) comparado com aqueles que foram registrados no sexo social feminino que mudaram para o sexo social masculino (n=24). Ambos os grupos tiveram qualidade de vida semelhante indicando que não houve impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes do sexo masculino criados no sexo social feminino (Tabela 6).

Para avaliar se os níveis normais ou baixos de testosterona na vida pré-natal teriam influência na qualidade de vida, foi comparado a pontuação da qualidade de vida

de pacientes com DDS 46,XY com deficiência de 5α -RD2 (n=16) e pacientes com DDS, devido à defeitos na secreção ou ação da testosterona (n=47). Os grupos apresentaram qualidade de vida semelhante entre si para as questões gerais e nos quatro domínios. Tal resultado indicou que os níveis de testosterona na vida pré-natal não influenciaram a qualidade de vida desses pacientes (Tabela 7).

Para saber se a idade cronológica no início do tratamento influenciou ou não na qualidade de vida geral dos pacientes, correlacionou-se essas duas variáveis. O resultado foi negativa e significativamente associado com o escore da qualidade de vida geral ($r=-0,25$; $p=0,003$), isto é, quanto mais tarde o início do tratamento pior a qualidade de vida.

O desempenho sexual avaliado na questão Q21 foi classificado como adequado e inadequado para efeito de avaliação do impacto do desempenho sexual na qualidade de vida geral. Observamos uma diferença significativa na média da qualidade de vida geral ($75,7\pm 18,3$ vs $66,9\pm 19,6$; $p<0,05$), sendo que os menores escores foram encontrados nos pacientes com desempenho sexual inadequado. Além disso, houve uma correlação positiva e significativa entre a qualidade de vida geral e desempenho sexual ($r=0,2$; $p<0,01$). No entanto, o desempenho sexual explicou apenas 4% da variabilidade da pontuação da qualidade de vida geral ($r^2=0,04$; $p=0,018$), indicando que a qualidade de vida geral foi pouca influenciada por esta variável. Considerando-se cada domínio do *WHOQOL-Bref*, o modelo multivariado revelou que os domínios, físico ($r^2=0,17$; $p<0,001$), psicológico ($r^2=0,30$; $p<0,001$) e meio ambiente ($r^2=0,34$; $p<0,001$) explicaram 36% da variabilidade da pontuação da qualidade de vida geral ($r^2=0,36$; $p<0,001$). Quando analisados cada pergunta de cada domínio individualmente, a análise univariada mostrou que todos, menos a faceta Q4, atingiram níveis estatisticamente significantes (Tabela 8). O modelo multivariado, com base em todas as variáveis

independentes significativas na análise univariada ($p<0,05$), revelou que as facetas Q2 (saúde geral), Q5 (sentimentos positivos), Q6 (espiritualidade, religião e crenças pessoais), Q18 (capacidade de trabalho) e Q23 (ambiente no lar) explicaram 52% da variabilidade da qualidade de vida geral ($r^2=0,52$; $p<0,001$) (Tabela 9). A questão geral de saúde (Q2), os sentimentos positivos (Q5) e espiritualidade, religião e crenças pessoais (Q6) contribuíram cada uma com 18% da variabilidade da pontuação da qualidade de vida geral ($p<0,001$).

6. Discussão

Durante a última década um número crescente de pacientes com DDS com tratamento em seguimento até a idade adulta tem demonstrado insatisfação com o seu sexo social atribuído, comprometendo assim a sua qualidade de vida ^[77-79]. Vários desses pacientes insatisfeitos são portadores de sequelas que resultaram de abordagens psicológicas inadequadas e/ou de apoio da família deficitário e ainda, de complicações cirúrgicas ^[47-49, 51, 52, 60]. Ao longo dos anos, várias estratégias têm sido propostas para orientar a atribuição de sexo social aos recém-nascidos com genitália atípica ^[32, 79]. Uma questão importante para orientar a atribuição de sexo social nos recém-nascidos com genitália atípica é a qualidade de vida desses pacientes na idade adulta. As medidas de qualidade de vida estão sendo cada vez mais utilizadas para determinar o impacto de intervenções médicas no ajuste e bem-estar psicossocial^[51, 60]. No entanto, houve apenas um pequeno número de publicações sobre qualidade de vida em pacientes com DDS na literatura médica em comparação com outras áreas da saúde, demonstrando assim, um menor interesse dos grupos de pesquisa em levantar a questão da qualidade de vida desta população^[77, 80, 81].

A avaliação de qualidade de vida vem ganhando força e importância na literatura médica, não só os aspectos relativos à doença estão sendo valorizados, mas a perspectiva do paciente em relação à sua vida^[10]. A utilização de questionários para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com doenças crônicas, malignas ou não, pode ser um importante recurso para a qualificação dos serviços de atendimento, repercutindo tanto na otimização de custos com a saúde, quanto na satisfação dos pacientes.

Estudar a qualidade de vida dos pacientes com DDS é um dado altamente relevante para orientar e reafirmar a importância da atribuição de sexo social nos recém-nascidos com genitália atípica.

Uma revisão dos trabalhos abrangendo a qualidade de vida em pacientes com HAC, incluindo pacientes dos países em desenvolvimento, foi publicada em 2012 [82]. As principais causas de uma menor qualidade de vida nesses pacientes inclui a doença crônica em si, trauma pelos procedimentos diagnósticos, sofrimento psicológico, procedimentos cirúrgicos, disforia de gênero, alta ansiedade sobre o contato e parceria sexual e imagem corporal prejudicada [44, 47-50, 52-55]. Esta revisão mostrou uma qualidade de vida heterogênea, variando de normal ao sério comprometimento de pacientes com DDS, mesmo em países desenvolvidos. Isto indica que os tratamentos médicos, cirúrgicos e psicológicos de pacientes com HAC devem ser realizados por equipes especializadas.

Foi realizado uma revisão sistemática e mais abrangente, incluindo os pacientes com DDS 46,XY, levantando artigos que avaliaram a qualidade de vida destes pacientes tanto pelo método qualitativo quanto quantitativo (Anexo B) [83]. Em resumo, a avaliação de trabalhos sobre qualidade de vida de pacientes com DDS avaliados, em países em desenvolvimento e desenvolvidos, por instrumentos qualitativos e quantitativos, revelou um grande espectro na qualidade de vida, variando a qualidade de vida de muito pobre à semelhante ou até melhor do que a da população normal. Além disso, grande parte da insatisfação dos pacientes foi devido ao manejo inadequado, e não ao seu sexo ou condição de saúde. Uma melhor compreensão da sua condição e a possibilidade de falar sobre isso com a família e os prestadores de serviços médicos, poderiam levar à melhoria da satisfação desses pacientes com relação ao tratamento. Esta avaliação indica que uma equipe multidisciplinar especializada foi necessária para cuidar desses pacientes, desde o diagnóstico e ao longo de suas vidas, melhorando a educação e orientação dos pacientes e de seus pais sobre a sua condição.

No presente estudo, a qualidade de vida foi avaliada utilizando-se o *WHOQOL-Bref* em uma grande coorte de pacientes com DDS 46,XX e 46,XY com prévias avaliações clínicas, hormonais e genéticas, bem como defeitos moleculares definidos subjacente em seus diagnósticos etiológicos. Estes pacientes foram acompanhados no mesmo centro terciário de referência por uma equipe multidisciplinar [84]. Na análise de todo o grupo de acordo com o cariótipo, incluindo doentes com uma linhagem Y no grupo 46,XY, os escores médios no *WHOQOL-Bref* dos pacientes com DDS 46,XX foram similares às dos pacientes com DDS 46,XY, revelando boa qualidade de vida em ambos os grupos. Não foram encontrados estudos que apontem a comparação de qualidade de vida dos pacientes com DDS por cariótipo. No entanto, pode-se inferir que o cariótipo não interferiu na qualidade de vida desses pacientes.

A qualidade de vida avaliada de acordo com o sexo social final, mostrou que os pacientes com sexo social masculino 46,XX e 46,XY tiveram melhor pontuação no domínio psicológico do que pacientes com sexo social feminino. Esses fatos sugerem que os homens podem levar suas vidas diárias e enfrentar desafios de uma forma mais positiva do que as mulheres. Levando-se em conta também o tempo de suporte psicológico que, para o sexo social masculino foi maior em nosso estudo, promovendo melhor bem-estar pessoal e ajustamento emocional.

Os nossos pacientes com DDS apresentaram níveis semelhantes para o sexo masculino quando comparado com a população geral brasileira e maior para o sexo feminino^[76], indicando que os nossos pacientes alcançaram escores de qualidade de vida comparáveis à população geral brasileira.

Também foi comparado a qualidade de vida dos pacientes do grupo DDS 46,XX com sexo social feminino com o grupo DDS 46,XY com sexo social feminino.

As pacientes do grupo 46,XX tiveram melhores escores na qualidade de vida do que as do 46,XY, mas sem diferença significativa.

A qualidade de vida dos pacientes com DDS 46,XY criados no sexo masculino foi comparada a qualidade de vida dos pacientes criados no sexo feminino, mas que mudaram para o sexo social masculino, para saber se, o período no qual viveram como mulheres prejudicou sua qualidade de vida. A qualidade de vida tanto em questões gerais quanto nos quatro domínios foi similar em ambos os grupos, o que sugere que o impacto de viver no sexo social feminino até a idade pós-puberal não comprometeu a qualidade de vida na fase adulta. O apoio psicológico a longo prazo e a satisfação com todo o tratamento, inclusive com a atribuição do sexo masculino podem ter contribuído para resgatar o impacto vivido por esses pacientes nos períodos de inadequação social. Este resultado vai de encontro a outro estudo que apontou que os pacientes que mudaram espontaneamente para o sexo social masculino na puberdade, mostraram boa adaptação em seu novo papel de gênero e boa adequação social [85].

Entre os pacientes com DDS 46,XY, os do sexo social masculino apresentaram melhor qualidade de vida que os do sexo social feminino nos domínios físico, psicológico e meio ambiente. Os principais aspectos que resultaram em melhor qualidade de vida para os indivíduos do sexo masculino foram “autoestima”, “ambiente físico e acessibilidade”, “cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade”. A melhor qualidade de vida no sexo social masculino, foi a provável consequência de maior oportunidade para atividades de entretenimento, maior tempo e adesão ao apoio psicoterapêutico pelos pacientes masculinos de nossa coorte, além de maior autoestima.

Destacamos a autoestima entre os aspectos que contribuíram para a maior qualidade de vida dos pacientes 46,XY com sexo social masculino. A autoestima foi definida como a importância que cada um faz de si próprio, uma avaliação afetiva do

seu valor, do seu apreço ^[86]. E, ainda, a maneira como o indivíduo se sente e pensa em relação a si mesmo e, sobre o seu próprio valor e competência, refletindo de maneira direta em uma atitude positiva ou negativa em relação a si mesmo^[87]. A autoestima tem sido diretamente associada ao bem-estar do indivíduo e a sua capacidade de regulação emocional. Em um estudo sobre autoestima e gênero, Harter (1999, *apud* Sbicigo^[87]), afirmou que as adolescentes apresentaram menores índices de autoestima do que os adolescentes. Elas apresentaram mais conflitos durante o desenvolvimento da autoimagem, pois valorizavam mais o relacionamento interpessoal e, levavam mais em conta a opinião de terceiros ao seu respeito.

Comparamos também a qualidade de vida dos pacientes com DDS 46,XY por defeito na produção e ação da testosterona com os pacientes com deficiência de 5 α -RD2. Ambos os grupos apresentaram qualidade de vida semelhante sugerindo que os níveis normais de testosterona na vida intrauterina não influenciaram a qualidade de vida na fase adulta.

Para analisar o impacto do tratamento tardio de pacientes com DDS comparou-se a qualidade de vida dos pacientes tratados precoce ou tardiamente. Os pacientes tratados precocemente mostraram maior qualidade de vida, o que vai contra a recente sugestão de postergar o tratamento cirúrgico até a idade em que o próprio paciente possa optar pelo sexo social de sua escolha ^[57]. Ou seja, o retardo do tratamento cirúrgico resultou em sofrimento e não adequação social dos pacientes com DDS, comprometendo sua qualidade de vida.

Considerando que os pacientes com DDS apresentam genitália externa atípica, o que poderia influenciar a qualidade da atividade sexual, avaliamos a influência do desempenho sexual na qualidade de vida destes pacientes. Observamos diferença significativa na média da qualidade de vida geral nos pacientes que referiram ter

atividade sexual adequada ou inadequada. Além disso, houve uma correlação positiva e significativa entre a qualidade de vida geral e desempenho sexual, porém essa correlação explicou apenas 4% da variabilidade da pontuação da qualidade de vida geral.

As variáveis que mais influenciaram na pontuação da qualidade de vida geral foram: “saúde geral”, “sentimentos positivos” e “espiritualidade, religião e crenças pessoais”, cada um deles contribuindo com 18% da variabilidade da pontuação da qualidade de vida geral. A maioria dos pacientes afirmou ter religião e, desses pacientes que manifestaram ter uma fé ou espiritualidade, afirmaram que ter uma fé os ajudou a enfrentar melhor as dificuldades que a doença trouxe. A fé foi apontada como um fator associado a maiores índices de felicidade, seja por meio da religiosidade, seja por meio da espiritualidade ^[88]. Pesquisas mostraram ainda que tais indivíduos tendiam a reportar maiores índices de felicidade e satisfação, além de lidarem melhor com eventos adversos que ocorreram ao longo da vida ^[89, 90]. O envolvimento religioso habitualmente está associado à melhor saúde mental, aferido por indicadores de bem-estar psicológico, tais como satisfação com a vida, afeto positivo, moral mais elevado e felicidade^[90]. Nós presumimos que a associação de satisfação pessoal com o tratamento psicológico e médico, a autoaceitação da condição de DDS, apoiados por sentimentos positivos e pela religião contribuíram para uma boa qualidade de vida destes pacientes.

Esta grande coorte de pacientes adultos com DDS seguida por uma equipe multidisciplinar em um único centro terciário, teve boa qualidade de vida na idade adulta. Ressaltamos que, o tratamento tardio comprometeu a qualidade de vida dos pacientes com DSD, ao passo que o desempenho sexual teve pouca influência na qualidade de vida geral.

7. Conclusões

Nesta grande coorte de pacientes adultos com DDS, seguida por uma equipe multidisciplinar em um único centro terciário permitiu concluir que estes pacientes apresentam uma adequada qualidade de vida.

Situações associadas a melhor qualidade de vida:

1. Sexo social masculino
2. Tratamento precoce
3. Desempenho sexual adequado
4. Autoestima alta
5. Pacientes seguidores de uma religião

Situações associadas a pior qualidade de vida:

1. Sexo social feminino
2. Tratamento tardio
3. Desempenho sexual inadequado
4. Autoestima baixa
5. Pacientes sem religião

8. Tabelas

Tabela 1: Sumário de estudos quantitativos de qualidade de vida em pacientes com DDS

Referência	Origem	n	Diagnóstico	Instrumentos usados para avaliar Qualidade de Vida	Principais Resultados
Kuhnle & Bullinger ^a , 1995 and 1997	Alemanha	45	HAC devido a 21OH (SW=20; SV=17; NC=8)	PGWB	Não houve diferença significativa na qualidade de vida geral entre pacientes com DDS e controle saudável
Jaaskeläinen <i>et al</i> , 2000 ^a	Finlândia	32	HAC devido a 21OH - Mulheres (SW=11; SV=5); Homens (SW=7; SV=9)	RAN-36 – Item Health Survey	A qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com HAC foi melhor que a do grupo referencia
Johannsen <i>et al</i> , 2006 ^b	Dinamarca	70	21OH (SW n=21; SV n=6; NC n=6);46,XY mulheres virilizadas (n=16), CAIS n=11, DG n=3	QOL-AGHDA	Mulheres com HAC apresentaram qualidade de vida empobrecida se comparada com outros pacientes com DDS
Frisén <i>et al</i> , 2009 ^b	Suécia	62	HAC devido a 21OH (SW n=27; SV n=28; NC n=7)	PGWB	Não foi encontrada diferença entre a qualidade de vida de pacientes e controles
Nermoen <i>et al</i> , 2010 ^a	Noruega	47	HAC devido a 21OH (SW n=20, SV n=27)	SF-36 e QOLS	Pacientes com HAC apresentaram a condição de saúde e habilidade para trabalho debilitado
Reisch <i>et al</i> , 2011 ^a	Alemanha	45	HAC devido a 21OH (clássica n=35, NC=10)	SF-36	Pacientes com HAC mostrou leve comprometimento na qualidade de vida, considerando que mulheres com insuficiência adrenal primária tiveram qualidade de vida pior
Fagerholm <i>et al</i> , 2012 ^a	Alemanha	24	HAC devido a 21OH (n=16), CAIS (n=3) e PAIS (n=5)	LSS 15D	Escore qualidade de vida e qualidade de vida relacionada à saúde foram semelhantes nos pacientes de ambos os grupos
Han <i>et al</i> , 2013 ^a	Reino Unido	101	HAC devido a 21OH (clássica n=75; NC n=26)	SF-36	O resultado da qualidade de vida não está relacionado ao genótipo (severidade das mutações) ou fenótipo (clássica ou não clássica). A qualidade de vida prejudicada pode estar em parte, relacionada ao tipo de tratamento de glucocorticóide ou reflete o mau controle da desordem dos pacientes
Amaral <i>et al</i> , 2014 ^{a[84]}	Brasil	144	HAC devido a 21OH (n=53), 11OH (n=3) e DDS 46,XY (n=88)	WHOQOL-Bref	Pacientes com DDS acompanhados por equipe multiprofissional de um único centro de atendimento terciário, apresentaram boa qualidade de vida; tratamento tardio prejudicou a qualidade de vida, o desempenho sexual teve pouco influência sobre a qualidade de vida

a: Estudo transversal; b: Estudo Case-controle; HAC: hiperplasia adrenal congênita; 21OH: deficiência da 21 hidroxilase; CAIS: Síndrome de insensibilidade androgênica completa; DG: Disgenesia gonadal; PAIS: Síndrome de insensibilidade androgênica parcial; SW: Forma perdedora de sal; SV: Forma virilização simples; NC: Forma não clássica

Tabela 2: Facetas que compõe os domínios do *WHOQOL-Bref*

Domínio 1 – Domínio Físico

- Q3- Dor e desconforto
- Q4- Dependência de medicação ou de tratamentos
- Q10- Energia e fadiga
- Q15- Mobilidade
- Q16- Sono e repouso
- Q17- Atividades da vida cotidiana
- Q18- Capacidade de trabalho

Domínio 2 – Domínio Psicológico

- Q5- Sentimentos positivos
- Q6- Espiritualidade/religião/crenças pessoais
- Q7- Pensar, aprender, memória e concentração
- Q11- Imagem corporal e aparência
- Q19- Autoestima
- Q26- Sentimentos negativos

Domínio 3 – Relações Sociais

- Q20- Relações pessoais
- Q21- Atividade sexual
- Q22- Suporte (apoio) social

Domínio 4 – Meio Ambiente

- Q8- Segurança física e proteção
- Q9- Ambiente físico: (poluição/ruído/trânsito/clima)
- Q12- Recursos financeiros
- Q13- Oportunidades de adquirir novas informações e habilidades
- Q14- Participação em, e oportunidades de recreação/lazer
- Q23- Ambiente no lar
- Q24- Cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade
- Q25- Transporte

Fonte: The WHOQOL Group 1998^[11]

Tabela 3: Pacientes com DDS agrupados por diagnóstico etiológico

Diagnóstico Etiológico	46,XX n=56		46,XY+45,X/46,XY n=88	
	F	M	F	M
Hiperplasia Adrenal Congênita				
21- deficiência hidroxilase	46	7		
11- deficiência hidroxilase	3			
Defeito na Produção de Testosterona				
Hipoplasia das células de Leydig			5	
Disgenesia gonadal parcial			6	7
Disgenesia gonadal completa			5	
Disgenesia gonadal com a linhagem 45,X			2	5
Deficiência da 17 α -hidroxilase			5	
Deficiência da 17 β -HSD3			6	4
Deficiência da 3 β -HSD3				1
Defeito na Produção de diidrotestosterona				
Deficiência da 5 α -redutase 2			6	10
Síndrome de Insensibilidade Androgênica				
Forma completa (CAIS)			10	
Forma parcial (PAIS)			9	7

CAIS: Síndrome de insensibilidade androgênica completa; PAIS: Síndrome de insensibilidade androgênica parcial

Tabela 4: Qualidade de vida de pacientes com DDS de acordo com o cariótipo

<i>WHOQOL-Bref</i>	46,XX (n=56)	46,XY+ 45,X/46,XY (n=88)	<i>p</i>
Questões Gerais			
Qualidade de vida	77,6±18,9*	70,7±18,6	0,451
Saúde	70,5±21,9	65,0±26,1	0,054
Domínios			
Físico	67,1±17,9	67,5±16,5	0,378
Psicológico	67,1±18,9	65,3±16,9	0,133
Relações Sociais	65,7±21,9	66,9±17,6	0,168
Meio Ambiente	61,0±12,0	60,3±13,3	0,716

* média ± DP

Tabela 5 - Qualidade de vida de pacientes com DDS 46,XX e 46,XY com sexo social feminino e masculino

<i>WHOQOL-Bref</i>	Sexo Social Feminino			Sexo Social Masculino		
	46,XX (n=49)	46,XY (n=54)	<i>p</i>	46,XX (n=7)	46,XY (n=34)	<i>p</i>
Questões Gerais						
Qualidade de Vida	77,0±18,9*	71,3±19,7	0,909	82,1±18,9	69,8±17,2	0,422
Saúde	69,4±22,4	64,3±27,3	0,073	78,6±17,2	66,2±24,5	0,197
Domínios						
Físico	67,2±17,8	65,2±17,9	0,941	66,3±20,8	71,1±13,5	0,205
Psicológico	66,3±19,2	62,9±19,1	0,828	72,6±16,8	69,2±12,0	0,300
Relações Sociais	65,6±21,7	63,1±17,2	0,181	66,7±29,9	73,0±16,7	0,514
Meio Ambiente	60,2±12,0	59,1±14,6	0,252	66,5±11,6	62,2±10,7	0,636

* média± DP

Tabela 6 - Qualidade de vida de pacientes com DDS 46,XY registrados no sexo social masculino em comparação com a daqueles registrados no sexo social feminino que mudaram para o sexo social masculino

<i>WHOQOL-Bref</i>	Sexo social Masculino (n=17)	Sexo social Fem ➡ Masc (n=24)	<i>p</i>
Questões Gerais			
Qualidade de vida	73,5±18,7*	71,9±18,5	0,360
Saúde	66,2±27,9	70,8±21,7	0,221
Domínios			
Físico	67,6±14,9	72,2±14,6	0,794
Psicológico	67,9±13,1	71,2±12,7	0,676
Relações Sociais	68,6±21,1	74,3±15,7	0,254
Meio Ambiente	62,7±10,1	63,1±11,5	0,449

* média ± DP; FEM ➡ MASC: registrados no sexo social feminino que mudaram para o sexo social masculino

Tabela 7 - Qualidade de vida de pacientes com DDS 46,XY com deficiência da 5 α RD2 e pacientes com DDS devido a defeitos na secreção ou ação da testosterona na vida intrauterina

<i>WHOQOL-Bref</i>	Deficiência da 5 α -RD2 (n=16)	Defeito na Secreção ou Ação da Testo (n=47)	<i>p</i>
Questões Gerais			
Qualidade de vida	70,2 $\pm$ 18,5*	65,6 $\pm$ 17,9	0,407
Saúde	64,4 $\pm$ 26,9	60,9 $\pm$ 24,1	0,335
Domínios			
Físico	64,4 $\pm$ 18,4	70,5 $\pm$ 12,7	0,161
Psicológico	64,9 $\pm$ 18,1	68,2 $\pm$ 12,9	0,237
Relações Sociais	64,3 $\pm$ 19,5	65,1 $\pm$ 14,9	0,434
Meio Ambiente	61,3 $\pm$ 13,6	60,2 $\pm$ 10,9	0,414

* média $\pm$ DP

Tabela 8: Análise de regressão univariada linear em 144 pacientes com DDS para detectar as variáveis preditivas do escore de qualidade de vida geral

Questões	Domínios e Facetas	r ²	p
Q1	Qualidade de vida geral	Variável Dependente	
Q2	Saúde Geral	0,186	<0,001
	Domínios		
	1. Físico	0,190	<0,001
Q3	Dor e desconforto	0,064	0,002
Q4	Dependência de medicação ou tratamentos	0,002	0,595
Q10	Energia e fadiga	0,123	<0,001
Q15	Mobilidade	0,194	<0,001
Q16	Sono e repouso	0,121	<0,001
Q17	Atividades de vida cotidiana	0,130	<0,001
Q18	Capacidade de trabalho	0,054	0,005
	2. Psicológico	0,260	<0,001
Q5	Sentimentos positivos	0,185	<0,001
Q6	Espiritualidade/religião/crenças pessoais	0,187	<0,001
Q7	Pensar, aprender, memória e concentração	0,090	<0,001
Q11	Imagem corporal e aparência	0,114	<0,001
Q19	autoestima	0,151	<0,001
Q26	Sentimentos negativos	0,066	<0,001
	3. Relações sociais	0,095	<0,001
Q20	Relações pessoais	0,085	<0,001
Q21	Atividade sexual	0,038	0,018
Q22	Suporte (apoio) social	0,044	0,01
	4. Meio ambiente	0,247	<0,001
Q8	Segurança física e proteção	0,085	<0,001
Q9	Ambiente Físico	0,029	0,04
Q12	Recursos Financeiros	0,118	<0,001
Q13	Oportunidades para adquirir novas informações e habilidades	0,023	0,065
Q14	Participação em, e oportunidades de Recreação/lazer	0,057	0,004
Q23	Ambiente no lar	0,106	<0,001
Q24	Cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade	0,040	0,016
Q25	Transporte	0,084	<0,001

Tabela 9 - Análise de regressão multivariada, realizada nas variáveis independentes significativas na análise univariada, indicando as variáveis preditivas de pontuação da qualidade de vida geral em 144 pacientes com DDS

Questões	r²	<i>p</i>
Q2 (questão geral de saúde)	0,186	<0,001
Q5 (sentimentos positivos)	0,185	<0,001
Q6 (espiritualidade/religião/crenças pessoais)	0,187	<0,001
Q18 (capacidade de trabalho)	0,054	0,005
Q23 (ambiente no lar)	0,106	<0,001
Total	0,523	<0,001

9. Figuras

Figura 1- Qualidade de Vida em pacientes com DDS 46,XX e 46,XY com sexo social masculino ou feminino (média/DP)

Figura 2: Qualidade de vida em pacientes com DDS 46,XY com sexo social feminino em comparação com o sexo masculino (média±DP)

10. Anexos

Anexo A – WHOQOL-Bref

WHOQOL - ABREVIADO

Versão em Português

PROGRAMA DE SAÚDE MENTAL ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE GENEVRA

Coordenação do GRUPO WHOQOL no Brasil

Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck
Professor Adjunto
Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre – RS - Brasil

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número que lhe parece a melhor resposta

		muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito (a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro (a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para o seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover<	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo(a)?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas duas últimas semanas.

		nunca	algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Anexo B – Artigo de Revisão

Clinical Endocrinology (2015) 82, 159–164

doi: 10.1111/cen.12561

REQUESTED REVIEW

Quality of life of patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development

Rita Cassia Amaral¹, Marlene Inacio¹, Vinicius N. Brito, Tania A. S. S. Bachega, Sorahia Domenice, Ivo J. P. Arnhold, Guiomar Madureira, Larissa Gomes, Elaine M. F. Costa and Berenice B. Mendonca

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

Summary

Disorders of sex development (DSD) result from abnormalities in the complex process of sex determination and differentiation. An important consideration to guide the assignment of social sex in newborns with ambiguous genitalia is the quality of life (QoL) of these patients in adulthood. The rarity of most DSD conditions makes it difficult to conduct a long-term follow-up of affected patients through adulthood. This review of papers on the QoL of DSD patients evaluated in developing and developed countries by qualitative and quantitative instruments revealed a large spectrum of QoL, ranging from very poor to similar to, or even better than, the normal population. A more adequate QoL was found in patients from tertiary centres, indicating that the medical care of DSD patients should be multidisciplinary and carried out by specialized teams.

(Received 25 March 2014; returned for revision 30 April 2014; finally revised 2 July 2014; accepted 16 July 2014)

Introduction

Disorders of sex development (DSD) result from abnormalities in the complex process of sex determination and differentiation. Over the last decade, an increasing number of DSD patients followed up through adulthood have shown dissatisfaction with their assigned social sex, which compromises their quality of life (QoL).^{1–3}

According to the Quality of Life group of the World Health Organisation, QoL is defined as 'an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value

systems in which they live, and in relation to their goals, expectations, standards and concerns'.⁴

An important consideration to guide the assignment of social sex in newborns with ambiguous genitalia is the QoL of these patients in adulthood. Measurements of QoL are increasingly being used to determine the impact of medical interventions on adjustment and psychosocial well-being.^{5–20} The rarity of most DSD conditions makes it difficult to conduct a long-term follow-up of affected patients through adulthood. There are few articles assessing the QoL of patients with DSD (Table 1).

Our aim was to review the available data on QoL in adult DSD patients from developed and developing countries measured by both quantitative and qualitative methods.

Material and methods

We searched the PubMed database using the terms 'quality of life', 'QoL', 'intersex', 'DSD' and 'CAH', 'Long-term follow-up' and 'DSD patients' and found 17 papers in the literature published between 1997 and 2013.^{5–20} Among these papers, 7 used qualitative and 10 used quantitative methods (scored questionnaires) to evaluate the QoL in DSD patients.

Qualitative evaluation of QoL of DSD patients

Several studies evaluated the long-term follow-up of DSD patients and estimated the quality of sex life or QoL in general through interviews or personal questionnaires.^{9,14–19}

In one study, only 10 adult 46,XY patients with noncharacterized DSD diagnoses were evaluated with the use of a nonscored questionnaire pertaining to intersexuality. All of these patients lived independently from their parents, and their family relationship was generally good. The patients were considered healthy and physically active, and three were completely satisfied with their relationships, six were satisfied, and only one was dissatisfied, while three considered their lives to be restricted by intersexuality.¹⁶

Migeon *et al.* (2002) reviewed 39 adult 46,XY DSD patients who had genital ambiguity as infants or children. Long-term medical and surgical outcome and psychosexual development

Correspondence: Berenice B. Mendonca, Hospital das Clínicas, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular, Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar 155 PAMB, 2 andar Bloco 6, 05403-900, São Paulo – Brazil. Tel.: 55-1126617512; Fax: 55-1126617519; E-mails: beremen@usp.br; rita.amaral.ra@gmail.com

¹Both authors contributed equally for this paper.

Table 1. Summary of quantitative studies on QoL of patients with DSD

Reference	Origin	n	Diagnoses	Instruments used to assess QoL	Main findings
Kuhnle & Bullinger*, 1995 and 1997	Germany	45	CAH due to 21OHD (SW n = 20; SV n = 17; NC n = 8)	PGWB	No significant difference in the overall QoL between DSD patients and healthy controls
Jaaskeläinen et al., 2000*	Finland	32	CAH due to 21OHD - Females (SW n = 11; SV n = 5); Males (SW n = 7; SV n = 9)	RAN-36 - Item Health Survey	Health-related quality of life of CAH patients is better than that of the reference group
Johannsen et al., 2006†	Denmark	70	21OHD (SW n = 21; SV n = 6; NC n = 6); 46,XY virilized females (n = 16), CAIS (n = 11), GD (n = 3)	QOL-AGHDA	CAH females had a poorer QoL compared to the other DSD patients
Frisén et al., 2009†	Sweden	62	CAH due to 21OHD (SW n = 27; SV n = 28; NC n = 7)	PGWB	No difference was found between the QoL of patients and controls
Nermoen et al., 2010*	Norway	47	CAH due to 21OHD (SW n = 20, SV n = 27)	SF-36 and QOLS	CAH patients have impaired health status and working ability
Reisch et al., 2011*	Germany	45	CAH due to 21OHD (classical n = 35, NC n = 10)	SF-36	CAH patients have mild impairment in QoL whereas women with primary adrenal insufficiency had significantly worse QoL
Fagerholm et al., 2012*	Germany	24	CAH due to 21OHD (n = 16), CAIS (n = 3) and PAIS (n = 5)	LSS 15D	QoL and health-related quality of life scores appeared normal in most of the patients of both groups
Han et al., 2013*	United Kingdom	101	CAH due to 21OHD (classical n = 75; NC n = 26)	SF-36	QoL did not relate to genotype (severity of the mutations) or phenotype (classic or non-classic). Impaired QoL may be, in part, related to the type of glucocorticoid treatment or reflect the patients' poor disorder control
Amaral et al., 2014*	Brazil	144	CAH due to 21OHD (n = 53), 11OHD (n = 3) and 46,XY DSD (n = 88)	WHOQOL-Bref	DSD patients, who were followed by a multidisciplinary team in a single tertiary centre, presented good QoL; late treatment impaired the QoL, whereas sexual performance had minor influence on QoL

*Cross-sectional study.

†Case control study.

CAH, congenital adrenal hyperplasia; 21OHD, 21 hydroxylase deficiency; CAIS, complete androgen insensitivity syndrome; GD, gonadal dysgenesis; PAIS, partial androgen insensitivity syndrome; SW, salt wasters; SV, simple virilizing; NC, nonclassical.

were assessed by means of a written questionnaire, physical examination and a semi-structured interview. The majority of participants were satisfied with their body image and had a regular sexual relationship with a partner. Men and women did not differ in their satisfaction with their sexual function. The authors concluded that either sex of rearing can lead to a successful long-term outcome for the majority of 46,XY individuals with severe genital ambiguity.¹⁸

Previous studies of 46,XX CAH patients showed negative body image and decreased female identity. CAH women often had concerns related to fear of rejection, which directly affected their self-image and self-esteem.¹⁹ Self-image can also be linked to dissatisfaction with the appearance of the genitals²¹ which causes shame, secrecy and stigma in the presence of a partner.²²

Warne et al. (2005) found that most of the 50 DSD patients studied had positive psychosocial and psychosexual outcomes, although some problems were reported with sexual activity, such as less satisfaction with their genitals, problems with penetration, pain during sex and difficulty in achieving orgasm.¹⁷

Nordenskjöld et al. (2008) studied 62 CAH women, 27 of whom had salt-wasting (SW) CAH.²³ These patients completed a semi-structured questionnaire (120 questions) concerning social life, fertility, sexuality, surgery and the function of the clitoris and vagina, as well as satisfaction with the results of treatment and how they had experienced health care as children. This long-term follow-up study showed that many aspects of QoL were affected by CAH, such as sexual debut, fertility, partnership and sexual relationships. In addition, the overall quality of adult life in women with CAH was affected by the severity of the mutation and by the overall procedure.¹⁹

The impact of CAH due to 21-hydroxylase deficiency on health-related QoL was evaluated in a small group of adult North American women with the use of a nonscored questionnaire.⁹ These women (7 with SW CAH and one with the simple virilising (SV) form) reported that their health condition was not the only aspect to be taken into account regarding their treatment, also mentioning emotional and social aspects. Being informed by health professionals about the disorder was identified as a positive factor in having good QoL.⁹

Kohler *et al.* (2012) performed a multicentre German study using a condition-specific questionnaire to analyse the satisfaction with sex life of 57 patients with 46,XY DSD. Dissatisfaction with surgical result and overall sex life were substantial in all 46, XY DSD patients. The authors concluded that medical care should be improved for these patients.¹⁴

Schober *et al.* (2012) reviewed the literature between 1974 and 2012 on the outcome of 46,XY and 46,XX DSD subjects after surgery, focusing on anatomical and sexual function. This study reviewed quality of sex life, the qualitative aspects of sexuality, medical and psychosocial risk factors, and sex-corrective surgery outcomes. Overall, studies indicated that the quality of sex life of 46,XY and 46,XX DSD patients was impaired, particularly regarding sexual function and sexual satisfaction. Individuals with 46,XX DSD had global sexual dysfunction, low intercourse frequency, asexuality, avoidance, anorgasmia and penetration difficulty. 46,XY DSD patients also experienced dissatisfaction with sexual function and genital appearance.¹⁵

Quantitative evaluation of QoL of DSD patients

Papers evaluating the QoL in DSD patients using structured questionnaires mainly applied the SF-36 Health Survey test,^{6,10,11} the Psychological General Well-Being questionnaire (PGWB),⁵ the Quality of Life Assessment of GH Deficiency in Adults (QoL-AGHDA) score^{7,20} and the Quality of Life Scale (QOLS).¹⁰ The Life Situation Survey (LSS),¹² RAND36-Item Health Survey (RAND-36),¹³ the 15D instrument¹² and WHOQOL-Bref were also used in some studies (Amaral *et al.*, submitted).

The SF-36 Health Survey is a questionnaire geared towards the patient's perception of his/her health status.²⁴

The PGWB is a 22-item health-related quality of life questionnaire in which patients perform a self-perceived evaluation of their psychological well-being.²⁵

The QoL-AGHDA (<http://www.imperialendo.co.uk/AGHDA.pdf>) is a tool developed to analyse the QoL in patients with a specific disorder (hypopituitarism).²⁶

The QOLS is a 16-item health-related quality of life questionnaire adapted for use in chronic illness groups.²⁷

The LSS is a 20-item Likert-type rating scale designed to measure perceived life quality. The items were derived from several QoL indicators and are especially relevant to persons with chronic illnesses and permanent disabilities.²⁸

The RAND-36 is comprised of 36 items that assess eight health concepts: physical functionality, role limitations caused by physical health problems, role limitations caused by emotional problems, social life, emotional well-being, energy/fatigue, pain and general health perception. The RAND-36 includes the same items as those in the SF-36, but the recommended scoring algorithm is somewhat different.²⁹

The 15D instrument is also based on health status and consists of 15 dimensions: breathing, mental function, speech, vision, mobility, usual activity, vitality, hearing, eating, elimination, sleeping, distress, discomfort, symptoms, depression and sexual activity.³⁰

Therefore, the SF-36, RAND-36, 15D instrument and PGWB are questionnaires based on health status, and the effect of several symptoms on QoL. QOLS and LSS assess the QoL in populations with chronic illnesses and the QoL-AGHDA is a particular instrument for patients with GH deficiency.

The WHOQOL-Bref, a shorter questionnaire derived from the WHOQOL-100, is a self-administered instrument which consists of 26 questions, two on general QoL and health facets and 24 divided into four domains: physical, psychological, social relationships and environment.^{31,32} This concept emphasizes the subjective assessment of QoL, and the questionnaire is validated for the Portuguese language.³³ WHOQOL-Bref is based on the WHO's definition of QoL, that is, the perception that subjects have of their physical, emotional and social well-being, and it can be applied to the general population and to nonhealthy populations.

Most of the studies on the QoL of DSD patients have focused on CAH due to 21-hydroxylase deficiency and have particular emphasis on how patients coped with genital malformations and surgery, as well as lifelong medication.^{5,6,8,10,11,13,19}

The data of 45 German adult CAH women were compared with those of 46 healthy age-matched controls. These patients were treated in the same children's university hospital, and they were invited to complete the questionnaire in adulthood, covering their physical state, psychological well-being, social relationships and functional capacity. The overall QoL did not differ significantly, but CAH patients were more often single (47.8% vs 66.7%), and fewer of them had children (22.2% vs 38.6%) compared with the controls. Significant impairments were found with regard to body image and attitude towards sexuality.^{8,20}

Jaaskelainen *et al.* (2000) performed a cross-sectional study to estimate the long-term outcome of 32 Finnish patients (16 women) with classical CAH due to 21-hydroxylase deficiency recruited from 5 university and 16 central hospitals in Finland using diagnosis registers from 1980 to 1995. The QoL was evaluated by the RAND-36 questionnaire. The results of the test of both sexes were presented together and surprisingly, the patients felt that their health-related QoL was better than that of the general Finnish population. However, considering the small number of patients in this study, the QoL evaluation results must be interpreted with caution.¹³

Johannsen *et al.* (2006) assessed the QoL of 70 Danish women with DSD (46, XX and 46, XY) and compared with 70 matched controls. The group consisted of patients treated during childhood at the University Hospital of Copenhagen from 1953 to 2003. Among the 46,XX patients, 37 had CAH and 33 had CYP21A2 mutations (21 were salt wasters, 6 were simple virilising, 6 were late onset, 3 had StAR mutations and one had a CYP17 mutation) and three had mutations in the POR gene. Among the 46,XY females, 11 had complete androgen insensitivity (CAIS) and 18 were 46,XY virilised females. These patients were evaluated through a QoL-AGHDA questionnaire, quality of life and mental-distress and SCL-90-R, on which higher scores indicate worse QoL. The QoL-AGDA was significantly impaired in the DSD patients compared with controls. The authors concluded that exposure to many diagnostic procedures, as well

as the psychosocial consequences of DSD *per se*, compromised the QoL of DSD patients.⁷

Another study including 62 Swedish women with CAH aged 18–63 year was conducted in Sweden for a long-term follow-up study. The study was part of a multicentre study in Stockholm and Gothenburg to evaluate adult women with CAH.^{5,23} The patients were either recruited by their physician or informed by an advertisement in the journal of the Swedish Medical Association or by the National CAH patient organization. The patients were analysed according to the CYP21A2 genotype and compared with age-matched controls. The PGWB was used to characterize psychosexual and psychosocial parameters. PGWB total score did not differ between the patients and controls. The domain 'perceived general health' was the only one to differ between the patient group with the null genotype and the control group. Therefore, the impact of the disorder was not correlated with the degree of enzymatic deficiency, indicating that other factors, such as coping strategies, were important for psychosocial adaptation.⁵

A Norwegian study focused on the effects of life-long corticosteroid therapy on subjective psychological health status, working ability and fertility of unselected subjects searched by electronic diagnosis registries at all of the university hospitals in Norway. Identified patients were invited to participate in the study and 72 CAH patients (47 women) filled out the SF-36 and QOLS questionnaires. CAH patients were found to have impaired working ability and health status, mainly for general health and vitality perception, indicating a need for improvement of the medical treatment and general care of this group of patients.¹⁰

A cross-sectional study in Germany evaluated the influence of glucocorticoid replacement on health-related QoL by comparing patients with CAH to patients with primary adrenal insufficiency from German reference cohorts. The CAH group consisted of 45 females (classical form $n = 35$ and nonclassical form $n = 10$) from two tertiary care centres, which completed three validated self-assessment questionnaires: the SF-36, Giessen Subjective Complaints List (GSB-24) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). CAH patients had impaired health-related QoL on three of five GSB-24 scores, whereas the SF-36 and HADS scores did not differ from controls. Primary adrenal insufficiency patients showed impairment in more dimensions of the applied tests, suggesting relevant modulating factors on health-related quality of life rather than hormone replacement therapy itself.¹¹

Fagerholm *et al.* (2012), evaluated the QoL of 24 DSD German women who had undergone surgical correction of genitalia in childhood using the LSS and 15D questionnaires.²⁸ Two groups were analysed: a CAH group (16 patients with CAH – 12 SV, 3 SW and 1 with virilization owing to a maternal virilizing tumour) and a group of 8 androgenic insensitivity syndrome (AIS) patients (3 CAIS and 5 PAIS) with a mean age of 23.7 years.³⁰ The LSS questionnaire showed good general QoL in most of the patients of both groups. The 15D showed that the CAH and AIS groups had similar scores for QoL. However, five patients had poorer scores due to stressful memories caused by

late surgical correction, the treatment itself or current poor sexual function.¹²

In a cohort recruited from the UK Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE), a cross-sectional study using the SF-36 was performed in 161 adult CAH patients (101 women, 75 with classical and 26 with nonclassical forms, and 50 men, 47 with classical and three with nonclassical forms). The results of both sexes were presented together. QoL did not correlate to phenotype (classical and nonclassical forms) or genotype (mutations' severity). Increased adiposity, insulin resistance and the type of glucocorticoid therapy were associated with impaired QoL in adults with CAH. These results support the concept that impaired QoL is acquired and can, in part, reflect patients' poor disorder control.⁶

A review of QoL in patients with CAH, including patients from developing countries, was published in 2012.³⁴ QoL in female patients with CAH in developing countries could also be impaired by additional challenges such as poverty, illiteracy, lack of accessible medical care and cultural issues. The main causes of impaired QoL in these patients included chronic illness, trauma from distressing diagnostic procedures, psychological distress, surgical procedures, gender dysphoria, high anxiety about sexual contact and partnerships and impaired body image.^{5–8,10–13,20} This review showed heterogeneous QoL, ranging from normal to severely compromised in DSD patients, even in developed countries, indicating that the medical, surgical and psychological treatments of CAH patients should be performed by specialized teams.

We evaluated a large cohort of Brazilian adult DSD patients, which was followed by a multidisciplinary team in a single tertiary centre (Amaral *et al.*, submitted). This large cohort allowed comparative studies between female social sex and male social sex DSD patients, data not previously described in the literature. WHOQOL-Bref was the chosen questionnaire applied in adult DSD patients (56 patients with 46,XX DSD – 49 with female social sex and 7 with male social sex as well as 88 patients with 46,XY DSD – 54 with female social sex and 34 with male social sex). Our cohort of adult DSD patients had good QoL in adulthood; both 46,XX and 46,XY DSD patients had similar scores on the WHOQOL-Bref. However, male social sex 46,XX and 46,XY DSD patients had better scores on the psychological domain than female social sex DSD patients; the issue that most improved the psychological domain score was positive feelings. Unexpectedly, the quality of sexual activity, evaluated in the social domain, did not contribute to a better QoL score, suggesting that it was not crucial to improve QoL in either sex. In addition, late treatment compromised the QoL of DSD patients, whereas sexual performance had a minor influence on QoL (Amaral *et al.*, submitted).

In conclusion, a review of papers on QoL of DSD patients evaluated in developing and developed countries by qualitative and quantitative instruments revealed a wide spectrum of QoL, ranging from very poor to similar or even better, QoL than that of the normal population. In addition, much of patients' dissatisfaction is due to inadequate management and not to assigned sex or condition. Better understanding of their condition and the

possibility to discuss it with family and medical providers leads to improved satisfaction with treatment. This review indicates that a skilled multidisciplinary team is necessary to take care of these patients at diagnosis and during their lives, improving the education of patients and parents on their condition.

The integration of several groups with expertise in DSD management around the world is essential to help patients to achieve a better QoL.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Financial disclosure

This work was partially supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (305743/2011-2 to B.B.M. and 307922/2013-8 to I.J.P.A.).

References

- Hughes, I.A. & Deeb, A. (2006) Androgen resistance. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, **20**, 577–598.
- Hughes, I.A., Nihoul-Fekete, C., Thomas, B. *et al.* (2007) Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, **21**, 351–365.
- MacGillivray, M.H. & Mazur, T. (2005) Intersex. *Advances in Pediatrics*, **52**, 295–319.
- The WHOQOL Group. (1995) The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from The World Health Organization. *Social Science & Medicine*, **41**, 1403–1409.
- Frisen, L., Nordenstrom, A., Falhammar, H. *et al.* (2009) Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **94**, 3432–3439.
- Han, T.S., Krone, N., Willis, D.S. *et al.* (2013) Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaH-ASE). *European Journal of Endocrinology*, **168**, 887–893.
- Johannsen, T.H., Ripa, C.P.L., Mortensen, E.L. *et al.* (2006) Quality of life in 70 women with disorders of sex development. *European Journal of Endocrinology*, **155**, 877–885.
- Kuhnle, U. & Bullinger, M. (1997) Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatric Surgery International*, **12**, 511–515.
- Malouf, M.A., Inman, A.G., Carr, A.G. *et al.* (2010) Health-related quality of life, mental health and psychotherapeutic considerations for women diagnosed with a disorder of sexual development: congenital adrenal hyperplasia. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, **2010**, 253465.
- Nermoen, L., Husebye, E.S., Svartberg, J. *et al.* (2010) Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. *European Journal of Endocrinology*, **163**, 453–459.
- Reisch, N., Hahner, S., Bleicken, B. *et al.* (2011) Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, **74**, 166–173.
- Fagerholm, R., Mattila, A.K., Roine, R.P. *et al.* (2012) Mental health and quality of life after feminizing genitoplasty. *Journal of Pediatric Surgery*, **47**, 747–751.
- Jaaskeläinen, J. & Voutilainen, R. (2000) Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatrica*, **89**, 183–187.
- Köhler, B., Kleinemeier, E., Lux, A. *et al.* (2012) Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German Clinical Evaluation Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **97**, 577–588.
- Schober, J., Nordenström, A., Hoebeke, P. *et al.* (2012) Disorders of sex development: summaries of long-term outcome studies. *Journal of Pediatric Urology*, **8**, 617–624.
- Schober, J.M. (1999) Quality-of-life studies in patients with ambiguous genitalia. *World Journal of Urology*, **17**, 249–252.
- Warne, G., Grover, S., Hutson, J. *et al.* (2005) A long-term outcome study of intersex conditions. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **18**, 555–567.
- Migeon, C.J., Wisniewski, A.B., Gearhart, J.P. *et al.* (2002) Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46, XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Pediatrics*, **110**, e31.
- Nordenskjöld, A., Holmdahl, G., Frisen, L. *et al.* (2008) Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **93**, 380–386.
- Kuhnle, U., Bullinger, M. & Schwarz, H.P. (1995) The quality of life in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia: a comprehensive study of the impact of genital malformations and chronic disease on female patients life. *European Journal of Pediatrics*, **154**, 708–716.
- Wisniewski, A.B., Migeon, C.J., Malouf, M.A. *et al.* (2004) Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Urology*, **171**, 2497–2501.
- Liao, L.M. (2003) Learning to assist women born with atypical genitalia: journey through ignorance, taboo and dilemma. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, **21**, 229–238.
- Falhammar, H., Filipsson, H., Holmdahl, G. *et al.* (2007) Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 110–116.
- Ware, J.E. & Sherbourne, C.D. (1992) The MOS 36-item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. *Medical Care*, **30**, 473–483.
- Grossi, E., Groth, N., Mosconi, P. *et al.* (2006) Development and validation of the short version of the Psychological General Well-Being Index (PGWB-S). *Health and Quality of Life Outcomes*, **4**, 1–8.
- Ribeiro-Oliveira, A. Jr, Mol, S.S., Twiss, J. *et al.* (2010) The Brazilian version of the Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA): four-stage translation and validation. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, **54**, 833–841.
- Burckhardt, C.S. & Anderson, K.L. (2003) The Quality of Life Scale (QOLS): reliability, Validity, and Utilization. *Health and Quality of Life Outcome*, **1**, 1–7.
- Chubon, R.A. (1987) Development of a quality-of-life rating scale for use in health-care evaluation. *Evaluation and the Health Professions*, **10**, 186–200.

164 R. Cassia Amaral et al.

- 29 Hays, R.D., Sherbourne, C.D. & Mazel, R.M. (1993) The rand 36-item health survey 1.0. *Health Economics*, 2, 217–227.
- 30 Sintonen, H. (2001) The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Annals of Medicine*, 33, 328–336.
- 31 The WHOQOL Group. (1998) Development of the World Health Organization WHOQOL-Bref: quality of life assessment. *Psychological Medicine*, 28, 551–558.
- 32 The WHOQOL Group. (1998) The World Health organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Social Science and Medicine*, 46, 1569–1585.
- 33 Fleck, M.P.A., Louzada, S., Xavier, M. et al. (2000) Aplicação e versão em português do instrumento Whoqol-bref. *Revista de Saúde Pública*, 34, 178–183.
- 34 Zainuddin, A.A., Grover, S.R., Shamsuddin, K. et al. (2013) Research on quality of life in female patients with congenital adrenal hyperplasia and issues in developing nations. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 26, 296–304.

Anexo C – Artigo Original

Clinical Endocrinology (2015) 82, 274–279

doi: 10.1111/cen.12572

ORIGINAL ARTICLE

Quality of life in a large cohort of adult Brazilian patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development from a single tertiary centre

Rita Cassia Amaral*, Marlene Inacio*, Vinicius N. Brito*, Tania A. S. S. Bachega*, Ari A. Oliveira Jr*, Sorahia Domenice*, Francisco T. Denest, Maria Helena Sircili†, Ivo J. P. Arnhold*, Guiomar Madureira*, Larissa Gomes*, Elaine M. F. Costa* and Berenice B. Mendonca*‡

*Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, Disciplina de Endocrinologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, †Disciplina de Urologia, Departamento de Cirurgia Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, and ‡Centre of Studies of Cellular and Molecular Therapy (NETCEM USP), São Paulo, Brazil

Summary

Objective Few studies have focused on the quality of life (QoL) of patients with disorders of sex development (DSD). Our aim was to evaluate QoL in DSD patients with defined diagnoses followed until adulthood in a single tertiary centre.

Patients and Methods Adult patients with DSD (56 patients with 46,XX DSD – 49 with female social sex and 7 with male social sex as well as 88 patients with 46,XY DSD – 54 with female social sex and 34 with male social sex).

Measurements QoL using WHOQOL-Bref questionnaire.

Results Both patients with 46,XX DSD and patients with 46,XY DSD had similar QoL scores on the WHOQOL-Bref, comparable to the scores of the Brazilian general population. The chronological age at the start of treatment was negatively and significantly associated with general QoL score. Patients with male social sex DSD had better scores on the psychological domain than patients with female social sex DSD, as found in the Brazilian general population. In addition, among the 46,XY DSD group, the male social sex patients had better QoL compared with the female social sex patients. There was a positive and significant correlation between sexual performance and general QoL, although it explained only 4% of the variability of the general QoL score. The most influencing variables were general health, positive feelings and spirituality, religion and personal beliefs, each of them contributing with 18% of the variability of the general QoL score.

Conclusion Our large cohort of adult patients with DSD, which was followed by a multidisciplinary team in a single

tertiary centre, had good QoL in adulthood; in addition, late treatment compromised the QoL of patients with DSD, whereas sexual performance has little influence on QoL.

(Received 26 November 2013; returned for revision 2 July 2014; finally revised 21 July 2014; accepted 22 July 2014)

Introduction

The term 'disorder of sex development' (DSD) was established in the international consensus achieved in 2005 in Chicago, IL, USA, to define congenital diseases in which the development of chromosomal, gonadal or anatomical sex is atypical.¹ DSD has an estimated incidence of 1 in 2500 births and results from abnormalities in the complex process of sex determination and differentiation.² The rarity of most DSD conditions often makes it difficult to conduct a long-term follow-up of affected patients until adulthood. In the literature, there have been few articles assessing the QoL of patients with DSD.^{3–10}

Quality of life (QoL), according to the Quality of Life Group of the World Health Organisation, is defined as 'an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns'.¹¹ This concept emphasizes the subjective assessment of QoL and the perceptions that patients have of their physical, emotional and social well-being.¹¹ The World Health Organisation has developed a questionnaire called the WHOQOL-100 and a shorter questionnaire, the WHOQOL-Bref, which is a self-administered instrument that is easy to understand and on which the patient's answers refer to the previous 2 weeks. It was validated for the Portuguese language.^{12,13} The test should be applied in individuals from the age of 18 years old, and it assesses the physical, mental, psychological, emotional and social aspects of life. The abbreviated version (WHOQOL-Bref)

Correspondence: Berenice B. Mendonca, Hospital das Clínicas, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar 155 PAMB, 2 andar Bloco 6, 05403-900 São Paulo, Brazil. Tel: 55-1126617512; Fax: 55-1126617519; E-mails: beremen@usp.br; rita.amaral.ra@gmail.com

regression were performed using the general score (Q1) as dependent variable. To construct the multivariate model, only the significant independent variables at univariate analysis were selected. The independent variable, sexual performance (Q21), was classified in inadequate (scores 1–2) or adequate (3–5) for statistical purposes, for comparison with general QoL score (Q1). The relationship of chronological age at the start of treatment and general QoL score was estimated by Pearson's correlation coefficient. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

The mean scores on the WHOQOL-Bref of the patients with 46,XX DSD ($n = 56$) and patients with 46,XY DSD ($n = 88$) were similar for the general questions and for all of the domains ($P > 0.05$) (Table 2).

The chronological age at the start of treatment was negatively and significantly associated with general QoL score ($r = -0.25$; $P = 0.003$).

There was a significant mean difference of the general QoL between those patients informing adequate or inadequate sexual performance (75.7 ± 18.3 vs 66.9 ± 19.6 ; $P < 0.05$). In addition,

there was a positive and significant correlation between general QoL and sexual performance ($r = 0.2$; $P < 0.01$). However, sexual performance explained only 4% of the variability of general QoL score ($r^2 = 0.04$; $P = 0.018$), indicating that the general QoL is more influenced by other independent variables. Considering each domain of the WHOQOL-Bref, the multivariate model revealed that physical ($r^2 = 0.17$; $P < 0.001$), psychological ($r^2 = 0.30$; $P < 0.001$) and environment ($r^2 = 0.34$; $P < 0.001$) domains explained 36% of the variability of general QoL score ($r^2 = 0.36$; $P < 0.001$). When we analysed each question from each domain individually, the univariate analysis showed that all but Q4 facet reached significant statistical level (Table S1). The multivariate model, based on all significant independent variables at the univariate analysis ($P < 0.05$), revealed that the Q2 (general health), Q5 (positive feelings), Q6 (spirituality, religion and personal beliefs), Q18 (working capacity) and Q23 (home environment) explained 52% of the variability of general QoL ($r^2 = 0.52$; $P < 0.001$) (Table S2). Health general question (Q2), positive feelings (Q5) and spirituality, religion and personal beliefs (Q6) contributed for 18% of the variability of general QoL score ($P < 0.001$).

We also compared the QoL of patients with DSD by social sex. Male social sex patients ($n = 41$) had better scores on the psychological domain than DSD patients with female social sex, indicating a better psychological adjustment of male social sex patients ($n = 103$) ($P = 0.006$) (Fig. 1). In the psychological domain, the 'positive feelings' ($r = 0.711$, $P < 0.05$), 'body image' ($r = 0.715$, $P < 0.05$) and 'self-esteem' ($r = 0.746$, $P < 0.05$) showed the better correlation with the psychological domain score.

In the female social sex patients, the 46,XX patients ($n = 49$) had slightly higher scores on the general questions and in all of the domains than 46,XY patients ($n = 54$), although not reaching statistical significance ($P > 0.05$) (Table 3). In the male social sex patients, there were no significant differences in the general QoL or health scores or in any of the domain scores between the 46,XX patients ($n = 7$) and 46,XY patients ($n = 34$) (Table 3).

Table 2. QoL of patients with DSD according to their karyotypes

WHOQOL-BREF	46,XX ($n = 56$)	46,XY+45,X/46,XY ($n = 88$)	<i>P</i>
General Questions			
QoL	$77.7 \pm 18.9^*$	70.7 ± 18.6	0.451
Health	70.5 ± 21.9	65.0 ± 26.1	0.054
Domains			
Physical	67.1 ± 17.9	67.5 ± 16.5	0.378
Psychological	67.1 ± 18.9	65.3 ± 16.9	0.133
Social Relationships	65.7 ± 21.9	66.9 ± 17.6	0.168
Environment	61.0 ± 12.0	60.3 ± 13.3	0.716

*mean $\pm$ SD.

Fig. 1 QoL of patients with 46,XX and 46,XY DSD with male or female social sex (mean/SD).

Table 3. QoL of patients with 46,XX DSD and patients with 46,XY DSD with female and male social sex

WHOQOL-BREF	Female social sex			Male social sex		
	46,XX (n = 49)	46,XY (n = 54)	P	46,XX (n = 7)	46,XY (n = 34)	P
General questions						
QoL	77.0 ± 18.9*	71.3 ± 19.7	0.909	82.1 ± 18.9	69.8 ± 17.2	0.422
Health	69.4 ± 22.4	64.3 ± 27.3	0.073	78.6 ± 17.2	66.2 ± 24.5	0.197
Domains						
Physical	67.2 ± 17.8	65.2 ± 17.9	0.941	66.3 ± 20.8	71.1 ± 13.5	0.205
Psychological	66.3 ± 19.2	62.9 ± 19.1	0.828	72.6 ± 16.8	69.2 ± 12.0	0.300
Social relationships	65.6 ± 21.7	63.1 ± 17.2	0.181	66.7 ± 29.9	73.0 ± 16.7	0.514
Environment	60.2 ± 12.0	59.1 ± 14.6	0.252	66.5 ± 11.6	62.2 ± 10.7	0.636

*mean ± SD.

Fig. 2 QoL in 46,XY DSD patients with female social sex in comparison with male social sex (mean/SD).

We also compared QoL in the 46,XY DSD group between final male social sex ($n = 34$) and final female social sex ($n = 54$) (Fig. 2). The male social sex group had higher scores on the four domains with significant differences in the physical, psychological and environment domains ($P < 0.05$) (Fig. 2). All of the facets contributed equally to the physical domain score. The issue with better correlation in the psychological domain score was 'self-esteem' ($r = 0.715$, $P = 0.026$) and in the environment domain were the 'physical environment' ($r = 0.421$, $P < 0.05$) and 'health care and social care: accessibility and quality' ($r = 0.395$, $P < 0.05$).

To estimate the impact of being reared in the female social sex in those adult patients with final male social sex, we analysed the QoL scores of patients with 46,XX DSD and patients with 46,XY DSD registered with male social sex ($n = 17$) compared to those who were registered with female social sex and who changed to male social sex ($n = 24$). Both groups had similar QoL (general QoL 73.5 ± 18.7 vs 71.9 ± 18.5 , $P = 0.360$; general health 66.2 ± 27.9 vs 70.8 ± 21.7 , $P = 0.221$; physical domain 67.6 ± 14.9 vs 72.2 ± 14.6 , $P = 0.794$; psychological domain 67.9 ± 13.1 vs 71.2 ± 12.7 , $P = 0.676$; social relation-

ship domain 68.6 ± 21.1 vs 74.3 ± 15.7 , $P = 0.254$; environment domain 62.7 ± 10.1 vs 63.1 ± 11.5 , $P = 0.449$), indicating that there was no negative impact in adulthood for male patients reared in the female social sex.

To evaluate whether normal or low levels of testosterone in prenatal life have any influence on QoL, we compared the QoL score of patients with 46,XY DSD with 5 α -RD2 deficiency ($n = 16$) and patients with DSD due to testosterone secretion or action defects ($n = 47$). Both groups showed similar QoL for the general questions and on the four domains (general QoL 70.2 ± 18.5 vs 65.6 ± 17.9 , $P = 0.407$; general health 64.4 ± 26.9 vs 60.9 ± 24.1 , $P = 0.335$; physical domain 67.4 ± 18.4 vs 70.5 ± 12.7 , $P = 0.161$; psychological domain 64.9 ± 18.1 vs 68.2 ± 12.9 , $P = 0.237$; social relationship domain 64.3 ± 19.5 vs 65.1 ± 14.9 , $P = 0.434$; environment domain 61.3 ± 13.6 vs 60.2 ± 10.9 , $P = 0.414$).

Discussion

Over the last decade, an increasing number of patients with DSD followed until adulthood have shown dissatisfaction with

Dedictory

We would like to dedicate this review to our main mentors in DSD management, Profs Walter Bloise (Brasil) and Melvin Grumbach, Claude Migeon, Jean Wilson, Walter Miller and Maria New (USA) as a demonstration of their importance in our work.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Financial disclosure

This work was partially supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (301339/2008-9 to B.B.M. and 307922/2013-8 to I.J.P.A.).

References

- Hughes, I.A., Houk, C., Ahmed, S.F., Lee, P.A. (2006) Consensus statement on management of intersex disorders. *Archives of Disease in Childhood*, **91**, 554–563.
- MacLaughlin, D.T. & Donahoe, P.K. (2004) Sex determination and differentiation. *New England Journal of Medicine*, **350**, 367–378.
- Johannsen, T.H. et al. (2006) Quality of life in 70 women with disorders of sex development. *European Journal of Endocrinology*, **155**, 877–885.
- Julka, S. et al. Quality of life and gender role behavior in disorders of sexual differentiation in India. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **2006**, **19**, 879–888.
- Malouf, M.A. et al. Health-related quality of life, mental health and psychotherapeutic considerations for women diagnosed with a disorder of sexual development: congenital adrenal hyperplasia. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, **2010**, **2010**, 253465.
- Schober, J.M. (1999) Quality-of-life studies in patients with ambiguous genitalia. *World Journal of Urology*, **17**, 249–252.
- Jaaskeläinen, J. & Voutilainen, R. (2000) Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatrica*, **89**, 183–187.
- Nordenskjöld, A. et al. (2008) Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **93**, 380–386.
- Kuhnle, U., Bullinger, M. & Schwarz, H.P. (1995) The quality of life in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia: a comprehensive study of the impact of genital malformations and chronic disease on female patients life. *European Journal of Pediatrics*, **154**, 708–716.
- Prisen, L. et al. (2009) Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **94**, 3432–3439.
- The WHOQOL Group. (1995) The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from The World Health Organization. *Social Science & Medicine*, **41**, 1403–1409.
- Fleck, M.P.A. et al. (1999) A aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da saúde (WHOQOL-100). *Rev. Saúde Pública*, **33**, 198–205.
- Fleck, M.P.A. et al. (2000) Aplicação e versão em português do instrumento Whoqol-bref. *Rev. Saúde Pública*, **34**, 178–183.
- Bonicatto, S.C. et al. (2001) Adult outpatients with depression: worse quality of life than in other chronic medical diseases in Argentina. *Social Science & Medicine*, **52**, 911–919.
- Fleck, M.P.A. et al. (2002) Associação entre sintomas depressivos e funcionamento social em cuidados primários à saúde. *Rev. Saúde Pública*, **36**, 431–438.
- Tomasz, W. & Piotr, S. (2003) A trial of objective comparison of quality of life between chronic renal failure patients treated with hemodialysis and renal transplantation. *Annals of Transplantation*, **8**, 47–53.
- Yang, S.C. et al. (2006) Development and psychometric properties of the dialysis module of the WHOQOL-BREF Taiwan version. *Journal of the Formosan Medical Association*, **105**, 299–309.
- Carneiro, R.S. et al. (2007) Qualidade de vida, apoio social e depressão em idosos: relação com habilidades sociais. *Psicol. Reflex. Crit.*, **20**, 229–237.
- Cruz, L.N. et al. (2011) Quality of life in Brazil: normative values for the Whoqol-bref in a southern general population sample. *Quality of Life Research*, **20**, 1123–1129.
- Sircili, M.H. et al. (2006) Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics*, **61**, 209–214.
- Sircili, M.H.P. et al. (2010) Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. *The Journal of urology*, **184**, 1122–1127.
- The WHOQOL Group. (1998) Development of the World Health Organization WHOQOL-Bref: quality of life assessment. *Psychological Medicine*, **28**, 551–558.
- Hughes, I.A. & Deeb, A. (2006) Androgen resistance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **20**, 577–598.
- Hughes, I.A. et al. (2007) Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **21**, 351–365.
- MacGillivray, M.H. & Mazur, T. (2005) Intersex. *Advances in Pediatrics*, **52**, 295–319.
- Han, T.S. et al. (2013) Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). *European Journal of Endocrinology*, **168**, 887–893.
- Nermoen, I. et al. (2010) Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. *European Journal of Endocrinology*, **163**, 453–459.
- Dessens, A.B., Slijper, F.M. & Drop, S.L. (2005) Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Archives of Sexual Behavior*, **34**, 389–397.
- Mazur, T. (2005) Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Archives of Sexual Behavior*, **34**, 411–421.
- Schober, J. et al. (2012) Disorders of sex development: summaries of long-term outcome studies. *Journal of Pediatric Urology*, **8**, 617–624.

Supporting Information

Additional supporting information may be found in the online version of this article at the publisher's web site.

11. Referências Bibliográficas

1. Hunt, S.M. and S.P. McKenna, *Validating the SF-36*. Bmj, 1992. **305**(6854): p. 645; author reply 646.
2. Salgado, P.C.B. and E.A.P. Souza, *Qualidade de vida em epilepsia e percepção de controle de crises*. Arq Neuropsiquiatr, 2001. **59**(3A): p. 537-540.
3. Hopkins, A., *Measures of the quality of life: and the uses to which such measures may be put*, in *Royal College of Physicians of London* 1992, Royal College of Physicians of London: London.
4. Fleck, M.P.A., et al., *A aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da saúde (WHOQOL-100)*. Rev. Saúde Pública, 1999. **33**(2): p. 198-205.
5. Romano, B.W., *Qualidade de vida: teoria e prática*. Rev. SOCESP, 1993. **3**(6 (SUPL a)): p. 6-9.
6. Marques, L.F., *Qualidade de vida, uma aproximação conceitual*. PSICO, 1996. **27**(2): p. 49-62.
7. Barros, N., *Dor e qualidade de vida em pacientes com câncer*. Revista Dor - Pesquisa Clínica e Terapêutica, 2000. **2**(1): p. 24-29.
8. Barros, N., *Qualidade de vida - conceitos e métodos de avaliação*. In Andrade Filho, A. C. de C. *Dor: Diagnóstico e tratamento*. Dor: diagnóstico e tratamento. 2001, São Paulo: Roca. 286.
9. The WHOQOL Group, *The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): position paper from The World Health Organization*. Sco. Sci. Med., 1995. **41**(10): p. 1403-1409.
10. Fleck, M.P.A., et al., *Aplicação e versão em português do instrumento Whoqol-bref*. Rev. Saúde Pública, 2000. **34**(2): p. 178-183.

11. The WHOQOL Group, *Development of the World Health Organization WHOQOL-Bref: quality of life assesment*. Psychol Med, 1998. **28**(3): p. 551-8.
12. Diener, E., et al., *The satisfaction with life scale*. J Pers Assess, 1985. **49**(1): p. 71-5.
13. Malm, U., P.R.A. May, and S.J. Dencker, *Evaluation of the quality of life of the schizophrenic outpatient: a checklist*. Schizophr Bull, 1981. **7**: p. 477-87.
14. Becker, M., R. Diamond, and F. Sainfor, *A new patient focused index for measuring quality of life in persons with severe and persistent mental illness*. Quality of Life Research, 1993. **2**: p. 239-51.
15. Hunt, S.M., et al., *The Nottingham health profile: Subjective health status and medical consultations*. Social Science & Medicine. Part A: Medical Sociology, 1981. **15**(3, Part 1): p. 221-229.
16. Ware, J.E. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection*. Med. Care., 1992. **30**(6): p. 473-83.
17. Bergner, M., et al., *The Sickness Impact Profile: Validation of a Health Status Measure*. Medical Care, 1976. **14**(1): p. 57-67.
18. Kaplan, R.M., C.J. Atkins, and R. Timms, *Validity of a quality of well-being scale as an outcome measure in chronic obstructive pulmonary disease*. Journal of Chronic Diseases, 1984. **37**(2): p. 85-95.
19. Hunt, S.M. and S.P. McKenna, *The QLDS: a scale for the measurement of quality of life in depression*. Health Policy, 1992. **22**: p. 307-19.
20. McKenna, S.P., et al., *The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency*. Quality of Life Research, 1999. **8**: p. 373-83.

21. Bowling, A. and J. Brazier, *Quality of life in social science an medicine*. Soc. Sc. E Med., 1995. **41**(10): p. 1337-8.
22. Pilon, A.F., *Qualidade de vida e formas de relacionamento homem/mundo* Rev. bras. saúde esc., 1992. **2**(3/4): p. 117-25.
23. Lima, S.M.R.R. and J.J.A. Tedesco, *Aspectos emocionais da falência ovariana prematura*. Femina, 2008. **36**(3): p. 165-9.
24. Kran, F. and F.P.M. Ferreira, *Qualidade de vida na cidade de Palmas - TO: uma análise através de indicadores habitacionais e ambientais urbanos*. Ambient. soc., 2006. **9**(2): p. 123-141.
25. Ometto, A.M.H., M.C.O. Furtuoso, and M.V. Silva, *Economia brasileira na década de oitenta e seus reflexos nas condições de vida da população*. Rev. saúde pública., 1995. **29**(5): p. 403-14.
26. Trompenaars, F.J., et al., *Content validity, construct validity, and reliability of the WHOQOL-Bref in a population of Dutch adult psychiatric outpatients* Quality of Life Research, 2005. **14**(1): p. 151-160.
27. Velasco, M., et al., *Semipersonalized psychological evaluation of quality of life of hypertensive patients in a trial with two calcium antagonists: a multicenter Latinamerican study (Lastlhy)*. Arch. venez. farmacol. ter, 2000. **19**(2): p. 129-131.
28. Pinheiro, A.C.F.B. and A.L.F.B.P. Monteiro, *Ciências do ambiente; ecologia, poluição e impacto ambiental* 1992, São Paulo: Makron. 148 p.
29. Wimmer, G.F. and G.O. Figueiredo, *Ação coletiva para qualidade de vida: autonomia, transdisciplinaridade e intersetorialidade*. Ciênc. saúde coletiva., 2006. **11**(1): p. 145-154.

30. Creighton, S.M., *Long-term outcome of feminization surgery: the London experience*. BJU Int, 2004. **93 Suppl 3**: p. 44-6.
31. de Vries, A.L., T.A. Doreleijers, and P.T. Cohen-Kettenis, *Disorders of sex development and gender identity outcome in adolescence and adulthood: understanding gender identity development and its clinical implications*. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2007. **4**(4): p. 343-51.
32. Hughes, I.A., et al., *Consensus statement on management of intersex disorders*. *Arch Dis Child*, 2006. **91**(7): p. 554-63.
33. 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*, 2008. **37**(1): p. 85-99.
34. Meyer-Bahlburg, H.F., et al., *The Recalled Childhood Gender Questionnaire-Revised: a psychometric analysis in a sample of women with congenital adrenal hyperplasia*. *J Sex Res*, 2006. **43**(4): p. 364-7.
35. Migeon, C.J. and A.B. Wisniewski, *Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001. **30**(1): p. 193-206.
36. Migeon, C.J., et al., *46,XY intersex individuals: phenotypic and etiologic classification, knowledge of condition, and satisfaction with knowledge in adulthood*. *Pediatrics*, 2002. **110**(3): p. e32.
37. Nihoul-Fékété and C, *Long-term surgical results and patient satisfaction with male pseudohermaphroditism or true hermaphroditism: a cohort of 63 patients*. *J Urol*, 2006 **175**(5): p. 1878-84.

38. Schober, J.M., *Long-term outcomes of feminizing genitoplasty for intersex.* Pediatric Surgery and Urology: Long-term outcomes. W.B. Saunders Company Limited, London, ed. P.D.E.M. (Ed.). 2000, Philadelphia, Penn: W.B. Saunders.
39. Wisniewski, A.B. and T. Mazur, *46,XY DSD with Female or Ambiguous External Genitalia at Birth due to Androgen Insensitivity Syndrome, 5alpha-Reductase-2 Deficiency, or 17beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency: A Review of Quality of Life Outcomes.* Int J Pediatr Endocrinol, 2009. **2009**: p. 567430.
40. Wisniewski, A.B. and C.J. Migeon, *Long-term perspectives for 46,XY patients affected by complete androgen insensitivity syndrome or congenital micropenis.* Semin Reprod Med, 2002. **20**(3): p. 297-304.
41. Wisniewski, A.B., et al., *Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.* J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2497-501.
42. Wisniewski, A.B., et al., *Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(8): p. 2664-9.
43. Zucker, K.J., et al., *Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia.* Horm Behav, 1996. **30**(4): p. 300-18.
44. Kuhnle, U., M. Bullinger, and H.P. Schwarz, *The quality of life in adult female patients with congenital adrenal hyperplasia: a comprehensive study of the impact of genital malformations and chronic disease on female patients life.* Eur J Pediatrics, 1995. **154**(9): p. 708-16.
45. Schober, J.M., *Quality-of-life studies in patients with ambiguous genitalia.* World J Uol, 1999. **17**: p. 249-52.

46. Schonbucher, V., et al., *Sexual Quality of Life of Individuals with 46,XY Disorders of Sex Development*. J Sex Med, 2010: p. no-no.
47. Frisen, L., et al., *Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3432-9.
48. Han, T.S., et al., *Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE)*. Eur J Endocrinol, 2013. **168**(6): p. 887-93.
49. Johannsen, T.H., et al., *Quality of life in 70 women with disorders of sex development*. European Journal of Endocrinology, 2006. **155**: p. 877-885.
50. Kuhnle, U. and M. Bullinger, *Outcome of congenital adrenal hyperplasia*. Pediatr Surg Int, 1997. **12**(7): p. 511-5.
51. Malouf, M.A., et al., *Health-related quality of life, mental health and psychotherapeutic considerations for women diagnosed with a disorder of sexual development: congenital adrenal hyperplasia*. International Journal of Pediatric Endocrinology, 2010. **2010:253465** p. 11 pages.
52. Nermoen, I., et al., *Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway*. Eur J Endocrinol, 2010. **163**(3): p. 453-9.
53. Reisch, N., et al., *Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **74**(2): p. 166-73.
54. Fagerholm, R., et al., *Mental health and quality of life after feminizing genitoplasty*. J Pediatr Surg, 2012. **47**(4): p. 747-51.

55. Jaaskeläinen, J. and R. Voutilainen, *Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life*. Acta Pædiatrica, 2000. **89**(2): p. 183-187.
56. Köhler, B., et al., *Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German Clinical Evaluation Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(2): p. 577-588.
57. Schober, J., et al., *Disorders of sex development: Summaries of long-term outcome studies*. Journal of Pediatric Urology, 2012. **8**: p. 617-624.
58. Warne, G., et al., *A long-term outcome study of intersex conditions*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005. **18**(6): p. 555-67.
59. Migeon, C.J., et al., *Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome*. Pediatrics, 2002. **110**(3): p. e31.
60. Nordenskjold, A., et al., *Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(2): p. 380-6.
61. Liao, L.M., *Learning to assist women born with atypical genitalia: journey through ignorance, taboo and dilemma*. Journal of Reproductive and Infant Psychology, 2003. **21**(3): p. 229-38.
62. Grossi, E., et al., *Development and validation of the short version of the Psychological General Well-Being Index (PGWB-S)*. Health qual. life outcomes, 2006. **4**(88): p. 1-8.
63. Ribeiro-Oliveira Jr, A., et al., *The brazilian version of the Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA): Four-*

- stage translation and validation. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2010. **54**: p. 833-841.
64. Burckhardt, C.S. and K.L. Anderson, *The Quality of Life Scale (QOLS): Reliability, Validity, and Utilization*. Health and Quality of Life Outcome, 2003. **1** (60): p. 1-7.
 65. Chubon, R.A., *Development of a Quality-of-Life Rating Scale for Use in Health-Care Evaluation*. Eval Health Prof, 1987. **10**(2): p. 186-200.
 66. Hays, R.D., C.D. Sherbourne, and R.M. Mazel, *The rand 36-item health survey 1.0*. Health Econ, 1993. **2**: p. 217-27.
 67. Sintonen, H., *The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications*. Annals of Medicine, 2001. **33**(5): p. 328-336.
 68. Sircili, M.H.P., et al., *Long-Term Surgical Outcome of Masculinizing Genitoplasty in Large Cohort of Patients With Disorders of Sex Development*. The Journal of urology, 2010. **184**(3): p. 1122-1127.
 69. Sircili, M.H.P., et al., *Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia*. Clinics, 2006. **61**(3): p. 209-14.
 70. Buck, J., *The House-Tree-Person (HTP)*. 2003, São Paulo: Vetor.
 71. Ehrhardt, A.A. and H.F.L. Meyer-Bahlburg, *Gender-role assessment schedule-adults (GRAS-A)*, in *Unpublished manuscript, available from the authors*. 1984.
 72. Inacio, M., *Aspectos psicossociais e sexuais de pacientes com distúrbios do desenvolvimento sexual a longo prazo*, in *Programa de Endocrinologia 2010*, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: São Paulo.

73. Fleck, M.P.A., et al., *A aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação de qualidade de vida "WHOQOL-Bref"*. Rev saúde pública, 2000. **34**(2): p. 178-83.
74. Nunes, M.F. and M.C.M. Freire, *Qualidade de vida de cirurgiões-dentistas que atuam em serviço público*. Rev Saúde Pública, 2006. **40**(6): p. 1019-26.
75. The WHOQOL Group, *The world Health organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties*. Soc Sci Med, 1998. **46**(12): p. 1569-85.
76. Cruz, L.N., et al., *Quality of life in Brazil: normative values for the Whoqol-bref in a southern general population sample*. Qual Life Res, 2011. **20**: p. 1123-1129.
77. Hughes, I.A. and A. Deeb, *Androgen resistance*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006. **20**(4): p. 577-98.
78. Hughes, I.A., et al., *Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007. **21**(3): p. 351-65.
79. MacGillivray, M.H. and T. Mazur, *Intersex*. Adv Pediatr, 2005. **52**: p. 295-319.
80. Dessens, A.B., F.M. Slijper, and S.L. Drop, *Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia*. Arch Sex Behav, 2005. **34**(4): p. 389-97.
81. Mazur, T., *Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis*. Arch Sex Behav, 2005. **34**(4): p. 411-21.
82. Zainuddin, A.A., et al., *Research on Quality of Life in Female Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia and Issues in Developing Nations*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2013.

83. Amaral, R.C., et al., *Quality of life of patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development*. Clinical Endocrinology, 2015. **82**(2): p. 159-164.
84. Amaral, R.C., et al., *Quality of life in a large cohort of adult Brazilian patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development from a single tertiary centre*. Clinical Endocrinology, 2015. **82**(2): p. 274-279.
85. Inacio, M., et al., *46,XY DSD due to 17 β -HSD3 Deficiency and 5 α -Reductase Type 2 Deficiency*, in *Hormonal and Genetic Basis of Sexual Differentiation Disorders and Hot Topics in Endocrinology: Proceedings of the 2nd World Conference*, M.I. New and J.L. Simpson, Editors. 2011, Springer New York. p. 9-14.
86. Freire, T. and D. Tavares, *Influência da autoestima, da regulação emocional e do gênero no bem-estar subjetivo e psicológico de adolescentes*. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), 2011. **38**: p. 184-188.
87. Sbicigo, J.B., D.R. Bandeira, and D.D. Dell'Aglío, *Escala de Autoestima de Rosenberg (EAR): validade fatorial e consistência interna*. Psico-USF, 2010. **15**: p. 395-403.
88. Ferraz, R.B., H. Tavares, and M.L. Zilberman, *Felicidade: uma revisão*. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), 2007. **34**: p. 234-242.
89. Myers, D.G. and E. Diener, *Who Is Happy?* Psychological Science, 1995. **6**(1): p. 10-19.
90. Moreira-Almeida, A., F. Lotufo Neto, and H.G. Koenig, *Religiousness and mental health: a review*. Revista Brasileira de Psiquiatria, 2006. **28**: p. 242-250.

12. Apêndices

Apêndice A – Termo de Consentimento Pós-Informado

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

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☒ F ☒
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☒ F ☒
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE **Avaliação da qualidade de vida de pacientes adultos com distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XX e 46,XY em uma larga coorte de um único centro terciário**

2. PESQUISADORA RESPONSÁVEL: Berenice Bilharinho de Mendonça

CARGO/FUNÇÃO: Professora Titular da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia – Departamento de Clínica Médica, área de Endocrinologia, FMUSP.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM 20305

EMAIL: beremenusp@gmail.com

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Médica I - Endocrinologia

ENDEREÇO: R. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – PAMB, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, 2º andar, Bloco 6 – Cerqueira Cesar – CEP 05403-900 – Fone: 11 2661-7512

PESQUISADORA EXECUTANTE: Rita de Cássia do Amaral

CARGO/FUNÇÃO: Psicóloga Pós-Graduada – Nível Doutorado - Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Disciplina de Endocrinologia da Clínica Médica I do HCFMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRP 06/69325

EMAIL: rita.c.amaral@terra.com.br

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Médica I - Endocrinologia

ENDEREÇO: R. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – PAMB, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, 2º andar, Bloco 6 – Cerqueira Cesar – CEP 05403-900 – Fone: 11 2661-7512

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO ☒ X

RISCO MÉDIO ☒

RISCO BAIXO ☒

RISCO MAIOR ☒

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

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

1. Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem por objetivo avaliar o impacto do seu tratamento sobre sua vida. O título da pesquisa é: **“Avaliação da qualidade de vida de pacientes adultos com distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XX e 46,XY em uma larga coorte de um único centro terciário”**.
2. Se você concordar em participar da pesquisa, você deverá responder um questionário sobre qualidade da sua vida geral e outro sobre a qualidade da sua vida sexual. Isto não tomará muito do seu tempo, apenas 15 ou 20 minutos.
3. Sua participação é muito importante e caso você concorde em participar, pode ficar tranquilo em relação a privacidade de suas respostas. Sua identidade somente será do conhecimento da Pesquisadora Responsável, Dr^a Berenice Bilharinho de Mendonça e da Pesquisadora Executante, Psic. Rita de Cássia do Amaral.
4. Não há nenhum risco em sua participação nessa pesquisa.
5. O benefício ao participar desse estudo será colaborar no tratamento de outros pacientes com a mesma doença, ajudando a aprimorar o diagnóstico psicossocial e social em nosso hospital. Além disto, após esta avaliação você vai se conhecer melhor o que vai ajudá-lo a lidar com outros aspectos da vida.
6. Não há procedimentos alternativos nessa pesquisa.
7. Você terá acesso em qualquer etapa do estudo ao profissional responsável pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dr^a Berenice Bilharinho de Mendonça e a pesquisadora executante é a Psic. Rita de Cássia do Amaral, ambas poderão ser encontradas na R. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 – PAMB, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42, 2º andar, Bloco 6 – Cerqueira Cesar – CEP 05403-900 – Fone: 11 2661-7512.
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, 255 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – email: cappesq@hcnet.usp.br
8. 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.
9. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;
10. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

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

11. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo ***“Avaliação da qualidade de vida de pacientes adultos com distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) 46,XX e 46,XY em uma larga coorte de um único centro terciário”***

Eu discuti com a Psic. Rita de Cássia do Amaral sobre a minha decisão em participar nesse estudo. 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

São Paulo, ____/____/____

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável legal pelo estudo

São Paulo, ____/____/____

Apêndice B – Ficha de Identificação do Sujeito

Número do Protocolo: _____

Sexo Social: Masc (☐); Fem (☐)

Idade: _____

Escolaridade: Fundamental (☐); Superior (☐)

Médio (☐) Pós-graduação (☐)

Estado civil: solteiro (☐) casado (☐) separado (☐) viúvo (☐) outros (☐)

Filhos: sim (☐); não (☐); **Se sim,** biológico (☐); adotivo (☐)

Ocupação: _____

Em atividade (☐); **sem atividade e/ou aposentado** (☐)

Religião: (☐) católica (☐) espírita (☐) sem religião

(☐) protestante (☐) outras

Praticante? sim (☐); não (☐)

Tem vida sexual ativa? Sim (☐) não (☐)

Tem parceiro fixo? Sim (☐) não (☐)

Orientação sexual: heterossexual (☐) homossexual (☐) bissexual (☐)

Não tem clareza/indefinido (☐)

Apêndice C – Síntese Estatística para Cálculo do *WHOQOL-Bref*

STEPS FOR CHECKING AND CLEANING DATA AND COMPUTING DOMAIN SCORES FOR THE *WHOQOL-BREF*

(prepared by Alison Harper and Mick Power on behalf of the WHOQOL Group)

Steps	SPSS syntax for carrying out data checking, cleaning and computing total scores
Check all 26 items from assessment have a range of 1-5	RECODE Q1 Q2 Q3 Q4 Q5 Q6 Q7 Q8 Q9 Q10 Q11 Q12 Q13 Q14 Q15 Q16 Q17 Q18 Q19 Q20 Q21 Q22 Q23 Q24 Q25 Q26 (1=1) (2=2) (3=3) (4=4) (5=5) (ELSE=SYSMIS). (This recodes all data outside the range 1-5 to system missing)
Reverse 3 negatively phrased items	RECODE Q3 Q4 Q26 (1=5) (2=4) (3=3) (4=2) (5=1) (This transforms negatively framed questions to positively framed questions)
Compute domain scores	COMPUTE PHYS= MEAN.6(Q3,Q4,Q10,Q15,Q16,Q17,Q18)*4. COMPUTE PSYCH= MEAN.5(Q5,Q6,Q7,Q11,Q19,Q26)*4. COMPUTE SOCIAL=MEAN.2(Q20,Q21,Q22)*4. COMPUTE ENVIR=MEAN.6(Q8,Q9,Q12,Q13,Q14,Q23,Q24,Q25)*4. (These equations calculate the domain scores. All scores are multiplied by 4 so as to be directly comparable with scores derived from the WHOQOL-100. The “.6” in “MEAN.6” specifies that 6 items must be endorsed for the domain score to be calculated.)
Transform scores to 0-100 scale	COMPUTE PHYS=(PHYS-4)*(100/16). COMPUTE PSYCH=(PSYCH-4)*(100/16). COMPUTE SOCIAL=(SOCIAL-4)*(100/16). COMPUTE ENVIR=(ENVIR-4)*(100/16)
Delete cases with > 20% missing data	COUNT TOTAL=Q1 TO Q26 (1 THRU 5) (This command creates a new column “total”. “Total” contains a count of the <i>WHOQOL-BREF</i> items with values 1-5 that have been endorsed by each subject. The “Q1 TO Q26” means that consecutive columns from “Q1”, the first item, to “Q26”, the last item, are included in the count. It therefore assumes that data is entered in the order given in the assessment.) SELECT IF (TOTAL>21). EXECUTE (This second command selects only those cases where “total”, the “total number” of items completed, is greater than or equal to 80%. It deletes the remaining cases from the dataset.)