



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

**RAYANNA BAHIA DE ALMEIDA**

**HÁ ASSOCIAÇÃO ENTRE PSA E ANDROGENIZAÇÃO EM PACIENTES COM  
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA 46, XX?**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Salvador – Bahia**

**2020**

**RAYANNA BAHIA DE ALMEIDA**

**HÁ ASSOCIAÇÃO ENTRE PSA E ANDROGENIZAÇÃO EM PACIENTES COM  
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA 46, XX?**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

**Salvador**

**2020**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

A447 Almeida, Rayanna Bahia de  
Há associação entre PSA e androgenização em pacientes com hiperplasia adrenal congênita46, XX?. /Rayanna Bahia de Almeida. – 2019.  
121f.: 30cm.

Orientador: Prof. Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1. Hiperplasia adrenal congênita. 2. PSA – Antígeno Prostático Específico. 3. Virilização. 4. Androgenização. I. Barroso Júnior, Ubirajara de Oliveira. II. Há associação entre PSA e androgenização em pacientes com hiperplasia adrenal congênita46, XX?.

CDU: 612.015.3

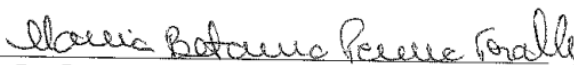
RAYANNA BAHIA DE ALMEIDA

**“HÁ ASSOCIAÇÃO ENTRE PSA E VIRILIZAÇÃO EM PACIENTES COM  
HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA 46, XX?”**

Dissertação apresentada a Escola Bahiana de  
Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial  
para a obtenção do Título de Mestre em Medicina  
e Saúde Humana.

Salvador, 04 de dezembro de 2019.

**BANCA EXAMINADORA**



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Betânia Pereira Toralles  
Doutora em Medicina e Saúde  
Universidade Federal da Bahia



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Luciana Mattos Barros Oliveira  
Doutora em Endocrinologia  
Universidade Federal da Bahia



Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mila Torii Corrêa Leite  
Doutora em Cirurgia e Experimentação  
Universidade Federal de São Paulo

## **INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS**

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

Ambulatório de Genética Especial da Universidade Federal da Bahia (HUPES – UFBA)

Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE – Setor de Triagem Neonatal)

## **EQUIPE DE PESQUISA**

Rayanna Bahia de Almeida, médica cirurgiã pediátrica, mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da EBMSP;

Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior, médico urologista, orientador, professor coordenador-geral do CEDIMI no ADAB/EBMSP e na UFBA;

Robson Augusto Cardoso dos Apóstolos, médico urologista, assistente do Hospital das Clínicas, UFBA;

Leonardo Azevedo, estudante de Medicina do 8º período da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

Dedicamos este trabalho aos pacientes e às suas famílias, que se dispuseram com muita boa vontade a colaborar com a pesquisa científica.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, senhor de todos nós.

Aos meus filhos, João Antônio e Rafael, razão da minha existência e a minha mãe, Anna Bahia, pelo apoio incondicional.

Ao meu marido, Marco Sousa, pelo apoio e suporte nos muitos momentos de ausência.

Ao Prof. Dr. Ubirajara Barroso, pela orientação e parceria, pelas oportunidades, pelos ensinamentos e esclarecimentos.

Aos doutores docentes e assistentes do Ambulatório de Genética Especial Hupes (UFBA): Betânia Toralles, Luciana Barros, Renata Lago, José Antônio Faria Jr., Ana Karina Campinho, Robson Apóstolos; ao estudante de Medicina, Leonardo Azevedo, aos residentes da Genética, Samuel Ulisses C. N. Nascimento e Nelma Glaucia S. Meira.

Aos doutores e assistentes do Ambulatório do Setor de Triagem Neonatal da APAE Dras. Tatiana Amorim, Renata Arruti e Mônica Lima.

À Sra. Jo, técnica de coleta laboratorial da APAE, pela sua presteza e delicadeza na coleta dos exames.

A Isabel Souza, bioquímica do Laboratório DNA, pela sua presteza, disponibilidade e boa vontade.

Ao professor Valmar Bião, pelo apoio em estatística e cálculos.

Aos meus residentes e ex-residentes, estímulos diários na busca do conhecimento e aos colegas de estrada, pelo apoio, principalmente Nayara Caracas, Juliana Correia e José M. Barros, colegas de plantão.

Aos meus amigos, desde sempre, e aos meus colegas de turma do mestrado, principalmente Aidê Nunes e Adriele Viriato, pela ajuda e solidariedade nesses dois anos de curso.



“É o que pensamos já saber que  
frequentemente nos previne de aprender...”  
(Claude Bernard).

## RESUMO

**Introdução:** a hiperplasia adrenal congênita é uma doença genética caracterizada por defeitos na síntese de cortisol e aumento dos hormônios sexuais, causando puberdade precoce em ambos os sexos e virilização em pacientes do sexo feminino, 46, XX. As glândulas femininas parauretrais de Skene foram relatadas como tecido análogo ao tecido prostático. Um estudo recente demonstrou uma associação entre o PSA (antígeno prostático específico) e a presença de tecido prostático na ressonância magnética de pacientes do sexo feminino com hiperplasia adrenal congênita (HAC 46, XX) (1). Uma vez que o crescimento tecidual prostático está associado a produção de andrógenos, o PSA poderia ser marcador de androgenização em pacientes HAC 46, XX. **Objetivos:** descrever o nível de PSA em pacientes 46, XX e testar a hipótese de que seu nível mais alto está associado a variáveis relacionadas à androgenização e à gravidade da doença. **Métodos:** estudo de corte transversal que avaliou 66 pacientes, sem limite de idade, com diagnóstico de HAC 46, XX. Foram obtidas dosagens de PSA sérico junto com outras coletas de exames laboratoriais (testosterona, 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxiprogesterona no teste do pezinho e androstenediona) e dados de prontuários como: idade, idade do diagnóstico, formas da doença, classificação de Prader na apresentação, avaliação de idade óssea e presença de complicações clínicas. **Resultados:** a média de idade foi de  $11,45 \pm 10,74$  anos, variando de um mês de vida a 44 anos. Quarenta e três pacientes (65%) foram diagnosticados no período neonatal, com mediana de 0,08 e média de  $1,47 \pm 2,34$ . O PSA foi detectável em 25% dos casos ( $> 0,01$  ng/ml), com média de  $0,03 \pm 0,09$  ng/ml e depois dos cinco anos de idade. Com relação às formas de hiperplasia adrenal congênita (HAC), 38 casos (57,6%) foram perdedores de sal e 54 (81,8%) classificados como Prader 3 ou 4. Entre os pacientes que possuíam registro de idade óssea (41), todos apresentaram avanço. A maioria (51-77%) seguia o tratamento regularmente. Sessenta e dois pacientes (93%) foram criados como meninas. Houve correlação do PSA com a idade ( $p < 0,001$ ), idade do diagnóstico ( $p = 0,002$ ), testosterona ( $p = 0,001$ ) e androstenediona ( $p = 0,015$ ). Não houve correlação do PSA com formas de HAC, classificação de Prader, tratamento regular, sexo de criação, tipo de cirurgia ou necessidade de internação por complicações clínicas. Ao estratificar o banco por faixas de idade em menores de cinco anos, 5-10 anos, 10-15 anos, 15 a 20 anos e maiores de 20 anos e analisar o subgrupo de maiores de cinco anos em que o PSA foi detectável, houve associação com  $p < 0,05$  para idade do diagnóstico e testosterona. Também não houve correlação das faixas etárias com  $p < 0,05$  para variáveis categóricas. **Conclusões:** o PSA foi detectável em 25% das pacientes com HAC 46, XX e depois dos cinco anos de idade. O nível de PSA aumenta com a idade, idade do diagnóstico, testosterona e androstenediona, com significado estatístico, confirmando dados de literatura, que o nível de PSA indica um maior estado de androgenização.

**Palavras-chaves:** Hiperplasia adrenal congênita. PSA – Antígeno Prostático Específico. Virilização. Androgenização.

## ABSTRACT

**Introduction:** congenital adrenal hyperplasia is a genetic disorder characterized by defects in cortisol synthesis and increased sex hormones, causing precocious puberty in both sexes and virilization in female patients, 46, XX. A recent study demonstrated an association between PSA (Prostatic Specific Antigen) and the presence of prostatic tissue on magnetic resonance imaging of female patients with congenital adrenal hyperplasia (HAC 46, XX) (1). Since prostatic tissue growth is associated with androgen production, PSA could be a marker of virilization in HAC 46, XX. **Objective:** to describe the level of PSA in 46, XX patients and to test the hypothesis that a higher PSA level is associated with variables related to androgenization and disease severity. **Methods:** cross-sectional study evaluating 66 patients without age limit, diagnosed with CAH 46, XX. Serum PSA dosages were obtained, along with other laboratory test samples (testosterone, 17-hydroxyprogesterone, 17 hydroxyprogesterone newborn screening and androstenedione), and medical record data such as age, age at diagnosis, forms, Prader's classification at presentation, bone age assessment; and presence of clinical complications. **Results:** the average age was  $11.45 \pm 10.74$  years, ranging from one month of life to 44 years. Forty-three patients (65%) were diagnosed in the neonatal period, with a median of 0.08 and a mean of  $1.47 \pm 2.34$ . PSA was detectable in 25% of cases ( $> 0.01$  ng / ml), with a mean of  $0.03 \pm 0.09$  ng / ml, after 5 years of age. Thirty-eight cases (57.6%) were of the salt-losing form and 54 (81.8%) were classified as Prader 3 or 4. Among the patients with bone age (41), all had advancement. Most (51-77%) followed the treatment regularly. Sixty-two patients (93%) were raised as girls. There was a correlation between PSA and age ( $p < 0.001$ ), age at diagnosis ( $p = 0.002$ ), testosterone ( $p = 0.001$ ) and androstenedione ( $p = 0.015$ ). There was no correlation between PSA and forms of CAH, Prader's classification, regular treatment, need for hospitalization for clinical complications, rearing sex. Stratifying the database by age groups, under-5, 5-10, 10-15, 15-20, and over 20 years old, and analyzing the subgroup of over-5 years old where PSA was detectable, there was an association with  $p < 0.05$  for age at diagnosis and testosterone. There was no correlation between age groups with  $p < 0.05$  for categorical variables either. **Conclusions:** PSA is detectable in 25% of patients with CAH 46, XX, and after 5 years of age. PSA level increases with age, age at diagnosis, testosterone, and androstenedione, with statistical significance, confirming literature data linking PSA increased a higher androgenization status.

Keywords: Congenital Adrenal Hyperplasia. PSA – Specific Prostatic Antigen. Virilization. Androgenization.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Representação esquemática das zonas da glândula adrenal e seus principais produtos secretórios.....	20
<b>Figura 2</b> – Síntese dos hormônios adrenais. Freire DS. Hirsurtismo e virilização. Medicina Net, 2009. ....	21
<b>Figura 3</b> – Embriologia do desenvolvimento sexual. 5ª semana embrionária de gestação ....	24
<b>Figura 4</b> – Genes envolvidos na determinação gonadal .....	25
<b>Figura 5</b> – Desenvolvimento feminino normal.....	27
<b>Figura 6</b> – Anatomia do clitóris.....	27
<b>Figura 7</b> – Estrutura da próstata humana e de rato. À esquerda, regiões da glândula (central, periférica e transicional), como descrito por Mc Neal. Morfogênese de rede ductal na próstata do rato. Biol. Reprod1986; 34:963: Mc Neal JE. Anatomia da morfogênese da hiperplasia benigna da próstata .....	29
<b>Figura 8</b> – Próstata feminina: história, desenvolvimento e perspectivas morfológicas .....	31
<b>Figura 9</b> – Fisiopatologia da HAC: aula síndromes adrenogenitais .....	34
<b>Figura 10</b> – Classificação de Prader para genitália feminina que sofreu virilização. A escala de Prader reflete o grau de virilização da genitália externa. A genitália interna reflete as mudanças no seio urogenital que podem ser vistas em DDS 46, XX, como hiperplasia adrenal congênita. Allen L. Disorders of sexual development. Fonte: Obstet Gynecol Clin North Am 2009; 36 (1):25-45. ....	36
<b>Figura 11</b> – Classificação de Prader para genitália feminina que sofreu virilização.....	39
<b>Figura 12</b> – Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde.....	40
<b>Figura 13</b> – Genitografia .....	42
<b>Figura 14</b> – Anatomia do seio urogenital: junção de vagina, uretra e saída como canal comum. Confluência alta (esquerda) e confluência baixa (direita). ....	43
<b>Figura 15</b> – Tratamento: abordagem multidisciplinar .....	44
<b>Figura 16</b> – Equilíbrio entre supertratamento e subtratamento no manejo de adultos com HAC. Se um glicocorticoide é administrado em dose fisiológica para prevenir insuficiência adrenal, o hiperandrogenismo persiste. Entretanto, se a dose é aumentada para suprimir o excesso de andrógenos, hipercortisolismo pode ocorrer. SD= Desvio padrão, BP= pressão arterial, GC= glicocorticoide. Jones HW. The saga of untreated congenital adrenal hyperplasia.....	45
<b>Figura 17</b> - Distribuição do PSA (ng/ml) por Idade Cronológica (anos) .....	69
<b>Figura 18</b> - Distribuição do PSA (ng/ml) por Idade do Diagnóstico (anos).....	69
<b>Figura 19</b> - Distribuição do PSA (ng/ml) x testosterona (ng/dl) .....	70
<b>Figura 20</b> - Distribuição do PSA (ng/ml) x Androstenediona (ng/ml).....	70
<b>Figura 21</b> - Distribuição do PSA detectável/ não detectável (ng/ml) por idade (anos).....	73
<b>Figura 22</b> - Distribuição do PSA detectável / não detectável (ng/ml) x idade (anos) .....	73
<b>Figura 23</b> - Distribuição do PSA detectável x formas da doença (0= Virilizante simples, 1= Perdedora de sal e 2= não clássica) .....	75
<b>Figura 24</b> - Distribuição do PSA detectável x não detectável x classificação de Prader: 1, 2, 3, 4 e 5 .....	76

<b>Figura 25</b> - Distribuição do PSA detectável x tratamento regular (0= tratamento regular e 1= tratamento irregular) .....	76
<b>Figura 26</b> - Distribuição do PSA detectável x sexo de criação .....	77
<b>Figura 27</b> - Distribuição do PSA detectável x realização de cirurgia genital (0= feminilizante e 1= masculinizante).....	78
<b>Figura 28</b> - Distribuição do PSA detectável x complicações clínicas (0= internação e 1= sem internação). Pacientes que não internaram tiveram maior PSA. Forma virilizante simples. ...	78
<b>Figura 29</b> - Distribuição da Idade do diagnóstico por faixas etárias > 5 anos .....	80
<b>Figura 30</b> - Distribuição da testosterona por faixas etárias > 5 anos.....	80
<b>Figura 31</b> - Distribuição do PSA (ng/ml) x faixas de idade (anos) .....	81
<b>Figura 32</b> - Distribuição do PSA detectável por faixas de idade. P = 0,81 (quiquadrado) .....	81

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Nomenclatura DDS atual .....	35
<b>Tabela 2</b> – PSA Sérico: Concentração em crianças.....	52
<b>Tabela 3</b> – Média de valores de PSA por idade e gênero, (ng/L).....	52
<b>Tabela 4</b> – Fatores a serem considerados para designação de gênero .....	56
<b>Tabela 5</b> – Recomendações do consenso para designação de gênero .....	57
<b>Tabela 6</b> – Variáveis contínuas: variação, média, mediana, intervalo interquartil (IIQ) e desvio padrão – <b>66 pacientes</b> .....	66
<b>Tabela 7</b> – Distribuição das formas da doença e origem do paciente na amostra .....	66
<b>Tabela 8</b> – Distribuição da classificação de Prader na amostra.....	67
<b>Tabela 9</b> – Realização de cirurgia e de tipo de cirurgia.....	67
<b>Tabela 10</b> – Teste de correlação entre PSA x variáveis contínuas .....	68
<b>Tabela 11</b> - PSA x variáveis categóricas .....	71
<b>Tabela 12</b> - Distribuição das variáveis numéricas x PSA detectável/ não detectável .....	72
<b>Tabela 13</b> - PSA detectável/não detectável x com variáveis categóricas .....	74
<b>Tabela 14</b> - Análise de variáveis contínuas x faixas de idade (Kruskal-Wallis) .....	79
<b>Tabela 15</b> - Variáveis categóricas x faixas de idade > 5 anos (de 5 a 10, de 10 a 15, de 15-20 a maiores de 20 anos): Teste quiquadrado.....	82

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17 – OHP	17 alfa-hidroxiprogesterona
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
CAIS	Insensibilidade androgênica completa
DDS	Distúrbio de diferenciação sexual
DG	Disforia de gênero
DHT	Di-hidrotestosterona
DP	Desvio Padrão
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
GE	Genética especial
GF	Genitoplastia feminilizante
GM	Genitoplastia masculinizante
HAC	Hiperplasia adrenal congênita
HAC PS	Hiperplasia adrenal congênita – forma perdedora de sal
HAC VS	Hiperplasia adrenal congênita – forma virilizante simples
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
IC	Intervalo de confiança
IG	Identidade de gênero
IIQ	Intervalo interquartil
ITU	Infecção do trato urinário
MUP	Mobilização parcial do seio urogenital
MUT	Mobilização total do seio urogenital
PAIS	Insensibilidade androgênica parcial
PNTN	Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde
PSA	Antígeno prostático específico
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STRN	Setor de Triagem Neonatal da APAE
SUG	Seio urogenital
UCM	Uretrocistografia miccional

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	18
<b>2.1</b>	<b>Objetivos Primários</b> .....	18
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	19
<b>3.1</b>	<b>Adrenais</b> .....	19
3.1.1	Anatomia e embriologia .....	19
<b>3.2</b>	<b>Biologia molecular da adrenal</b> .....	20
3.2.1	Síntese dos hormônios adrenocorticais .....	20
3.2.2	Síntese dos glicocorticoides.....	21
3.2.3	Síntese dos esteroides sexuais .....	22
3.2.4	Síntese dos mineralocorticoides .....	22
3.2.5	Secreção adrenomedular .....	22
3.2.6	Metabolismo dos corticoides adrenais.....	23
<b>3.3</b>	<b>Desenvolvimento sexual normal</b> .....	23
3.3.1	Anatomia e embriologia .....	23
3.3.2	O Desenvolvimento masculino normal .....	24
3.3.3	O Desenvolvimento feminino normal .....	26
<b>3.4</b>	<b>Próstata</b> .....	28
3.4.1	Embriologia e anatomia.....	28
3.4.2	Próstata feminina .....	29
<b>3.5</b>	<b>Hiperplasia adrenal congênita</b> .....	32
3.5.1	Diagnóstico da HAC.....	37
3.5.2	Diagnóstico Clínico .....	37
3.5.2.1	<i>Anamnese</i> .....	37
3.5.2.2	<i>Exame físico</i> .....	38
3.5.3	Diagnóstico laboratorial .....	39
3.5.4	Exames complementares .....	41
3.5.5	Tratamento.....	43
3.5.6	Reposição de glicocorticoide e mineralocorticoides .....	44
3.5.7	Tratamento cirúrgico .....	46
3.5.8	Acompanhamento/ seguimento .....	47
3.5.9	Complicações do tratamento .....	48
3.5.10	Complicações da irregularidade / não aderência no tratamento .....	48
3.5.11	Complicações cirúrgicas.....	49
3.5.12	Hiperplasia /adenocarcinoma de próstata .....	49
<b>3.6</b>	<b>PSA</b> .....	51
<b>3.7</b>	<b>Gênero x HAC</b> .....	53
3.7.1	Identidade de gênero e orientação sexual .....	53
3.7.2	Designação de gênero .....	55
3.7.3	Disforia de gênero .....	58
<b>4</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	59



<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	60
5.1	Aspectos éticos .....	62
5.2	Avaliação de riscos e benefícios.....	63
5.3	Hipótese científica .....	64
5.4	Hipótese nula .....	64
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	65
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	83
<b>8</b>	<b>LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO</b> .....	87
<b>9</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	88
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	89
	<b>APÊNDICES</b> .....	97
	<b>ANEXOS</b> .....	106

## 1 INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é considerada um erro inato do metabolismo e engloba um conjunto de síndromes transmitidas de forma autossômica recessiva, que se caracterizam por diferentes deficiências enzimáticas na síntese dos esteroides adrenais. As duas principais enzimas envolvidas, a 21 – hidroxilase e a 11- hidroxilase, comprometem a síntese do cortisol e elevam os níveis de andrógenos circulantes<sup>(1)</sup>. A incidência estimada varia de 1:10000 a 1: 20000 nascidos vivos. O diagnóstico da HAC na triagem neonatal é realizado pela quantificação da 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), seguido de testes confirmatórios no soro <sup>(2)</sup>. Essas alterações causam aumento dos hormônios sexuais masculinos, levando a desequilíbrio hidroeletrólítico, alterações metabólicas, puberdade precoce e virilização na genitália externa dos pacientes do sexo feminino 46, XX<sup>(1,3)</sup>.

As manifestações clínicas na HAC dependem da enzima envolvida e do grau de deficiência enzimática, se total ou parcial <sup>(2,3)</sup>. Estima-se que quanto mais precoce e severa a alteração na cadeia de produção adrenal, causada pela deficiência de 21- hidroxilase (90% dos casos), maior é o grau de virilização. Os graus de virilização variam desde uma clitoromegalia a uma genitália de aparência completamente masculina, de acordo com a escala de Prader. A HAC é considerada um distúrbio da diferenciação sexual (DDS) e a principal causa de virilização da genitália feminina<sup>(1-3)</sup>.

O antígeno prostático específico (PSA) é uma glicoproteína encontrada quase que exclusivamente no tecido prostático e é utilizado como marcador na detecção e no seguimento do câncer de próstata no sexo masculino, desde a década de 1980. Por ser estimulado pelos andrógenos, testosterona e diidrotestosterona (DHT), o PSA tem sido relacionado aos estádios puberais, com correlação positiva entre PSA/testosterona e PSA/estádio puberal <sup>(4)</sup>. Vários estudos descrevem um tecido similar ao prostático nas glândulas para uretrais ou de Skene, presente nas mulheres, estão localizadas parauretrais na mulher e em outros mamíferos e são descritas características histológicas e imuno-histoquímicas, similar ao tecido prostático mesmo nas mulheres que não têm problemas hormonais ou virilizantes <sup>(1,9)</sup>. Um aumento desse tecido pode ser estimulado pela presença de níveis elevados de hormônios androgênicos desde o período antenatal e também no pós-natal, mesmo depois do início do tratamento<sup>(5,6)</sup>. Observamos, na literatura, alguns relatos de caso de hiperplasia benigna prostática e adenocarcinoma prostático em pacientes com HAC 46, XX, alertando para uma possibilidade diagnóstica adicional <sup>(7-10)</sup>.

Paulino e cols. demonstraram haver correlação de dosagem de PSA elevada e presença de tecido prostático em ressonância magnética de pacientes HAC 46, XX. Eles estudaram 32 meninas com HAC forma clássica, maiores de 6 anos, 10 meninas e 10 meninos sem HAC; coletaram o PSA sérico, diidrotestosterona, testosterona e submeteram os pacientes a ressonância nuclear magnética (RNM) pélvica. Eles identificaram tecido prostático em 5/32 pacientes com HAC na RNM (15,6%) e PSA detectável (acima de 0,1 ng/ml) em 71,8%. Concluíram que o PSA é um valioso marcador de tecido prostático nessas pacientes, entretanto, não houve contextualização dos valores de PSA com a androgenização dos pacientes com HAC<sup>(1)</sup>.

Como a produção do PSA está relacionada à androgenização, propusemos testar se o nível de PSA pode estar elevado e associado a variáveis relativas à androgenização nestas pacientes.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivos Primários**

1. Avaliar os níveis de PSA em pacientes com HAC 46, XX.
2. Correlacionar os níveis de PSA com outros marcadores de androgenização, como a classificação de Prader, níveis séricos de testosterona, de 17 alfa-hidroxiprogesterona (17-OHP), androstenediona e idade óssea.
3. Correlacionar os níveis de PSA aos fatores clínicos como idade, idade do diagnóstico, formas da doença, cirurgias genitais, sexo de criação, regularidade do tratamento, internação por complicações.

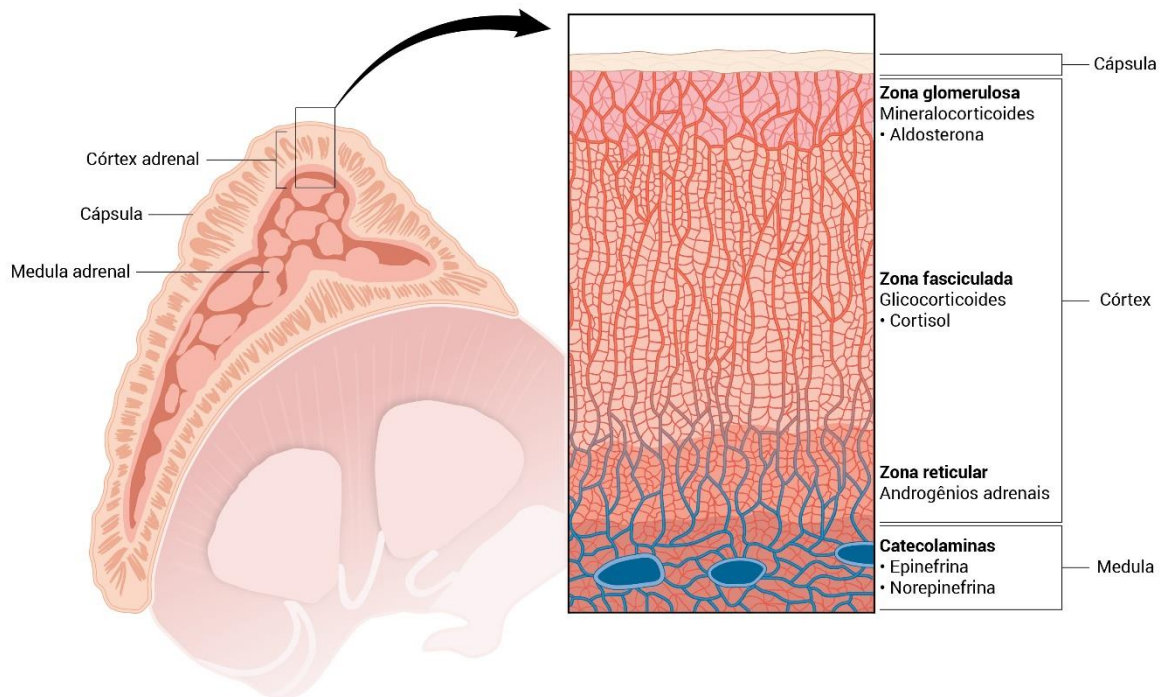
## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 Adrenais

#### 3.1.1 Anatomia e embriologia

A glândula adrenal humana produz hormônios essenciais à vida. É composta de dois órgãos – córtex e medula adrenal. O córtex, que ocupa 80 a 90% da glândula, vem do mesoderma e é responsável pela produção dos corticosteroides (glicocorticoide, mineralocorticoides e esteroides sexuais). A medular ocupa 10 a 20% do volume da glândula e vem do neuroectoderma dos gânglios simpáticos. As adrenais estão localizadas no retroperitônio, em número de duas, posicionadas acima dos rins, são irrigadas pelas artérias adrenais, pela artéria aorta e drenam pelas veias adrenais<sup>(13)</sup>.

O córtex adrenal é funcionalmente definido pela presença de três camadas celulares diferentes, categorizadas pela produção de enzimas esteroidogênicas específicas e a habilidade de responder a peptídeos, uma zona externa granulosa, zona central fasciculada e zona reticular interna (Figura 1). A adrenal fetal humana possui uma zona de desenvolvimento transitório entre a cortical e a medular<sup>(14)</sup>. A adrenal aparece no vigésimo quinto dia pós-concepção como um blastema de células indiferenciadas de mesoderma originárias de uma condensação de células de epitélio celômico no seio urogenital, que resulta também na formação do rim e das estruturas gônadas. Depois do contato com células germinativas primordiais, a adrenal fetal (composta de zona fetal) definitiva e as células gonadais bipotenciais se separam. Na oitava semana, a adrenal continua a se desenvolver como crista neural, que se tornará medula, migrando para o centro da glândula<sup>(13)</sup>.



**Figura 1** – Representação esquemática das zonas da glândula adrenal e seus principais produtos secretórios

Fonte: Berne e Levy<sup>(13)</sup>.

No segundo trimestre, a glândula cresce, tornando-se maior do que o rim. A zona fetal produz DHEA para posterior conversão na placenta para estriol. Logo depois do nascimento, a zona fetal involui, caminhando para a forma definitiva. Para sobrevivência e manutenção da medula adrenal, são necessárias altas concentrações de glicocorticoides do córtex adrenal<sup>(13)</sup>. O córtex fetal é altamente ativo e produz esteroides adrenais fetais por toda a vida intrauterina<sup>(13)</sup>.

## 3.2 Biologia molecular da adrenal

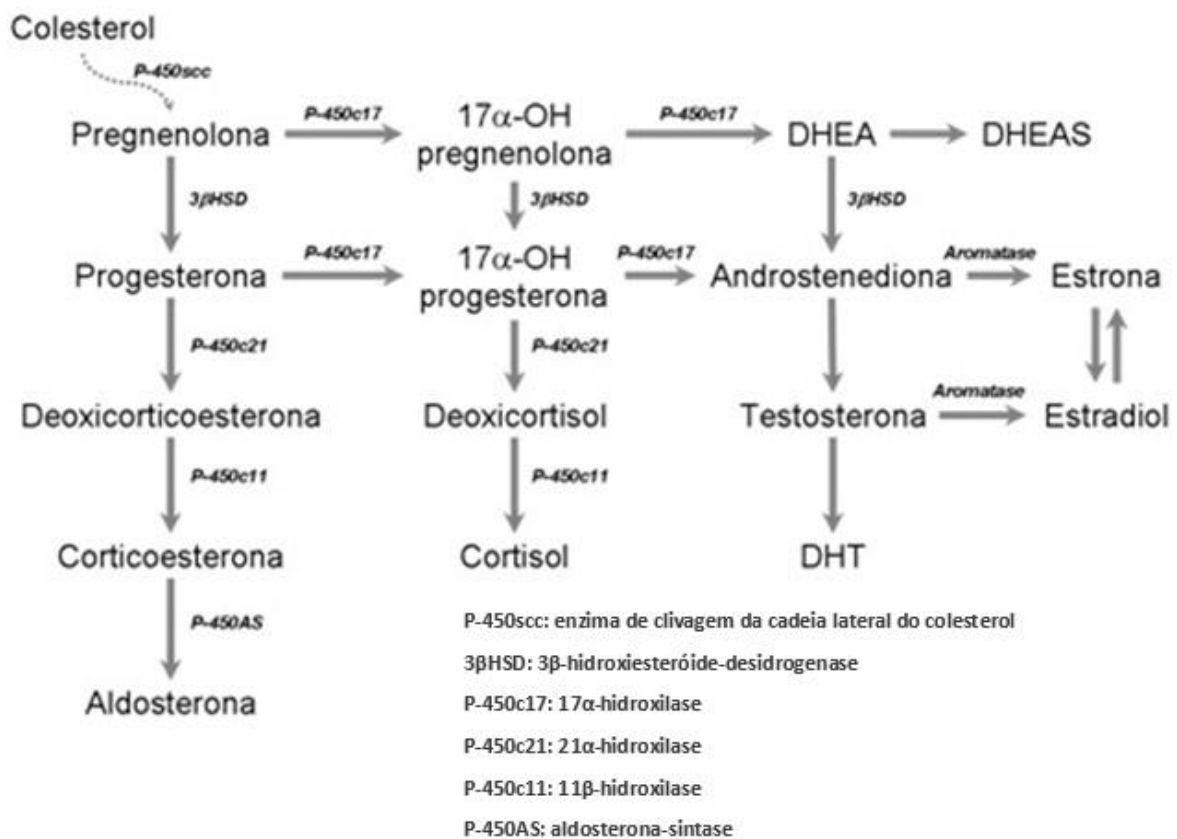
### 3.2.1 Síntese dos hormônios adrenocorticais

O precursor para todos os hormônios do córtex adrenal é o colesterol, ativamente captado do plasma pelas células adrenais. Os receptores ligam-se às lipoproteínas LDL e HDL e uma pequena parte é produzida pela acetil coenzima-A pela via bioquímica usual. A produção de hormônios é estimulada pela ACTH (hormônio adrenocorticotrófico). A maioria das reações de síntese envolvem o citocromo P450, que catalisam reações esteroidais. O NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) e o NADH (dinucleótido de

nicotinamida e adenina) são gerados por oxidação de vários substratos e são os doadores principais de hidrogênios, reduzindo a oxigênio e água. Uma enzima flavoproteica, a adrenoxina redutase e a adrenoxina são intermediárias na transferência de hidrogênio do NADPH para as enzimas p-450<sup>(13)</sup>.

### 3.2.2 Síntese dos glicocorticoides

Os glicocorticoides são produzidos na zona fasciculada, na sua maior parte, sendo o cortisol o principal produto (Figura 2). O colesterol é convertido em delta-5-pregnenolona, 17-OH-Pregnenolona, 17 OH-Progesterona, que é convertido em 11-desoxicortisol (95%), e catalisado pela 11 desoxilase, gerando cortisol. O cortisol não é armazenado em grande quantidade, portanto, uma necessidade maior requer uma descarga de ACTH, ativando o processo rapidamente <sup>(13)</sup>.



**Figura 2** – Síntese dos hormônios adrenais. Freire DS. Hirsurtismo e virilização. Medicina Net, 2009.

### 3.2.3 Síntese dos esteroides sexuais

A síntese de hormônios sexuais é realizada, em grande parte, na zona reticular. Os derivados dos 17 hidroxilados da delta-5-pregnenolona e progesterona produzem dehidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. Há a sulfatação da DHEA em SDHEA que, junto com a androstenediona, são os principais produtos percussores dos andrógenos, que são convertidos em andrógenos mais potentes, como a testosterona<sup>(13)</sup>. Nas mulheres, a adrenal supre em 50 a 60% a necessidade dos andrógenos. Simultaneamente, há um aumento na aromatase placentária, que converte andrógenos adrenais em estrógenos, mas não é o suficiente expresso precocemente para prevenir virilização nas meninas afetadas pela HAC<sup>(15)</sup>. Para os homens, essa conversão tem pouca importância, pois os andrógenos são produzidos nos testículos. Quando há prejuízo na síntese de cortisol, há acúmulo de precursores 17-hidroxipregnenolona e 17-hidroxiprogesterona, aumentando a síntese de andrógenos<sup>(13)</sup>. A hipersecreção andrógena adrenal é silenciosa em homens adultos e é detectável em mulheres pelos sinais de virilização. Isso inclui menstruação irregular, regressão do tecido mamário, pelos corporais aumentados, acne, engrossamento da voz, aumento do clitóris, musculatura aumentada e libido elevada. Nessas mulheres, os níveis plasmáticos e urinários de S-DHEA e testosterona estão elevados<sup>(13)</sup>.

### 3.2.4 Síntese dos mineralocorticoides

A síntese de aldosterona é realizada quase que exclusivamente pela zona glomerulosa, com sequência inicial a partir também do colesterol. A principal função da aldosterona é a manutenção de líquido extracelular e, também, de conservar o sódio corporal. Quando o volume corporal líquido é reduzido, o rim secreta a renina. A privação de sódio induz aumento de secreção de aldosterona, pela renina e angiotensina. A aldosterona também estimula a secreção de potássio para a urina, concomitantemente com a reabsorção de sódio do fluido tubular renal<sup>(13)</sup>.

### 3.2.5 Secreção adrenomedular

A secreção do hormônio da medula adrenal é provocada por estímulo ao sistema nervoso simpático, produzindo adrenalina e seus metabólitos. Toda a adrenalina circulante é derivada da medula adrenal. Ela age aumentando a glicose, a glicogenólise hepática e



estimulando a gliconeogênese, para prevenir hipoglicemia ou restaurar níveis plasmáticos de glicose, de acordo com Berne e Levy<sup>(13)</sup>.

### 3.2.6 Metabolismo dos corticoides adrenais

O cortisol circula no plasma ligado à transcortina, uma alfa globulina. A meia vida é de 70 minutos, a depuração, na sua maior parte, é realizada no fígado e seus metabólitos são secretados na urina. Os precursores do cortisol, a progesterona e 17- hidroxiprogesterona são metabolizadas em pregnanediol e pregnametriol e, em mulheres adultas, refletem a produção adrenal e ovariana. O metabolismo dos andrógenos envolve redução do grupo 3- cetona e anel A no fígado. Os metabólitos formados, androstenediona e eticolanolona, são eliminados na urina. Esses dois primeiros junto com a S-DHEA são a principal parte da fração urinária chamada 17- cetosteroides, de onde dois terços são adrenais e um terço gonadal. O cortisol é essencial à vida e os humanos não sobrevivem sem as glândulas adrenais e/ou reposição de glicocorticoides. O cortisol mantém a produção de glicose, facilita o metabolismo de gordura, conserva a responsividade vascular, modula o SNC, afeta o sistema imune, as respostas inflamatórias e a renovação óssea, função muscular e renal (efeitos catabólicos, antianabólicos e diabetogênicos)<sup>(13)</sup>.

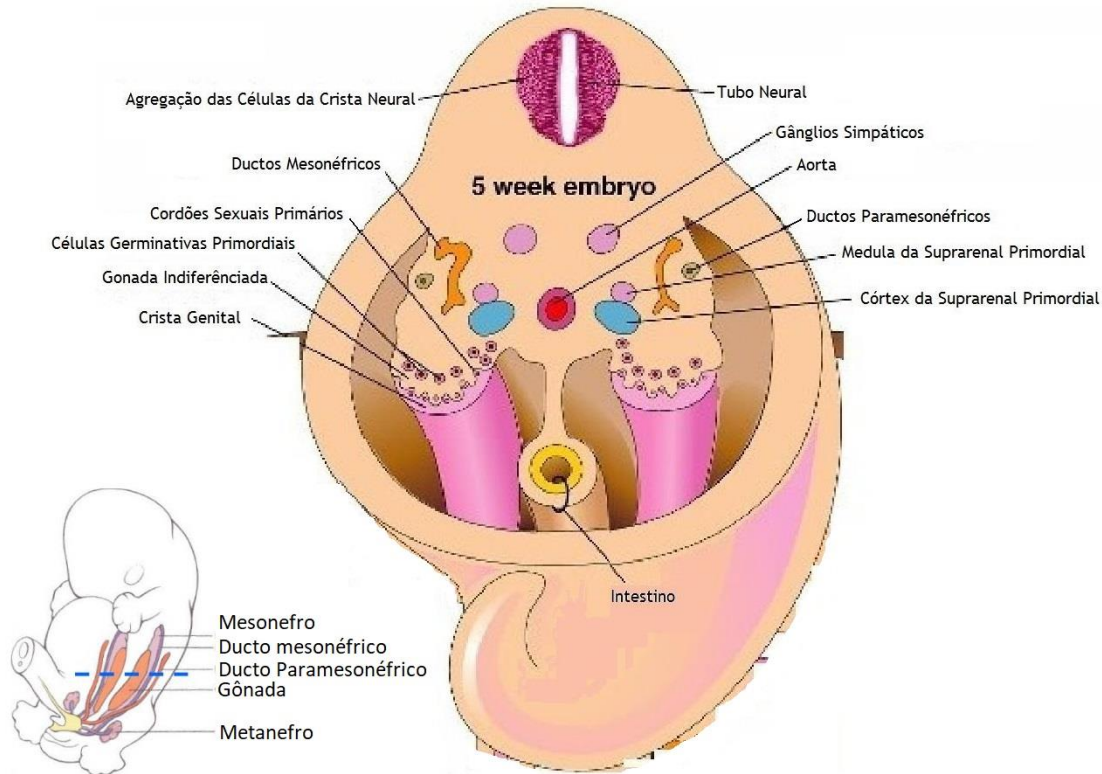
## 3.3 Desenvolvimento sexual normal

### 3.3.1 Anatomia e embriologia

O desenvolvimento sexual normal é um processo complexo que conta com a expressão própria de genes específicos, bem como com a produção e a função normal de hormônios. No início do desenvolvimento, as gônadas e estruturas da genitália interna são bipotenciais, podem se diferenciar em masculino ou feminino a depender da expressão do gene<sup>(13)</sup>.

Na embriologia, as gônadas bipotenciais se desenvolvem do tubérculo urogenital. As células germinativas migram do saco vitelino para a gônada bipotencial entre a quarta e a quinta semana de gestação, entremeando com células pré-Sertoli e pré-Granulosa<sup>(16)</sup>. A genitália externa de ambos os sexos começa a se diferenciar de 9 a 10 semanas gestacionais e derivam do mesmo local (o tubérculo genital, as pregas genitais e o seio urogenital). Durante o processo de diferenciação gonadal, os mecanismos regulatórios realizam-se através dos controles hormonais e da expressão dos genes, nos cromossomos sexuais e em outros *loci* nos

cromossomos somáticos. Esses genes são importantes, tanto para o desenvolvimento das gônadas masculinas quanto para as femininas<sup>(17)</sup> (Figura 3).



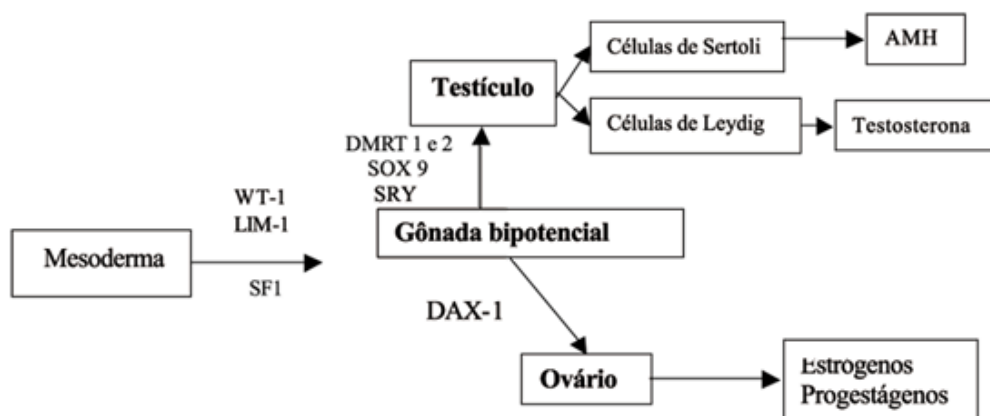
**Figura 3** – Embriologia do desenvolvimento sexual. 5ª semana embrionária de gestação  
 Fonte: Contexto dos ductos e túbulos mesonéfricos paramesonéfricos e gônadas, Uni CEUB, 2011.

### 3.3.2 O Desenvolvimento masculino normal

A expressão do cromossomo Y (SRY = região determinante do sexo no cromossomo Y) representa o braço curto do cromossomo Y e, na sexta semana gestacional, leva à organização das células germinativas em cordões sexuais primitivos. Os genes determinantes sexuais como fator de transcrição SOX9, SF1 (fator esteroidogênico 1) e WT1 (proteína do tumor de Wilms) levam à maturação e ao desenvolvimento dos testículos na presença de testosterona. Page e cols. definiram uma região crítica para determinação dos testículos próxima à região pseudo-autossomal do braço curto do cromossomo Y por comparar deleção e translocação cromossômicas em séries de XX fenotipicamente homens e XY fenotipicamente mulheres<sup>(18)</sup>. Sinclair definiu uma única cópia chamada SRY que codifica uma proteína combinante do DNA. Quando o SRY foi transferido para embriões XX, uma

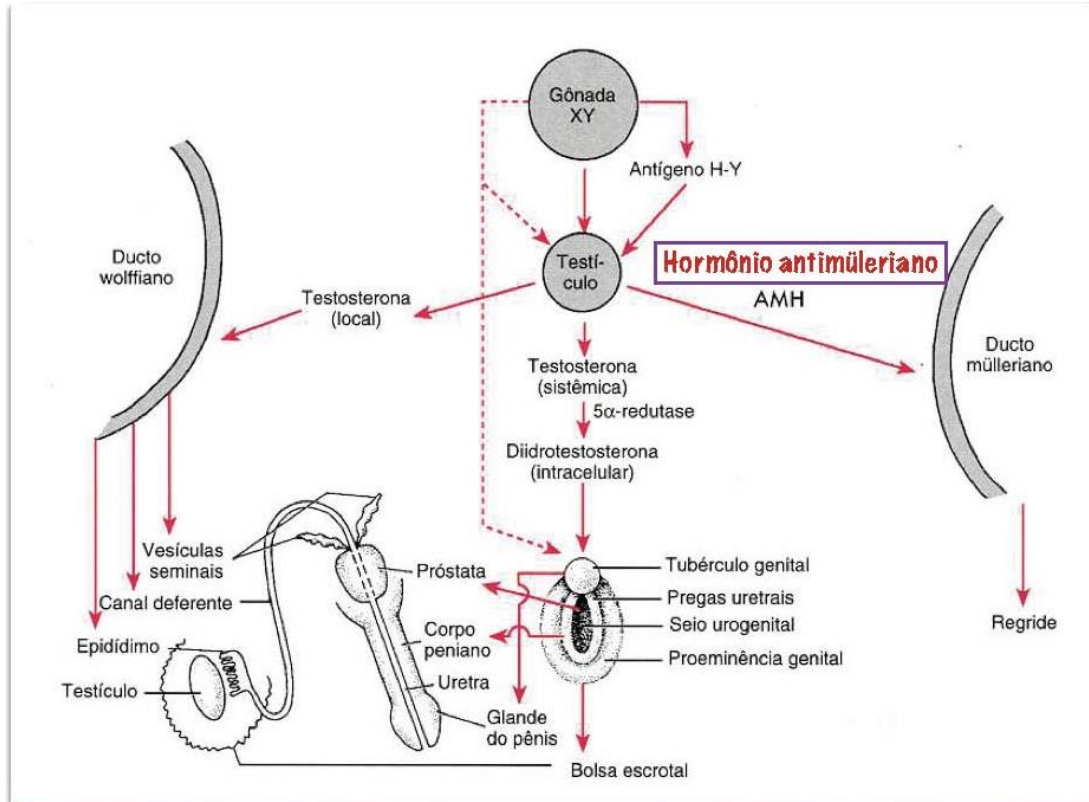
proporção substancial dessa população desenvolveu testículos e assumiu fenótipos masculinos anatômicos e funcionais <sup>(19)</sup>.

As evidências indicam que o SRY pode iniciar diferenciação masculina nos mamíferos. As estruturas femininas (útero, trompas e terço superior de vagina) desenvolvem-se na ausência de testículos. O gene WNT4, localizado no cromossomo 1 (1p31- 1p35), exerce papel importante no desenvolvimento dos ovários com a manutenção e formação dos ductos de Muller, além da esteroidogênese ovariana. Ele está também envolvido no desenvolvimento dos rins, da adrenal, da hipófise e do tecido mamário. Embora a função do WNT4 seja importante no desenvolvimento inicial de ambos os sexos, sua expressão é diminuída no decorrer da formação dos testículos e permanece na dos ovários <sup>(20,21)</sup>. Os testículos primitivos iniciam a produção de hormônios andrógenos por volta da oitava semana gestacional. As células de Leydig se diferenciam e iniciam a produção de testosterona da 13<sup>a</sup> à 14<sup>a</sup> semana de vida, que mantém o ducto wolfiano, originando órgãos masculinos, como deferente, epidídimo e túbulos seminíferos <sup>(16,22)</sup>. As células de Sertoli produzem hormônio antimulleriano (HAM) e Inibina B enquanto as células de Leydig geram fator insulina like 3, importantes na descida testicular. O HAM leva à regressão dos ductos mullerianos (femininos). A diferenciação do seio urogenital em genitália externa masculina decorre da ação da diidrotestosterona (DHT), que resulta da conversão da testosterona localmente pela 5-alfa-redutase. Na presença de DHT, o tubérculo genital diferencia em pênis e a uretra e os lábios fundem-se para formar o escroto <sup>(16)</sup>. De acordo com Berne e Levy, como resultado da DHT, o tubérculo cresce e se distingue em glândula peniana, a saliência genital dobra-se e funde em escroto, as pregas uretrais aumentam e englobam uretra peniana e corpo esponjoso, e o seio urogenital, faz surgir a próstata <sup>(13)</sup>. Além do androgênio, é necessário um receptor androgênico para que haja função hormonal (Figuras 4 e 5).



**Figura 4** – Genes envolvidos na determinação gonadal

Fonte: Berne e Levy <sup>(14)</sup>.



**Figura 5** – Desenvolvimento masculino normal

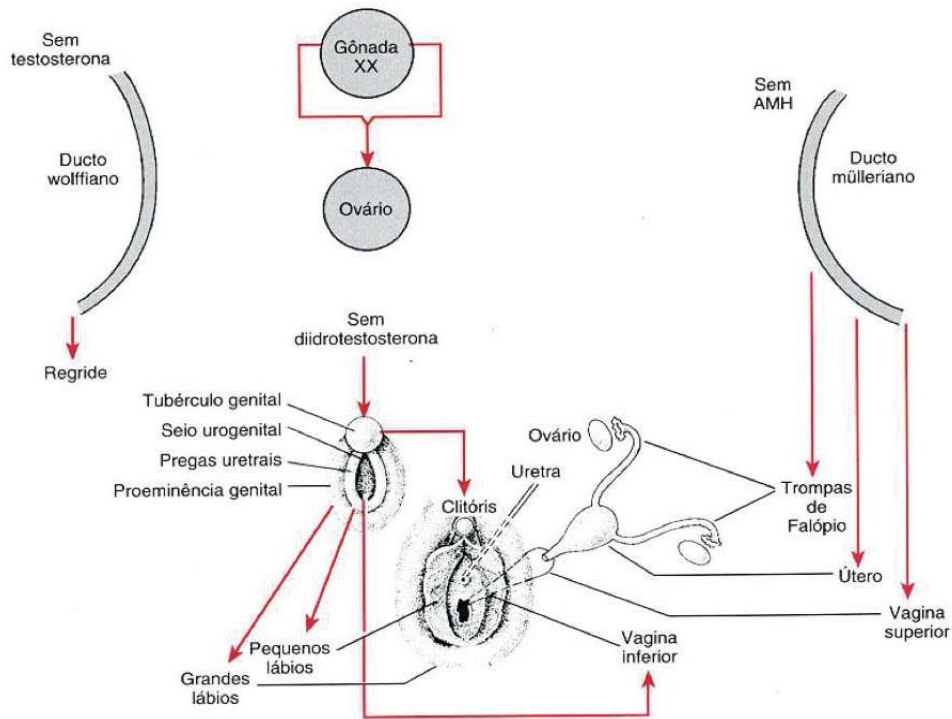
Fonte: Berne e Levy, 2004.

### 3.3.3 O Desenvolvimento feminino normal

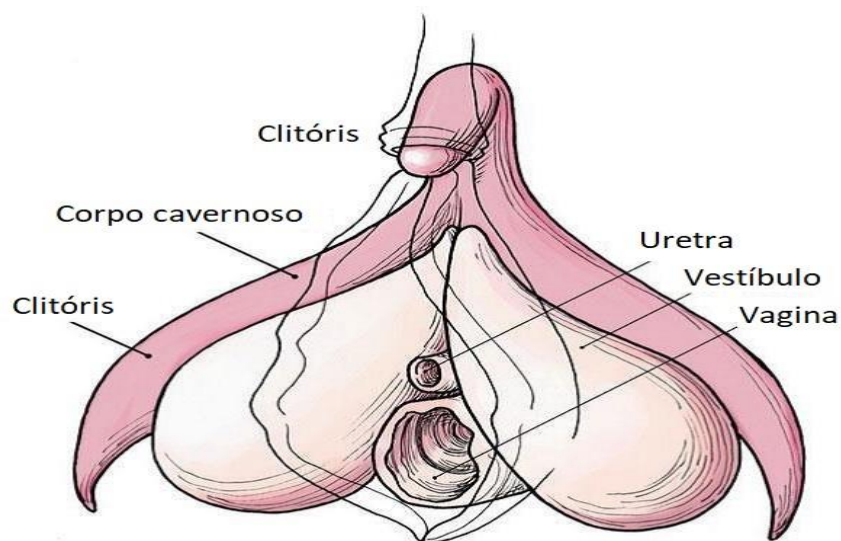
Na ausência do SRY, as gônadas bipotenciais se desenvolvem e formam ovários. Na ausência da informação hormonal, genitais femininos se desenvolverão <sup>(13)</sup>. Se o HAM é ausente ou insuficiente, os ductos wolffianos regredem e as estruturas müllerianas se expandem (2/3 superiores da vagina, útero e trompas). Não havendo testosterona, os ductos de Wolf se atrofiam e, como não há produção de testosterona, não haverá conversão de DHT e a genitália seguirá seu caminho natural ao feminino <sup>(23)</sup> (Figuras 6 e 7). Na ausência de testosterona circulante, DHT, ou receptores androgênicos normais, o tubérculo genital torna-se clitóris, as dobras urogenitais, pequenos lábios e os grandes vêm do inchaço labioescrotal (fenótipo feminino normal). A presença ou ausência do SRY leva à determinação do sexo gonadal, seguidos pela diferenciação sexual e, em circunstâncias normais, levam ao fenótipo feminino ou masculino <sup>(16)</sup>. A habilidade dos ovários em produzir estrogênios ocorre ao mesmo tempo em que a síntese de testosterona se inicia nos testículos <sup>(13)</sup>.

Se o feto feminino normal for exposto a excesso de testosterona e a outros andrógenos, durante o período de diferenciação da genitália externa, pode resultar em um padrão

virilizado. Ao ser definido o padrão feminino, a exposição ao andrógeno não pode mudá-lo para padrão masculino, embora possa causar aumento do clitóris<sup>(13)</sup>. Na puberdade da menina, o meio estrogênico induz o crescimento e a diferenciação mamária<sup>(13)</sup>.



**Figura 5** – Desenvolvimento feminino normal  
Fonte: Berne e Levy, 2004.



**Figura 6** – Anatomia do clitóris  
Fonte: Jesus L., 2017 ppt.

### 3.4 Próstata

#### 3.4.1 Embriologia e anatomia

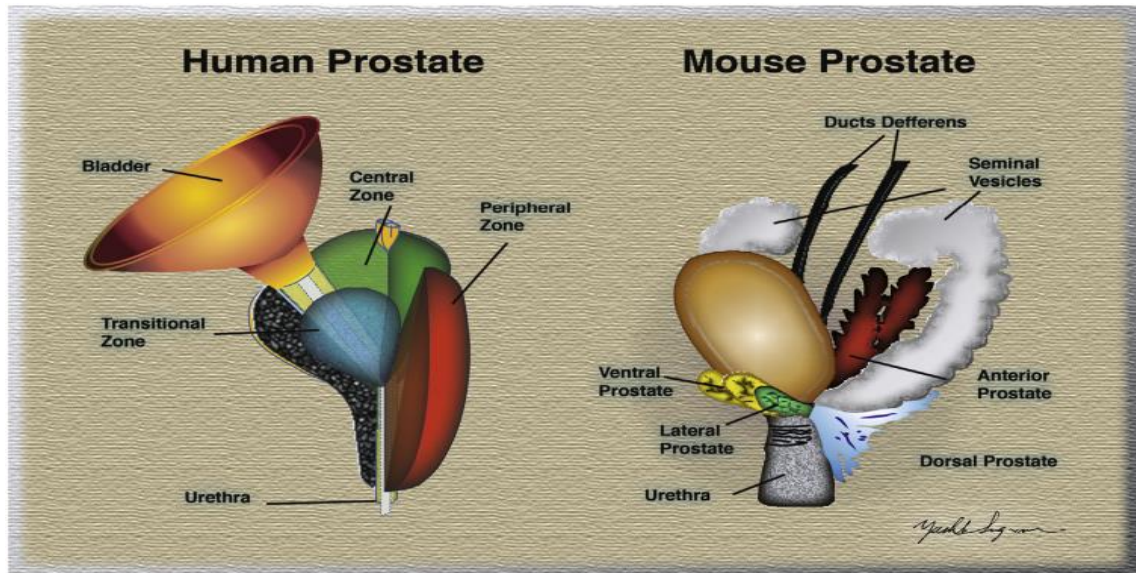
A próstata humana é um pequeno órgão situado na base da bexiga e pode causar três doenças principais: hiperplasia benigna da próstata, câncer de próstata e prostatites. A próstata adulta é uma glândula túbulo-alveolar na maioria dos mamíferos. Um embrião tem potencial para desenvolver um fenótipo masculino ou feminino, que é geneticamente determinado na concepção e tem interações de quatro unidades críticas: ductos de Wolff, ductos de Muller, seio urogenital e gônadas fetais <sup>(24)</sup>. Nos humanos, os ductos wolffianos começam a se desenvolver de 25 a 30 dias depois da concepção e agem como canais secretórios para o mesonefro, que faz a função renal no início da vida embrionária. Os ductos só se incorporam ao sistema genital depois de a função excretora ser assumida pelos rins definitivos. Os ureteres são divertículos dos ductos de Wolff, tornam-se separados das estruturas genitais durante o desenvolvimento e são as únicas estruturas derivadas dos ductos de Wolff preservadas na mulher adulta. Os ductos mullerianos se desenvolvem mais tarde, na sexta semana de gestação. Uma fenda alinhada com células epiteliais é formada entre as partes gonadais e mesonéfricas da ponte urogenital, que se fecha formando um tubo que se estende paralelamente aos ductos wolffianos <sup>(24)</sup>.

Na oitava semana, os ductos mullerianos que estão entre os ductos wolffianos, alcançam o seio urogenital formando o tubérculo mulleriano. O seio urogenital é produzido a partir do septo urorretal que divide a cloaca em reto e seio urogenital. A parte superior do seio urogenital forma a uretra e a parte abaixo do tubérculo mullerianos forma parte da vagina na mulher e uretra peniana no homem. No homem, a diferenciação sexual é um processo assimétrico realizado pela regressão do ducto mulleriano sob a influência do hormônio antimulleriano, produzido pelas células de Sertoli e estabilizados pelos androgênios dos ductos de Wolff. O estímulo androgênico masculiniza o seio urogenital, genitália externa, próstata, utrículo prostático e forma o pênis <sup>(24,25)</sup>.

A próstata rudimentar aparece ao lado do seio urogenital como brotos epiteliais no local do tubérculo mulleriano. Os brotos formam ramos sólidos que começam a desenvolver lúmen. A partir daí, há o nascimento de uma rede de túbulos e alvéolos. O órgão desenvolve estroma com musculatura lisa, onde os ductos e ácinos estão alinhados com uma camada de epitélio colunar secretório alto. As células epiteliais basais e lúminares são diferenciadas pela



função e histologia. Os detalhes do desenvolvimento da próstata estão largamente estabelecidos usando modelos animais, principalmente roedores<sup>(13)</sup> (Figura 8).



**Figura 7** – Estrutura da próstata humana e de rato. À esquerda, regiões da glândula (central, periférica e transicional), como descrito por Mc Neal. Morfogênese de rede ductal na próstata do rato. *Biol. Reprod*1986; 34:963; Mc Neal JE. Anatomia da morfogênese da hiperplasia benigna da próstata

Fonte: Mc Neal JE, 1984.

Mc Neal descreve a anatomia em três áreas: estroma fibromuscular e não glandular que envolve o órgão, duas regiões glandulares chamadas zonas periférica e central que contêm um sistema complexo ductal distinto histologicamente. A zona central é descrita como uma ponte de tecido glandular que constitui a maior parte da base da próstata e envolve os ductos ejaculatórios. A zona periférica é composta pelo restante da glândula, envolve a zona central e onde se estende caudalmente a porção distal da uretra. A zona transicional envolve a uretra entre a bexiga e o verumontanum. No sexo masculino, durante a 11ª semana, a próstata cresce como múltiplos braços de endoderma, em cinco grupos diferentes, que virão a ser os seus lóbulos<sup>(28)</sup>.

### 3.4.2 Próstata feminina

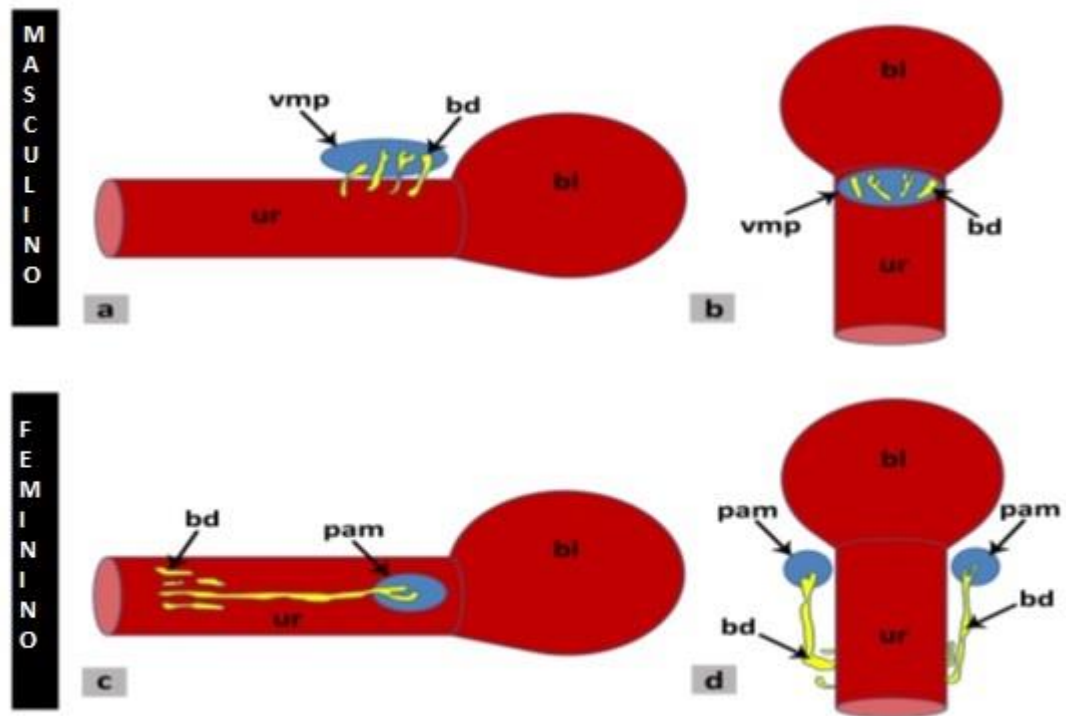
Próstata vem da palavra grega “prohistani”, que se refere a sua localização em frente à bexiga<sup>(27)</sup>. O termo foi inicialmente utilizado em 335 antes de Cristo por Herophilo de

Alexandria<sup>(27)</sup>. Na mulher e em outros mamíferos, os homólogos da próstata são as glândulas parauretrais que são drenadas pelos ductos de Skene, de cada lado<sup>(28, 29)</sup>.

Alguns autores revisaram a literatura das glândulas de Skene, fazendo o seguinte paralelo histórico: Galeno acreditou na existência da próstata feminina, mas as glândulas estariam localizadas próximas às trompas de Falópio. Em 1672, De Graaf, um importante anatomista, descreveu glândulas e ductos envolvendo a uretra feminina, próximos ao meato, o que poderia ser denominado próstata. Em 1853, Virchow descreveu massas como pedras dentro de ductos que envolviam a uretra e o meato e concluiu que elas eram análogas ao tecido prostático. Alexander Skene, em 1880, as nomeou glândulas parauretrais e seus ductos associando-as à infecção da genitália feminina<sup>(5)</sup>. Tourneaux, em 1889, também descreveu glândulas adjacentes à uretra e afirmou que fetos de cinco a seis de idade possuíam estruturas similares. Em 1922, Johnson examinou fetos femininos, em diferentes fases comparando a embriologia feminina com a masculina. Ele notou que as glândulas se distribuíam nas paredes anterior, posterior e laterais da uretra. Em 1940, Huffman descreveu as glândulas de Skene localizadas primariamente na uretra distal e afirmou, também, que só havia similaridade da porção cefálica com o seio urogenital. Huffman reconheceu a importância da glândula e as doenças que podem se originar dela, quando a inflamação pode resultar em aumento cístico da glândula<sup>(30)</sup>.

As glândulas de Skene se desenvolvem do seio urogenital (de acordo com Mahoney, em 1940), os brotos invadem ao redor do epitélio uretral e se alongam dentro do mesênquima<sup>(31)</sup>. As glândulas são descritas como tubulares, ramificadas, encurvadas que drenam nos ductos parauretrais. Johnson ainda descreve as glândulas como sendo arredondadas, direcionadas à bexiga, e se estendem ao mesênquima adjacente. São menores, dispersas e não eliminam secreções ativamente. A histologia é composta de estroma fibromuscular envolvendo glândulas, epitélio colunar ou cúbico pseudoestratificado, composto de células basais secretórias e o lúmen, células cilíndricas secretórias altas com microvilosidades curtas<sup>(32)</sup> (Figura 9).





**Figura 8** – Próstata feminina: história, desenvolvimento e perspectivas morfológicas

Fonte: Biancardi e cols., 2017<sup>(27)</sup>.

Zaviacic e cols., em 1999, descreveram proteína humana 1 no tecido prostático de homens e mulheres, cuja função pode ser de proteger o urotélio. Eles revisaram histologicamente as uretras de 130 mulheres, com estudos histoquímicos e bioquímicos que demonstraram a expressão do PSA e a fosfatase ácida prostática, evidenciando a analogia com a próstata masculina. Esses autores ainda descreveram canalículos que abrem na uretra feminina e secretam fluido similar ao prostático<sup>(30)</sup>. Em 2000, Zaviacic reafirmou em estudo ultra estrutural que a próstata feminina está localizada na parede da uretra e, histologicamente, é similar à próstata masculina<sup>(33)</sup>. No estudo de Tepper e cols., em que examinaram 18 uretras femininas, encontrou-se anticorpos para PSA e fosfatase ácida próstata específica nas glândulas parauretrais, sendo 83% positivo para PSA e 67% positivo para fosfatase ácida prostática. Foi esse estudo que comprovou a analogia entre as glândulas parauretrais e a próstata masculina. Houve um caso descrito por Sloboda e cols. de uma mulher de 46 anos com adenocarcinoma de glândulas parauretrais positivo para PSA e fosfatase ácida prostática<sup>(6)</sup>.

Como nos homens, o PSA nas mulheres pode servir de marcador tumoral<sup>(7)</sup>. Korytko e cols. também descreveram o caso de uma mulher de 71 anos com adenocarcinoma parauretral com aumento de PSA<sup>(8)</sup>. Kelly e cols. descreveram tecido prostático em localizações diversas na mulher, como cervix, vagina e vulva, não sendo exclusivo do tecido prostático. Algumas mulheres tiveram sintomas e, outras, achados incidentais<sup>(6,8)</sup>. Korenchevsky e cols. descreveram, em 1937, que glândulas periuretrais femininas hipertrofiadas por andrógenos foram idênticas histologicamente ao lobo ventral da próstata nos homens<sup>(34, 36)</sup>. Witschi e cols., em 1938, notaram que “próstatas femininas” reagiram da mesma forma que o lobo ventral masculino aos andrógenos injetados e, por reprodução seletiva, aumentou a incidência de tecido prostático em mulheres<sup>(35,36)</sup>. As “próstatas femininas” têm sido induzidas em embriões de ratos por injetar andrógenos em fêmeas gestantes<sup>(35,36)</sup>.

A testosterona é o principal hormônio da próstata influenciando desenvolvimento, maturação e manutenção morfofuncional desse órgão e está diretamente relacionada à origem de doenças da próstata como hiperplasia e câncer. A DHT é o principal hormônio que interage com o receptor de andrógeno<sup>(37)</sup>.

Apesar de haver vasta literatura sobre a próstata, vários aspectos da influência dos hormônios nas suas doenças permanecem não esclarecidos<sup>(38)</sup>. Zaviacic, em 1999, discorda de denominações diferentes para a próstata masculina e glândulas de Skene femininas por possuírem histologia e composição enzimáticas similares. Outros estudos com ratas ainda mostraram que a testosterona tem um efeito potente na próstata de fêmeas adultas, mostrando que a função da glândula depende da concentração de andrógeno no organismo feminino<sup>(30)</sup>. As glândulas de fêmeas expostas ao andrógeno tiveram hiperplasia adenomatosa com focos inflamatórios. Foram identificados receptores de estrógeno nas glândulas Skene e essas evidências sugerem que os estrógenos tenham alguma ação nesse tecido, porém isso ainda não foi elucidado<sup>(27)</sup>.

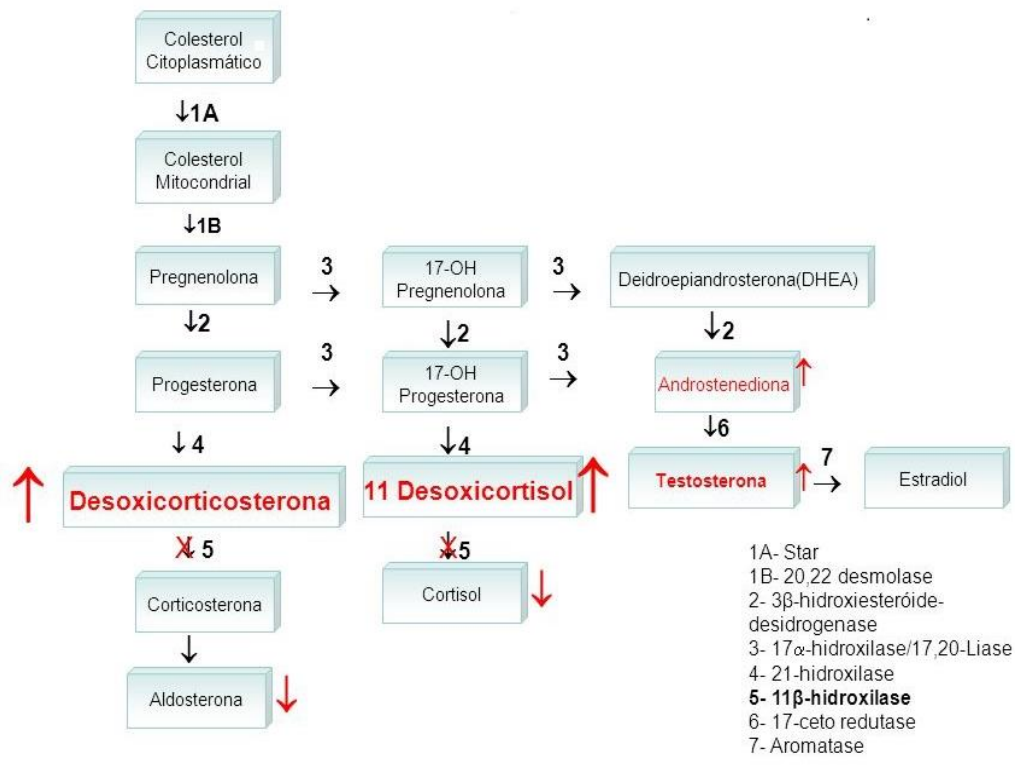
### **3.5 Hiperplasia adrenal congênita**

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) engloba um conjunto de síndromes transmitidas de forma autossômica recessiva, que se caracteriza por diferentes deficiências enzimáticas na síntese dos esteroides adrenais. É considerada um erro inato do metabolismo, com distribuição semelhante entre os sexos. A incidência da HAC, na sua forma clássica, é descrita na literatura como sendo aproximadamente 1 a cada 10 ou 20 mil nascimentos, cerca de 1/14000 no Brasil<sup>(15,39)</sup>, variando conforme a etnia e as regiões geográficas. A

incidência das formas tardias não está bem estabelecida. No Brasil, a incidência da forma perdedora de sal parece oscilar de 1: 7.500 a 1: 10.000 nascidos vivos<sup>(2)</sup>.

As manifestações clínicas na HAC dependem da enzima envolvida e do grau de deficiência enzimática (total ou parcial)<sup>(2)</sup>. É um distúrbio genético caracterizado por mutações nos genes decodificadores na síntese do cortisol. Há uma deficiência nos níveis de 21- hidroxilase – CYP21A2 (95% dos casos), 11 hidroxilase – CYP11 B1 (cerca de 5% dos casos) ou outras alterações mais raras, causando o excesso de produção de andrógenos e promovendo a virilização das genitálias externas das meninas afetadas, em graus variados. Ocorrem também alterações metabólicas, incluindo puberdade precoce nos pacientes afetados<sup>(1,2)</sup>. A função da 21-hidroxilase é dar continuidade à cascata de formação do cortisol, transformando a 17-hidroxiprogesterona em 11-deoxicortisol, e à cascata da aldosterona, transformando a progesterona em 11-deoxicorticosterona (Figura 2). Devido ao mau funcionamento da enzima, ocorre o acúmulo dos hormônios precursores e a falta do cortisol, tão mais intensos quanto mais precoces<sup>(2,40)</sup>.

Com a deficiência de uma dessas enzimas, não se completa a produção dos hormônios aldosterona e cortisol. Há um aumento na concentração de 17-Hidroxipregnenolona, causando aumento de DHEA, SDHEA, 17-hidroxiprogesterona e, conseqüentemente, da produção de testosterona e di-hidrotestosterona (Figura 10).



**Figura 9** – Fisiopatologia da HAC: aula síndromes adrenogenitais  
 Fonte: UNIFESP 2011.

Devido ao mecanismo de *feedback* negativo, quando o hipotálamo detecta a baixa concentração de cortisol, ocorre o aumento da produção do hormônio liberador de corticotropina (CRH), que estimula a hipófise a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), provocando também, dessa forma, um aumento no tamanho da glândula adrenal e, conseqüentemente, a produção maior de andrógenos<sup>(1,2,15)</sup>.

A HAC caracteriza-se como um distúrbio da diferenciação sexual (DDS), sendo a principal causa de virilização da genitália feminina 46, XX, resultado de um desalinhamento entre o sexo cromossômico, gonadal e fenotípico<sup>(41,42,43)</sup>.

Em 2006, houve uma mudança na nomenclatura das doenças do desenvolvimento sexual, depois de um consenso entre especialistas, passando a chamá-las DDS (Distúrbios da diferenciação sexual) e a separá-los de acordo com o cariótipo XX ou XY<sup>(41)</sup> (Tabela 1).

**Tabela 1** – Nomenclatura DDS atual

<b>PRÉVIA</b>	<b>PROPOSTA</b>
Intersexo	Desordens do desenvolvimento sexual (DDS)
Pseudohermafrodita masculino Subvirilização masculina XY Submasculinização masculina XY	46 XY DDS
Pseudohermafrodita feminino Supervirilização de XX feminino Masculinização de XX feminino	46, XX DDS
Hermafrodita verdadeiro	DDS Ovotesticular
Homem XX or XX sexo reverso	46 XX DDS testicular
XY sexo reverso	46 XY Disgenesia completa gonadal

Fonte: Lee et al, 2006. <sup>(41)</sup>

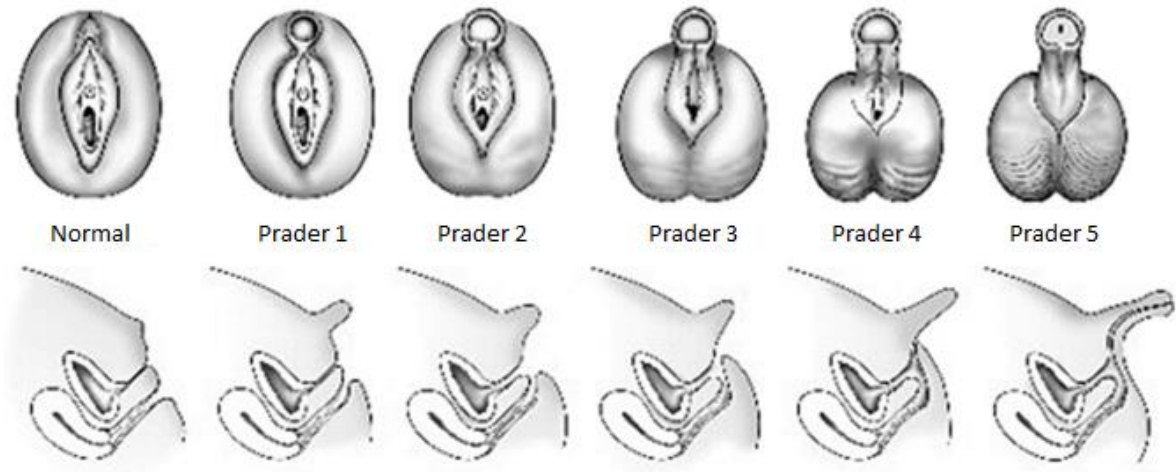
De acordo com O' Neill e cols., 2004, a HAC 46, XX apresenta útero, ovários e trompas normais. A vagina, entretanto, é encurtada como resultado de falha na migração para o períneo e acompanha a uretra na posição da próstata, no esfíncter uretral externo, se severamente virilizada ou mais distal, se menos virilizada<sup>(44)</sup>.

Manifesta-se clinicamente nas formas clássicas, perdedora de sal (HAC PS) ou forma virilizante simples (HAC VS), sendo a perdedora de sal considerada uma emergência médica, pois promove desidratação importante e distúrbios metabólicos; as formas não clássicas, normalmente são oligossintomáticas e de diagnóstico mais tardio (acne, hirsurtismo)<sup>(1,2,15)</sup>.

A forma clássica perdedora de sal é a forma mais grave da doença, sendo marcada pela crise adrenal, que inclui grande perda de sódio e água na urina. A aldosterona, que tem a produção afetada na forma clássica, regula a reabsorção de sódio nos túbulos renais. Como consequência dessas manifestações, a criança apresenta quadro de hiponatremia, hipercalemia, hipoglicemia, acidose metabólica, desidratação devido a vômitos, hipotensão, arritmias, letargia, diminuição do apetite, regurgitação, choro fraco, má perfusão periférica, convulsões, hiper-reninemia e choque hipovolêmico. Se não tratada com glicocorticoides e mineralocorticoides, prontamente pode evoluir ao óbito. A HAC costuma se manifestar na segunda semana de vida, podendo ser mais tardia naqueles pacientes que ainda apresentam alguma atividade enzimática, no caso da forma virilizante simples<sup>(45)</sup>.

Na forma virilizante simples não há perda de sal, pois a enzima apresenta funcionalidade parcial<sup>(46)</sup>, produzindo aldosterona suficiente para a manutenção do controle do sistema renina-angiotensina-aldosterona e mantendo a estabilidade hemodinâmica do

corpo. Porém, há baixas taxas de síntese do cortisol, e o aumento na produção de andrógenos ocorre desde o início da gestação, causando ambiguidade genital em graus variados no sexo feminino, desde discreta clitoromegalia até uma genitália completamente virilizada<sup>(46)</sup> (Figura 11).



**Figura 10** – Classificação de Prader para genitália feminina que sofreu virilização. A escala de Prader reflete o grau de virilização da genitália externa. A genitália interna reflete as mudanças no seio urogenital que podem ser vistas em DDS 46, XX, como hiperplasia adrenal congênita. Allen L. Disorders of sexual development. Fonte: Obstet Gynecol Clin North Am 2009; 36 (1):25-45.

As formas não clássicas são mais comuns, ocorrendo em 1:1000 nascidos vivos<sup>(47)</sup>, sendo mais frequente em populações de judeus da Europa Oriental, hispânicos e habitantes da península balcânica<sup>(48)</sup>. A HAC não clássica representa uma deficiência parcial da enzima 21-hidroxilase, e sua manifestação depende de mutações parciais nos dois alelos do cromossomo 6, que codificam a enzima. Essa forma é rara de ser diagnosticada antes da puberdade e, normalmente, suspeita-se dessa condição em meninas com hirsurtismo e ciclos menstruais irregulares. É caracterizada por sinais de hiperandrogenismo mais leves e de início tardio<sup>(47,48)</sup>.

Na hiperplasia adrenal congênita, o grau de virilização depende, além da enzima comprometida e do grau de bloqueio enzimático, da idade gestacional em que ocorre. O grau de exposição fetal à testosterona é, provavelmente, relacionado com a gravidade da HAC<sup>(41)</sup>. Outras causas mais raras de virilização podem incluir produção materna ou placentária de androgênios.

### 3.5.1 Diagnóstico da HAC

O diagnóstico da HAC na triagem neonatal é realizado pela quantificação da 17-hidroxi-progesterona (17-OHP), seguido de testes confirmatórios no soro <sup>(2)</sup>. Nos países desenvolvidos, o diagnóstico é feito antenatal ou neonatal, diante da associação do quadro de atipia genital e/ou distúrbios hidroeletrólíticos. Nos países em desenvolvimento, ainda é frequente o diagnóstico tardio <sup>(49)</sup>. Deve-se orientar os familiares para que não documentem o registro civil antes do exame de cariótipo. A ambiguidade genital pode ser estressante para os pais. Embora as famílias fiquem ansiosas para anunciar o sexo do bebê, é importante que a designação sexual não seja feita até a triagem neonatal estar concluída <sup>(41)</sup>. De acordo com McCann, Crosby e Sutton e cols., o mais adequado é retardar a designação sexual até o recém-nascido passar por uma avaliação anatômica, endócrina e genética sob a supervisão de um time multidisciplinar <sup>(16)</sup>.

Nos países em desenvolvimento, é mais comum que as formas não perdedoras de sal sejam diagnosticadas tardiamente, pela ausência de protocolos de triagem eficientes e, por vezes, já se apresentarem bastante virilizadas <sup>(49)</sup>. Quanto mais precoce o diagnóstico, mais adiantado o tratamento e possível preservação do sexo feminino e da fertilidade <sup>(39)</sup>.

### 3.5.2 Diagnóstico Clínico

#### 3.5.2.1 Anamnese

A anamnese busca um diagnóstico etiológico e deve-se questionar a ingestão materna de drogas potencialmente virilizantes (andrógenos, progesterona, Danazol) ou feminilizantes (ciproterona, progestágenos), de 8 a 12 semanas de gestação e se houve casos de desidratação ou morte neonatal não esclarecida na família, o que pode sugerir hiperplasia adrenal congênita; verificar se há consanguinidade, ocorrência de outros casos de ambiguidade genital na família, hipospádia ou morte neonatal (herança autossômica); investigar se há doença virilizante materna, que poderia funcionar com ingestão hormonal (defeitos de aromatase podem se expressar em nível placentário e virilizar a mãe) ou tumores de ovário <sup>(23)</sup>.

### 3.5.2.2 Exame físico

O profissional de saúde deve buscar sinais de desidratação, mucosas secas, perda de turgor, elasticidade da pele e peso, diurese concentrada; sinais de hipovolemia, como taquicardia, hipotensão postural, sinais de choque hipovolêmico e distúrbios hidroeletrólíticos, caracterizados por hiponatremia e hiperpotassemia. A crise perdedora de sal normalmente acontece na segunda semana de vida e pode ocorrer também naquelas pacientes em que a virilização não é tão severa<sup>(23)</sup>.

Deve-se avaliar a presença de anomalias anorretais e de coluna lombossacral (pode ser uma malformação de genitália sem base hormonal, extrofia de bexiga ou cloaca, por exemplo) com presença de genitália ambígua ou indefinida<sup>(50)</sup>.


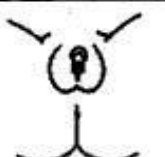

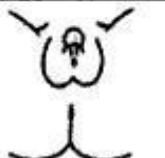

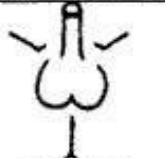
Damiani e cols. detalham o exame genital, sugerem verificar tamanho do falo (atentar se menor ou maior que 2,5 Desvios padrão – DP, para a média da idade), localização do meato uretral, presença de pilificação, hiperpigmentação, ingurgitamento, edema, extensão da fusão dos lábios, localização dos orifícios perineais e presença de gônadas palpáveis (a ausência de gônadas sugere DDS). Deve-se avaliar a simetria: se as gônadas, quando presentes, estão acima ou abaixo do ligamento inguinal. Uma gônada abaixo do ligamento inguinal, usualmente é um testículo. Porém, ovotestis, ovário e útero podem se apresentar como hérnia inguinal, inclusive como urgência, na hérnia inguinal encarcerada<sup>(21)</sup>.

A ambiguidade genital com clitoromegalia ou um falo aparente bem formado e uma bolsa escrotal vazia deveriam aumentar as suspeitas de que a criança é uma menina virilizada pela HAC<sup>(51)</sup>. Nesses casos, a hipótese de HAC deve ser investigada, pois algumas formas da doença podem se apresentar de forma potencialmente letal<sup>(21)</sup>. Deve-se lembrar de outras síndromes associadas que cursem com ambiguidade genital, como Denis Drash (tumor de Wilms e nefropatias), WAGR (Wilms, aniridia, anomalias genitourinárias e retardo mental) etc.

Danish, em 1982, estabeleceu critérios clínicos e anatômicos para definição de ambiguidade genital: 1. Gônadas não palpáveis; 2. Tamanho falo < 2,5 DP da média normal para a idade; 3. Gônadas impalpáveis ou pequenas (> diâmetro inferior a 8mm); 4. Presença de massa inguinal (útero, ovários ou trompas, ou testículos) e 5. Hipospádia<sup>(52)</sup>.

Existe uma graduação da virilização universalmente aceita e utilizada, proposta por Prader, em 1954, para avaliação da genitália externa e interna, graduando os caracteres que vão desde genitália feminina com vagina completa até a ausência da vagina distal com seio urogenital alongado, delgado e presença de corpo erétil com uretra peniana (Figuras 11 e 12).



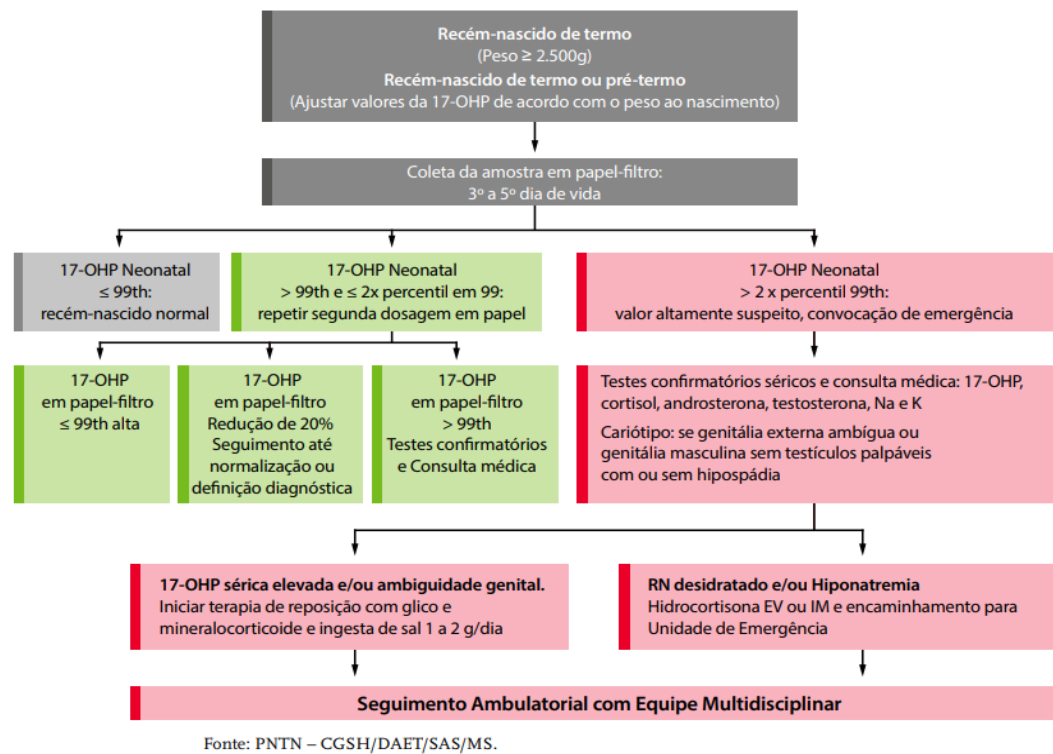
<p><b>Prader 0:</b> Genitália externa feminina normal</p>	
<p><b>Prader 1:</b> Genitália externa feminina com clitorimegalia Virilização ocorreu provavelmente após 20ª semana de gestação</p>	
<p><b>Prader 2:</b> Clitorimegalia associada a intróito em forma de funil Abertura vaginal e uretral distintas Virilização ocorreu provavelmente antes da 19ª semana de gestação</p>	
<p><b>Prader 3:</b> Clitorimegalia, completa fusão labioescrotal, formando seio urogenital – uretra esvazia-se na vagina Virilização ocorreu provavelmente na 14ª ou 15ª semana de gestação</p>	
<p><b>Prader 4:</b> Fusão escrotal completa, com abertura urogenital em fenda na base do falo Virilização ocorreu provavelmente na 12ª ou 13ª semana de gestação</p>	
<p><b>Prader 5:</b> Genitália externa masculina normal Virilização ocorreu provavelmente antes da 11ª semana de gestação</p>	

**Figura 11** – Classificação de Prader para genitália feminina que sofreu virilização  
Fonte: Lopes, 2007.

### 3.5.3 Diagnóstico laboratorial

#### Elevação 17 OHP

Na triagem neonatal, os programas medem o nível de 17-OHP (17-hidroxi progesterona), coletado em papel de filtro, nas primeiras 48-72 horas de vida, junto com outras triagens, o que é conhecido como Teste do Pezinho. A triagem neonatal para hiperplasia adrenal congênita foi adicionada ao teste do Pezinho em 2013, no Brasil. Um teste anormal é o que excede 30 ng/ml, 48-72 horas após o nascimento das crianças afetadas <sup>(2)</sup> (Figura 13).



**Figura 12** – Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde  
Fonte: MS 2017 <sup>(2)</sup>.

A 17-hidroxiprogesterona é o principal marcador bioquímico para a detecção da HAC por deficiência da 21-hidroxilase<sup>(53)</sup>. Os valores normais devem ser determinados para cada programa individual desde que eles dependam da espessura e do radioimunoensaio utilizado. Em 90% das crianças com síndrome adrenogenital (síndromes virilizantes), o 17 – OHP estará elevado. A partir daí, notou-se que a especificidade do teste varia em 97%, quando realizado pela primeira vez e, 99,8%, na segunda vez. Esses dados dependem do kit e do protocolo operacional escolhidos por cada laboratório<sup>(54)</sup>. Testes falso-positivos podem ocorrer em recém-nascidos gravemente doentes, prematuros e muito baixo peso. Os resultados podem ser confirmados pela dosagem sérica de 17 OHP depois do 3º dia de vida, quando os resultados podem ser expressos como nanograma/decilitro (ng/dl) com valores normais para recém-nascidos e crianças menores que 170 ng/dl. Podem ser expressos também em nanograma por ml (ng/ml) com valores normais para recém-nascidos e crianças de 0,10 a 0,90 ng/ml <sup>(2)</sup>.

As medidas de atividade de renina plasmática podem ajudar a diferenciar entre forma perdedora de sal e virilizante simples<sup>(52)</sup>. Para definir a deficiência enzimática, pode-se utilizar medidas de 17 OH- pregnenolona, 11- desoxicorticosterona e atividade renina plasmática<sup>(15)</sup>.

### Elevação de testosterona

Também obtida depois do 3º dia de vida, ajuda a orientar o tratamento. O resultado habitualmente é expresso em nanograma/decilitro (ng/dl). São admitidos como valores normais índices menores que 40 ng/dl, em crianças pré-púberes, e 15-75 ng/dl em mulheres adultas. É utilizado também para seguimento em pacientes pré-púberes e mulheres adultas<sup>(2,15)</sup>.

### Elevação de androstenediona

A androstenediona é um esteroide androgênico produzido pelas adrenais e gônadas em partes aproximadamente iguais. Sua determinação auxilia a avaliação de síndromes hiperandrogênicas e o seguimento do tratamento de portadores de defeito da 21-hidroxilase. Na monitoração da HAC, a androstenediona nos níveis superiores, mas dentro dos valores de referência tem boa correlação com o bom controle clínico da doença. Em algumas instituições como o Hospital das Clínicas – USP, por exemplo, o acompanhamento é realizado com dosagens quadrimestrais de androstenediona, que é expresso em nanograma/mililitro (ng/ml), com valores normais de 0,3 a 3,7 ng/ml nas mulheres e pré-púberes < 1,6 ng/ml<sup>(15)</sup>.

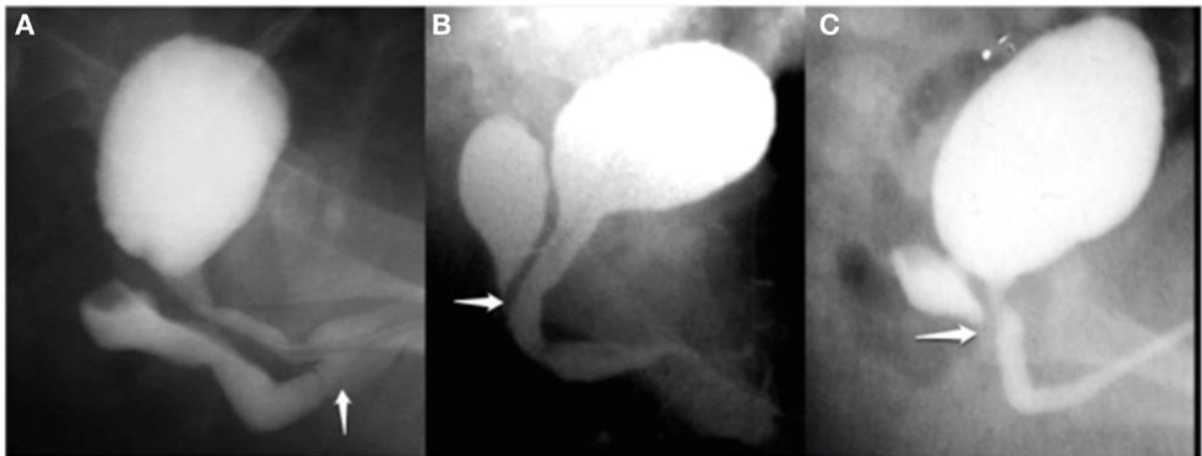
### Níveis alterados de sódio (Na) e potássio (K)

Nas formas perdedoras de sal, o sódio pode estar baixo (valores normais de 135-145 meq/l), pela deficiência de aldosterona que, conforme citado anteriormente, impede a reabsorção de sódio na urina. O potássio costuma estar elevado (valores normais de 3,5 a 5,5 meq/L). Respectivamente, informam perda de sal aliados a baixa ingesta. Com o distúrbio eletrolítico continuado ou de maneira grave, perpetuado por vômitos e diarreia, evidenciam-se os distúrbios do equilíbrio ácido básico mostrando acidemia em gasometria arterial ou venosa, além de importante desidratação<sup>(2,15)</sup>.

#### 3.5.4 Exames complementares

O cariótipo, que é a confirmação genética da HAC, num neonato com genitália ambígua, pode ser obtido ainda na maternidade. Porém, pode ser necessário o teste de FISH

(fluorescent insitu hybridization), caso seja detectada alguma porção de cromossomo Y (SRY)<sup>(2)</sup>. A ultrassonografia de abdome/pelve: mostra aumento de glândulas adrenais que caracterizam a hiperplasia e podem definir a genitália interna feminina, útero na linha média, ovários ou gônadas e trompas. Exame contrastado uretrocistografia miccional: atualmente em desuso, mostram anatomia de bexiga, uretra, anatomia do seio urogenital, presença de utrículo prostático). A genitografia, como mostra a Figura 14, obtida da mesma maneira, informa e classifica o seio urogenital, medindo a distância do canal comum, em baixa (a confluência está próxima do períneo), média (canal comum mais alongado) e alta (confluência longa e vagina curta), o que demanda um planejamento cirúrgico mais detalhado<sup>(55)</sup>. Powell descreveu quatro tipos de seio urogenital: 1. Fusão labial; 2. Confluência distal; 3. Confluência proximal e 4. Vagina ausente<sup>(56)</sup>.

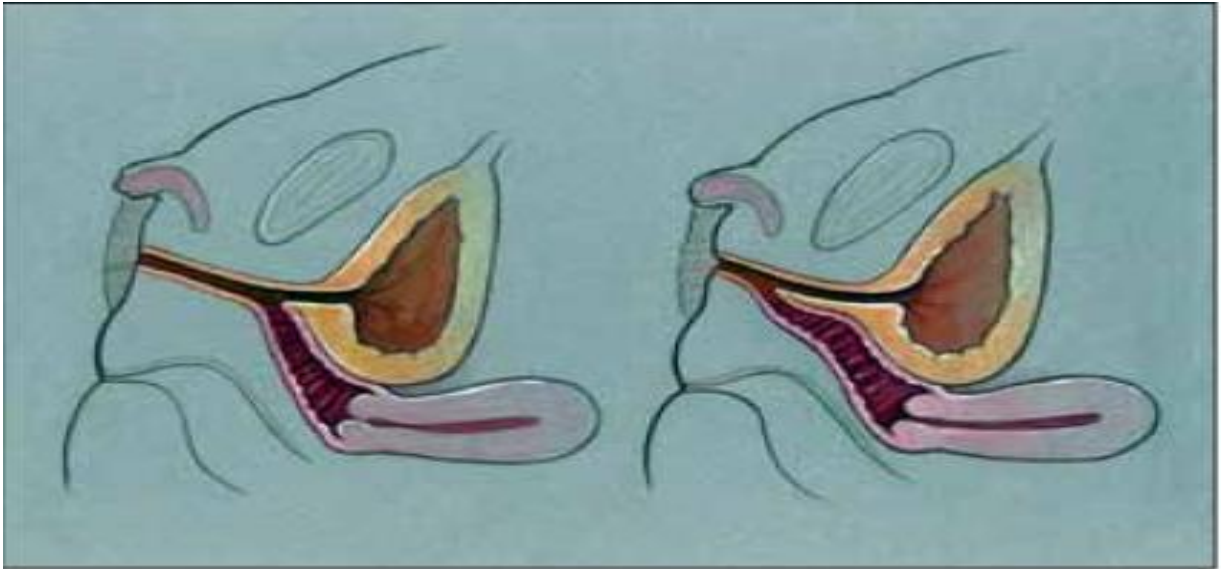


**Figura 13 – Genitografia**

*A genitografia é muito útil para o estudo da morfologia vaginal, dimensões e relação com a uretra. Dependendo da confluência vaginal, no seio urogenital (SUG), foi classificado em (A) baixa, (B) intermediária e (C) alta. A seta branca mostra a confluência da vagina no SUG ou UGS. Urinary continence following repair of intermediate and high urogenital sinus (UGS) in CAH. Experience with 55 cases.*

Fonte: Bailez, Cuenca, Dibenedetto, 2014<sup>(56)</sup>.

Ressonância nuclear magnética de pelve: mostra, de forma detalhada e completa, o seio urogenital, genitália interna feminina, útero e ovários, podendo mostrar tecido prostático<sup>(1)</sup>. Como desvantagem, necessita de anestesia geral em crianças muito pequenas. Por esse motivo, não é utilizado rotineiramente. A genitoscopia normalmente é realizada no mesmo tempo cirúrgico principal, logo depois da indução anestésica. Avalia o seio urogenital para definir anatomia, medir canal comum. Serve também para posicionar sondas e definir estratégia cirúrgica (Figura 15).

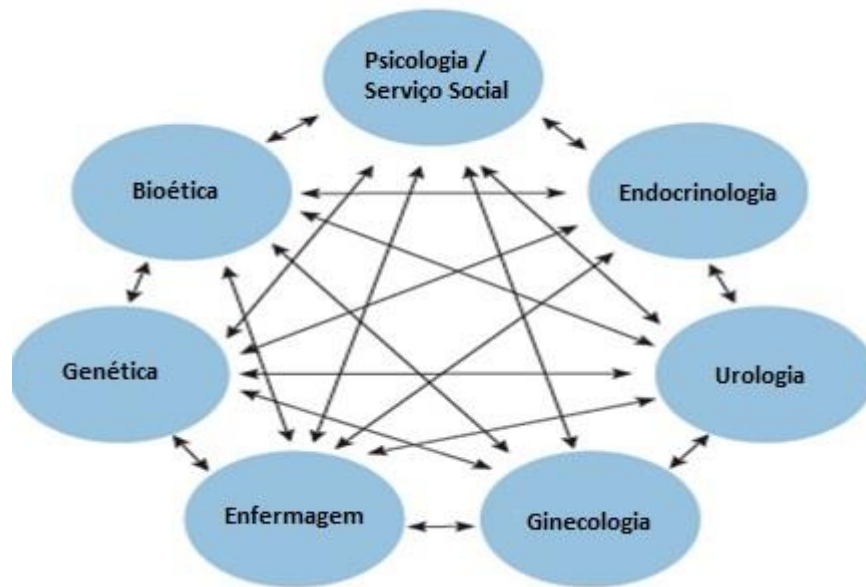


**Figura 14** – Anatomia do seio urogenital: junção de vagina, uretra e saída como canal comum. Confluência alta (esquerda) e confluência baixa (direita).

Fonte: Jeffrey, Cain, Rink, 2009<sup>(58)</sup>.

### 3.5.5 Tratamento

O tratamento preconizado deve ser multidisciplinar, pois se trata de doença emblemática e com muitos aspectos clínicos e psicossociais envolvidos. Idealmente, devem compor o time, o endocrinologista, urologista/cirurgião pediátrico, pediatra clínico, psicólogo, fonoaudiólogo, nutricionista e assistente social (Figura 16).



**Figura 15** – Tratamento: abordagem multidisciplinar

Fonte: Lee e cols. 2010<sup>(57)</sup>.

### 3.5.6 Reposição de glicocorticoide e mineralocorticoides

Para os pacientes suspeitos de HAC, deve-se iniciar hidrocortisona 10 a 20 mg/m<sup>2</sup>/dia, que é a droga de primeira linha, dividida em três doses, depois dos resultados dos exames<sup>(24)</sup>. Deve-se aproveitar os picos diurnos de ACTH e cortisol, oferecendo a maior dose pela manhã. Vigiar peso, crescimento e equilíbrio hidroeletrólítico de perto com coletas seriadas de sangue. As doses de estresse recomendadas de 100 mg/m<sup>2</sup>/dia podem ser dadas durante crises adrenais e doenças que venham a ocorrer. O acetato de fludrocortisona (florinef) quando usado 0,1 a 0,2 mg/dia e 0,4 em recém-nascidos doentes, deve repor os mineralocorticoides. A necessidade de mineralocorticoides diminui com a idade, é reduzida em adultos e pode não ser mais necessário em alguns pacientes, mesmo naqueles perdedores de sal. Entretanto, a reposição deve ser acompanhada pela medida de pressão arterial e dosagem de renina plasmática. Mesmo na forma virilizante simples, utiliza-se a fludrocortisona para otimizar os níveis de 17-OHP e diminuir a necessidade de glicocorticoides<sup>(15)</sup>.

Ainda de acordo com White, em 2012, o objetivo do tratamento é usar o mínimo de glicocorticoide que suprima adequadamente os andrógenos adrenais e mantenha crescimento e ganho de peso normais, geralmente doses menores que 17 mg/m<sup>2</sup>/dia. Os níveis de 17-OHP



devem estar de 100-1000 ng/dl. Os níveis de testosterona (útil apenas para seguimento em pré-púberes e mulheres adultas) e androstenediona devem ser mantidos em níveis apropriados para a idade e sexo <sup>(15)</sup>. Os corticoides devem ser ajustados para prevenir hiperandrogenismo e otimizar o crescimento. A dose deve ser suficiente para suprimir a secreção andrógena sem total supressão do eixo hipotálamo – hipofisário (Figura 17). O tratamento não é recomendado para crianças assintomáticas com formas não clássicas, pois os efeitos danosos superam os benefícios do tratamento, devendo ser tratados aqueles com progressão rápida do crescimento, avanço na idade óssea e pelos pubianos <sup>(15)</sup>.



**Figura 16** – Equilíbrio entre supertratamento e subtratamento no manejo de adultos com HAC. Se um glicocorticoide é administrado em dose fisiológica para prevenir insuficiência adrenal, o hiperandrogenismo persiste. Entretanto, se a dose é aumentada para suprimir o excesso de andrógenos, hiper cortisolismo pode ocorrer. SD= Desvio padrão, BP= pressão arterial, GC= glicocorticoide. Jones HW. The saga of untreated congenital adrenal hyperplasia.

Fonte: Jones Jr, 2011 <sup>(58)</sup>.

Nos adultos, em que crescimento e desenvolvimento estão completos, o objetivo do tratamento é prevenir complicações de longo prazo, preservar fertilidade e função sexual satisfatórias e manter bem-estar social e performance física. Ao mudar a dose de glicocorticoide, o mineralocorticoide deve ser reavaliado. Entre os objetivos do tratamento, está a normalização da androstenediona para homens e androstenediona e testosterona nas mulheres <sup>(15)</sup>, assim como evitar sinais de virilização e crises de perda de sal (Figura 17).

### 3.5.7 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é um dos temas mais controversos na urologia pediátrica contemporânea. É multidisciplinar, envolve orientação médica e psicossocial, deve-se considerar o momento do diagnóstico, circunstâncias sociais (se já criados como sexo masculino ou não), avaliação anatômica (exame físico e exames complementares de imagem) e endoscópica cuidadosa da genitália externa, interna e do trato urinário<sup>(41)</sup>.

#### Genitoplastia feminilizante (GF)

A cirurgia feminilizante compreende o tratamento da hipertrofia do clitóris ou corpo erétil, abordagem do seio urogenital e plástica genital de pequenos e grandes lábios. De acordo com Creighton, os resultados estéticos do procedimento são considerados bem superiores aos resultados funcionais<sup>(41)</sup>.

As técnicas de clitoroplastia foram sendo aprimoradas desde Randolph, em 1970, Mollard, em 1981, e passaram a ser realizadas com preservação do clitóris, depois de um grande estudo de Baskin, em 1999<sup>(59)</sup>. Passou-se a fazer preservação ampla do feixe vasculonervoso com nova modificação da técnica descrita, em 2007, por Poppas<sup>(60)</sup>. Atualmente, a clitoroplastia redutora é a forma mais aceita e utilizada para a reconstrução do clitóris. Com base nas recomendações do consenso sobre DDS, em 2006, foram adotadas práticas mais conservadoras em relação à clitoroplastia, principalmente nas formas leves de clitoromegalia (Prader 1 e 2)<sup>(41)</sup>. Pippi-Salle e cols., em 2007, descreveram uma técnica de clitoroplastia conservadora em que os corpos eréteis do clitóris eram desmembrados e alojados, um de cada lado, nos grandes lábios. O aspecto estético era semelhante ao das técnicas tradicionais, e a operação apresentaria a vantagem potencial de poder ser revertida mais tarde, se esse viesse a ser o desejo da paciente, porém há relatos de queixas de aumento dos grandes lábios durante a ereção causando constrangimentos e desconforto<sup>(61)</sup>.

As vaginoplastias são preconizadas na pré-adolescência, como o segundo tempo da genitoplastia feminilizante (GF). Na maioria das crianças que são designadas ao gênero feminino, a vagina será encontrada ao adentrar a uretra, distal ao esfíncter externo. Poderá haver tecido prostático ao adentrar a abertura do SUG nas crianças mais virilizadas<sup>(44, 62)</sup>.

Fortunoff, em 1964, descreveu a técnica de vaginoplastia com retalho posterior de pele em vagina, utilizado normalmente para confluências baixas e defeitos mais distais<sup>(56)</sup>. Em 1969, Hendren e Crawford reconheceram que a anatomia do SUG era variada, identificaram



medidas de distância da confluência e que isso era fundamental para a reconstrução. Eles propuseram o procedimento de “Pull Through” (abaixamento) para as confluências altas<sup>(63)</sup>.

Os procedimentos mais recentes para vaginoplastia, mobilização conjunta de seio urogenital, “Pull Through” vaginal assistido por vídeo, construção de uma neovagina, ASTRA (abordagem sagital transretal), PUM (mobilização parcial) ou TUM (mobilização total do seio urogenital) tem tido melhores resultados, tanto que os flaps complexos e a separação completa uretrovaginal e Pull Through sob tensão são evitados na GF moderna. Como resultado, algumas das sequelas descritas em mulheres operadas há mais de 20 anos, são incomuns nos coortes contemporâneos<sup>(64)</sup>.

### Genitoplastia masculinizante (GM)

Menos de 10% dos casos de genitália ambígua 46, XX são designados ao sexo masculino. A orientação para a designação para o sexo masculino de criação é baseada em um falo grande o suficiente para funcionar como um conduto urinário, com aparência satisfatória e função para atividade sexual<sup>(43)</sup>.

A reconstrução do falo, através da correção de hipospádias, tem inúmeras técnicas descritas. É realizada nos pacientes que já tenham sido criados no sexo masculino ou naqueles que já fizeram transição de gênero, estabelecida com abordagem multiprofissional e da sua família. Depois da reconstrução genital, a opção cirúrgica de gonadectomia consiste em histerectomia, salpingectomia e ooforectomia, via laparoscopia ou via aberta<sup>(43)</sup>. A retirada das glândulas mamárias, eletivamente pela cirurgia plástica, completa a transição.

### 3.5.8 Acompanhamento/ seguimento

As consultas ambulatoriais têm a frequência determinada pela avaliação clínica, presença de desidratação, avaliação de crescimento e ganho ponderal, sinais de exuberância de virilização da genitália externa. Os exames laboratoriais 17-OHP, androstenediona, testosterona, sódio e potássio para os perdedores de sal, podem variar de mensal a quadrimestral, se estiverem compensados clinicamente e com bons níveis hormonais<sup>(2)</sup>. As dosagens de FSH, LH, DHT, HAM, renina e DHEA apenas quando necessário<sup>(15)</sup>.

A idade óssea, principal marcador de puberdade precoce, é solicitada depois do primeiro ano de vida e seguir anualmente<sup>(2)</sup>. Com o tratamento clínico adequado e boa aderência, a idade óssea tende a ser compatível com a cronológica. Aceita-se variações com

12 meses para mais ou para menos. Quando não há boa aderência ao tratamento, observa-se avanço importante na idade óssea com fechamento precoce das epífises, o que confere baixa estatura a esses pacientes <sup>(65)</sup>.

### 3.5.9 Complicações do tratamento

O uso de corticoide no tratamento da HAC foi disponibilizado na década de 1950, quase um século depois da primeira descrição da doença. Embora essas drogas prolonguem a vida até a idade adulta, as necessidades clínicas desses pacientes não são totalmente contempladas <sup>(65)</sup>. Os guidelines atuais são flexíveis, mas enfatizam a importância de evitar a síndrome de Cushing iatrogênica. A supressão adequada é difícil de conseguir sem doses supra fisiológicas e seus efeitos deletérios associados <sup>(15, 65)</sup>.

As crianças, os adolescentes e adultos com HAC podem ter complicações de longo prazo como: baixa estatura, obesidade, puberdade precoce, hirsutismo, ovário policístico, tumores adrenais ou testiculares, infertilidade e osteoporose. A prevenção e o manejo de complicações em longo prazo, assim como a manutenção da qualidade de vida são uma preocupação maior para adolescentes e adultos com deficiência de 21 hidroxilase <sup>(58)</sup>.

### 3.5.10 Complicações da irregularidade / não aderência no tratamento

De acordo com Tahirovic e cols., as complicações do tratamento irregular, em sua maioria, estão relacionadas à virilização contínua da genitália externa e às complicações metabólicas do hiperandrogenismo, podendo estar associadas ao diagnóstico tardio ou às condições socioeconômicas, quando há dificuldade de acompanhamento e de consultas frequentes <sup>(66)</sup>.

A deficiência conjunta de cortisol e aldosterona na forma perdedora de sal causa a crise adrenal, com desidratação hiponatrêmica e choque hipovolêmico em pacientes com tratamento inadequado. Na forma clássica virilizante simples, como não há crise adrenal, algumas vezes o diagnóstico é mais tardio, podendo já se apresentar bastante virilizada e com sinais de puberdade precoce. A virilização contínua da genitália externa de meninas é uma consequência do descontrole dos níveis de andrógenos, de acordo com White, em 2012 <sup>(15)</sup>.

As formas não clássicas, não raro, são diagnosticadas na vida adulta, por queixas relacionadas a aumento de pilificação, sinais de puberdade precoce, avanço ósseo, ganho de massa muscular, hirsutismo, acne, infertilidade e queixas genitais. Pode haver alterações na

voz (aprofundamento) pelo aumento de andrógenos circulantes ou novo crescimento de clitóris, caso já tenha sido operado previamente<sup>(15, 65)</sup>.

Quando há elevação persistente de andrógenos, podem acontecer alterações na IG e no comportamento de gênero, que caracterizam a disforia ou não conformidade de gênero<sup>(65)</sup>. Estatisticamente, a taxa de reversão de gênero em HAC é menos de 10% e ligada a casos graves e/ou de diagnóstico tardio<sup>(39)</sup>. Para exemplificar, Jones, em 2004, relata um caso de um paciente 46, XX com sexo social masculino, genitália ambígua (hipospádia com criptorquidia bilateral), em que houve necessidade de laparotomia, com diagnóstico tardio intraoperatorio de genitália interna feminina bem formada com útero, ovários e HAC<sup>(58)</sup>.

### 3.5.11 Complicações cirúrgicas

O momento e a indicação da cirurgia são sabidamente controversos, mas os guidelines sugerem a realização de GF precoce, depois do controle clínico. A sugestão dos guidelines, ainda, é que essas cirurgias sejam feitas no tempo único em serviços com experiência comprovada, os centros de referência<sup>(67)</sup>. As complicações mais comumente descritas estão relacionadas à reconstrução genital e são: diminuição de sensibilidade genital, amputação ou hipotrofia do clitóris, neocrescimento ou hipertrofia clitoridiana residual, estenose vaginal, dispareunia, disfunção sexual feminina, problemas urinários e alterações de identidade de gênero<sup>(43,64)</sup>.

### 3.5.12 Hiperplasia /adenocarcinoma de próstata

Conforme já citado anteriormente, na fisiopatologia da HAC, a exposição precoce e continuada de andrógenos pode causar uma estimulação e um aumento das glândulas de Skene no indivíduo 46, XX, que é o tecido similar ao prostático masculino, em histologia e bioquímica.

Localizamos alguns relatos de caso de tecido prostático, hiperplasia benigna e até adenocarcinoma próstata em ambiguidade genital, 46, XX, na sua maioria diagnosticados como HAC, como complicação dessa patologia. Relatos de caso de Perloff, em 1953, Kiviat, em 1978 e Heyns, em 1987, já nos alertavam para essa possibilidade.

Winters, em 1996, relata o caso de uma paciente de 62 anos, criada como mulher até os 32, portadora de genitália ambígua, que transicionou de gênero, teve cirurgia de correção

de hipospádia e iniciou com queixas de diminuição de jato urinário e diagnóstico de massa ao toque retal, alterações no PSA e com biópsia que mostrou adenocarcinoma gleason 3-4<sup>(9)</sup>.

Klessen e cols. demonstraram a presença de tecido prostático na RNM de uma paciente HAC de 21 anos, diagnosticada e operada na infância para feminização, que apresentou aumento de glândulas periuretrais, com tecido de características similares ao prostático. Esse estudo confirmou a RNM como diagnóstico e melhor método de imagem de genitália interna dessas pacientes <sup>(69)</sup>. Subramanian e cols., em 2006, relataram um caso de um paciente HAC 46, XX de 14 anos, criada no sexo masculino, com próstata em sua anatomia típica, confirmada por ultrassonografia transretal e ressonância nuclear magnética <sup>(70)</sup>. Yesikaya e cols., em 2008, relatam paciente de cinco anos, HAC 46 XX, Prader 5, com elevação de PSA, imagem ultrassonográfica e RNM que demonstrou formação infra vesical compatível com próstata. A família desejava criá-la no sexo masculino, e ela aguardava genitoplastia masculinizante, à época do estudo <sup>(71)</sup>.

O estudo de Paulino e cols., em 2009, que demonstrou a existência de 15% de tecido prostático detectável na RNM e com PSA detectável para esses pacientes que demonstraram tecido na RNM, passou a referendar o PSA como marcador androgênico nessas pacientes <sup>(1)</sup>. Em contrapartida, Doherty e cols., em 2012, estudaram 11 mulheres adultas com HAC e nenhuma delas apresentou próstata na RNM, a despeito de todas elas terem elevação androgênica <sup>(72)</sup>.

Fang e cols., em 2013, relataram um caso e fizeram revisão de literatura de uma paciente com HAC virilizante simples, criada no sexo masculino, diagnosticada aos 64 anos, com uma massa adrenal, órgãos pélvicos femininos e uma próstata claramente visualizada, documentada na tomografia computadorizada. Ela tinha queixas de disúria e passado de cirurgias de hipospádia, elevação laboratorial de andrógenos e cariótipo 46, XX. Foi submetida posteriormente a Adrenalectomia videolaparoscópica, histerectomia e salpingooforectomia no mesmo tempo cirúrgico <sup>(73)</sup>. Por fim, Wesselius e cols., em 2017, relatam caso de HAC 46, XX de 64 anos de idade, com sexo social masculino, que foi diagnosticada HAC e iniciou tratamento aos 12 anos. Aos 60 anos, operou carcinoma de sigmoide e, aos 62, teve o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. Essa paciente fazia monitorização do PSA anual pela reposição de testosterona <sup>(10)</sup>.

### 3.6 PSA

O PSA é uma glicoproteína de cadeia única, com 237 aminoácidos e peso molecular de 34 kDa, que atua como serina protease, produzida no retículo endoplasmático das células do epitélio da próstata e encontrada quase que exclusivamente no epitélio prostático<sup>(74,75)</sup>. Localiza-se no braço longo do cromossomo 19, entre os loci 19q13.2 e 19 q 13.4 e é considerado um membro da família das calicreínas. É encontrado em altas concentrações no líquido seminal. A sua produção depende dos andrógenos DHT e da testosterona. Existem estudos que mostram a presença de PSA em crianças, homens ou mulheres<sup>(1)</sup>. Nas mulheres, pode ser produzido também por outros tecidos como: tecido mamário doente, ovários (fibroadenomas e cistos ovarianos), cervix, vagina e vulva<sup>(6,8,73)</sup>.

Na década de 1980, foi estabelecida a relação do PSA com a detecção e o seguimento de pacientes com neoplasia prostática. Hoje, o PSA é considerado um marcador biológico tumoral do câncer de próstata e, há métodos para detectar níveis muito baixos de PSA. Nos meninos normais, em estádios puberais variados, foi descrito correlação positiva entre PSA/testosterona e PSA/estádio puberal nos estudos de Vieira e cols., em 1994, e nos estudos de Khattab, em 2016<sup>(4,12)</sup>. Ainda há poucos trabalhos sobre PSA em crianças e adolescentes do sexo feminino. Randell e cols., em 1996, estudaram PSA de 374 crianças e adolescentes, 178 meninas, de recém-nascidas a 18 anos, e concluiu que de 1 a 10 anos houve 10% de PSA detectado em meninas e 11% dos meninos, o que ele atribuiu à produção de PSA por tecido não prostático em meninas<sup>(76)</sup> (Tabela 2).

**Tabela 2 – PSA Sérico: Concentração em crianças**

Idade	Nº	PSA conc, µg/L			Percentil 95	% com PSA indetectável
		Média	Mediana	Intervalo		
<b>Meninos</b>						
Sangue do Cordão Umbilical	43	0,006	0,004	0-0,044	0,017	35
< 48 h	28	0,019	0,008	0-0,245	0,041	14
3 dias a 12 meses	28	0,007	< 0,003	0-0,025	0,028	57
13 a 35 meses	24	< 0,003	< 0,003	0-0,012	0,011	79
3 a 5 anos	32	< 0,003	< 0,003	0-0,017	0,008	91
6 a 10 anos	39	< 0,003	< 0,003	0-0,029	0,004	90
11 a 14 anos	23	0,238	< 0,003	0-3,01	0,904	52
15 a 18 anos	22	0,254	0,206	0-1,02	0,632	9
<b>Meninas</b>						
Sangue do Cordão Umbilical	51	< 0,003	< 0,003	0-0,016	0,003	90
< 48 h	16	0,031	0,003	0-0,376	0,139	38
3 dias a 12 meses	25	0,003	< 0,003	0-0,042	0,009	84
13 a 35 meses	20	< 0,003	< 0,003	0-0,007	0,007	75
3 a 5 anos	29	< 0,003	< 0,003	0-0,052	0,006	90
6 a 10 anos	33	< 0,003	< 0,003	0-0,003	< 0,003	97
11 a 14 anos	29	< 0,003	< 0,003	0-0,014	0,008	86
15 a 18 anos	26	< 0,003	< 0,003	0-0,014	0,004	85

Fonte: Randell, Diamandis, Ellis, 1996<sup>(72)</sup>.

Antoniou, em 2004, realizou estudo para detectar níveis de PSA em crianças saudáveis, sem patologias genitourinárias ou endocrinológicas e testar se havia diferenças entre sexos e grupos de idade de 0 a 14 anos. O kit foi utilizado para detectar PSA maiores ou iguais a 0,001ng/ml ou 1ng/L. Montou quatro grupos: a) <1anos; b) 1-4 anos, c) 4-12 anos e d) > 12 anos. Ele verificou que o PSA foi detectável em ambos os grupos e que não diferiam até os 12 anos entre os sexos. Depois dos 12 anos, há um aumento nos meninos que denota desenvolvimento da próstata, com  $P < 0,01$  (4) (Tabela 3).

**Tabela 3 – Média de valores de PSA por idade e gênero, (ng/L)**

Grupos de idade	Meninos	Meninas
<b>A</b>	4,711 (4,288–5,135) [4,361–5,090]	5,754 (5,163–6,346) [5,062–6,542]
<b>B</b>	2,915 (2,514–3,317) [2,713–3,133]	3,199 (2,613–3,77) [2,814–3,616]
<b>C</b>	3,421 (3,043–3,799) [3,206–3,651]	2,435 (1,99–2,88) [2,236–2,652]
<b>D</b>	142,6 (141,7–143,5) [109,2–186,1]	4,855 (3,82–5,89) [3,595–6,563]

Fonte: Antoniou e cols, 2004<sup>(5)</sup>.

O teste do PSA realizado é o eletroquimioluminescência, por ensaio. O limite de detecção definido pelo bulário Cobas do exame de PSA total (TPSA) foi baseado no limite do branco (indetectável) e desvio padrão de amostras com concentração baixa, que correspondem à concentração de analito mais baixa que pode ser detectada (valor acima do limite do branco com probabilidade de 95%). O limite de detecção inferior do equipamento é de 0,003 ng/ml, que é calculado como dois desvios padrão de uma amostra isenta de analito ou do padrão mais baixo. O limite de detecção foi determinado com base no limite do branco e no desvio padrão de amostras com concentração baixa (0,014 ng/ml). Porém, os resultados expressos na impressão do resultado para limite de detecção são de 0,01 ng/ml. Valores menores que 0,01ng/ml foram considerados negativos<sup>(74)</sup>.

Alguns autores já relataram a presença de tecido prostático em indivíduos 46, XX com HAC<sup>(1)</sup>. Acredita-se que há estímulo androgênico por meio da diidrotestosterona (DHT) sobre as glândulas parauretrais de Skene, que possuem histologia e composição enzimática compatível com a próstata masculina. Os níveis adotados como valores normais para o sexo feminino na literatura sugerem PSA Total < 0,003 ng/ml. Valores menores são considerados indetectáveis<sup>(4)</sup>. Antoniou e cols., em 2004, verificaram ainda a variação de níveis de PSA no soro de 205 crianças até 12 anos e encontraram, para 123 meninos, valores máximos de 2,768 ng/ml e, para 82 meninas, valores de até 0,287 ng/ml<sup>(4)</sup>.

Fang e cols. relatam que nos protocolos atuais de HAC 46, XX, criadas no sexo masculino ou que transicionaram o gênero, como há reposição de testosterona em níveis acima do esperado para a mulher e para a idade, foi sugerido medida anual do PSA<sup>(73)</sup>.

### **3.7 Gênero x HAC**

#### **3.7.1 Identidade de gênero e orientação sexual**

A identidade de gênero (IG) refere-se ao autorreconhecimento de se identificar e de ser identificado(a) como homem ou mulher, podendo não ser exclusivo de um ou outro grupo. Lee e Houk, em 2010, defendem que há três fatores determinando o desenvolvimento psicosssexual: identidade de gênero, papel de gênero e orientação sexual, que podem não estar alinhados e concordantes nos indivíduos com DDS, que é o conceito estabelecido por J. Money<sup>(39)</sup>. A identidade de gênero, quando adulto, pode ou não concordar com o sexo que lhe foi atribuído ao nascimento<sup>(77,78)</sup>. Acredita-se que os andrógenos neonatais elevados têm efeitos no comportamento de gênero incluindo orientação sexual e identidade de gênero (IG).

Aquelas sem exposição fetal como CAIS ou DG 46, XY, nascidos com genitália externa aparentemente feminina, designadas meninas, mantêm aquele gênero no follow-up em longo prazo, com raras exceções<sup>(39)</sup>.

A genitália, ao nascimento, está correlacionada com escalas de comportamento tardio referente ao gênero, mas não se relaciona com síndromes envolvendo malformações de base não hormonais como extrofia de cloaca e ou agenesia peniana. Os andrógenos pós-natais na infância ou mais tardiamente, também podem contribuir para resultados de gênero<sup>(77)</sup>. Ainda não existem marcadores biológicos para a IG, em casos de DDS, e o conhecimento atual de estruturas e funções do SNC mostram que não é possível aplicar exames de imagem, como ressonância magnética, para detectar uma IG específica<sup>(39)</sup>.

Em estudo de revisão da literatura, Dessens e cols. verificaram que 94,8% de 250 pacientes com HAC 46, XX que foram designadas como femininas desenvolveram identidade do gênero feminina, mas 5,2% dessas pacientes tiveram problemas com a identidade do gênero<sup>(22)</sup>. Segundo Christopher, em 2010, há correlação entre impregnação de testosterona e inconformidade de gênero na HAC<sup>(57)</sup>. Em outra revisão, Furtado e cols., em 2012, relataram que alterações de identidade do gênero podem variar de zero a 18%, nessas pacientes com HAC e cariótipo 46, XX, quando designadas como sexo feminino<sup>(79)</sup>. Khattab e cols. demonstraram que pacientes 46, XX severamente virilizadas, mesmo depois de cirurgias feminilizantes, persistiram com identidade masculina de gênero ou comportamento masculino, sugerindo que o tratamento masculinizante pode ser bem-sucedido, com suporte médico e psicológico adequados<sup>(12)</sup>.

Os guidelines existentes recomendam a designação feminina para o cariótipo 46, XX, visando a preservação da fertilidade<sup>(39)</sup>. Porém, Diamond e Sigmundson, em 1997, propuseram que esses pacientes com HAC e cariótipo 46, XX, nascidos com genitália severamente masculinizada (Prader V), fossem atribuídos ao sexo masculino. Eles defendem que os altos níveis de andrógenos intrauterinos levam a um maior grau de masculinização cerebral e, portanto, a um risco aumentado de disforia de gênero em mulheres<sup>(78)</sup>.

Os estudos do Dutch Group sugerem que o gênero inicial de criação é melhor preditor de identidade de gênero do que a exposição ao andrógeno pré-natal. Além da gravidade da síndrome e da influência do tratamento médico, 3,3% da amostra do autor relatou disforia de gênero em idade precoce<sup>(22)</sup>.

Paterski, em 2015, encontrou IG cruzada entre mulheres com HAC, em que a disforia de gênero foi infrequente. Os dados desse estudo demonstraram que a genética não foi determinante para a construção da identidade de gênero nem da orientação sexual<sup>(80)</sup>. Os



participantes do sexo masculino, apesar de possuírem cariótipo 46 XX, identificaram-se com o gênero masculino. O cariótipo, nesse caso, não determinou como a criança percebe seu sexo e como ela desenvolve sua identidade de gênero. A sua masculinização corporal (genital e/ou cerebral) e o seu contexto familiar de criação parecem compor o processo de configuração da identidade de gênero<sup>(80, 81)</sup>.

A orientação não heterossexual ocorreu mais frequentemente nos grupos de genótipos mais severos, segundo o consenso de 2015, o que sugere tendência à influência dos andrógenos antenatais. Esses estudos podem ajudar a tomada de decisão na designação de gênero nas pacientes severamente virilizadas<sup>(39)</sup>.

### 3.7.2 Designação de gênero

Há um século, o determinante primário de designação sexual era a diferenciação gonadal. Meio século depois, o cariótipo tornou-se o fator mais importante. Essas ideias foram implantadas na década de 1960 quando a abordagem ideal de gênero foi proposta como uma maneira de melhorar os resultados. Essa abordagem foi baseada na designação de gênero e no potencial para fertilidade, na habilidade de desempenhar atividade sexual tradicional e nas limitações para a cirurgia genital<sup>(57)</sup>.

Os guidelines de tratamento da HAC recomendavam designação para o sexo feminino sistematicamente quando o diagnóstico era neonatal, seguindo os protocolos de triagem neonatal, muito eficazes em países desenvolvidos. No passado ainda, um dos critérios para a designação de gênero foi o tamanho do falo adequado para a função sexual. Isso vem sendo atualmente muito debatido<sup>(68)</sup>.

Nos países em desenvolvimento, que possuem triagem neonatal ineficiente, quando o diagnóstico é tardio ou nas pacientes que abandonaram o tratamento, principalmente na forma VS muito virilizadas, os estudos vêm rediscutindo a designação automática recomendada pelos resultados de insatisfação apresentados com a designação de gênero automática para sexo feminino. Em pacientes muito virilizadas, já se discute o atraso na intervenção cirúrgica, para aguardar o desenvolvimento da identidade e do papel de gênero, para adequar a reconstrução da genitália a uma identidade de gênero mais congruente com a criança<sup>(68)</sup>. Quando comparado com HAC menos virilizadas, os estudos de pacientes HAC 46, XX muito virilizadas, mostraram mulheres que tinham menos cônjuges, companheiros ou experiências sexuais com homens e tinham mais dificuldades sexuais, menos atividade sexual, menos relacionamentos pessoais e uma qualidade de vida menor<sup>(39, 51)</sup>.

Os fatores para considerar designação masculina ou feminina incluíram a IG provável na fase adulta (considerada mais importante), qualidade antecipada de função sexual, opções cirúrgicas, indicações, riscos, potencial de fertilidade, evidência de exposição fetal do SNC aos andrógenos, risco de malignidade gonadal e fatores psicossociais (familiar, social e cultural). Mesmo sendo difícil prever, a qualidade antecipada de função sexual é um fator-chave. Evidências sugerem que isso pode não ser influenciado, tanto pela anatomia genital quanto por outros fatores não tangíveis, como o relacionamento interpessoal <sup>(57)</sup>, (Tabelas 4 e 5).

**Tabela 4** – Fatores a serem considerados para designação de gênero

<b>IG adulta provável</b>
<b>Referência aos fatores psicossociais quando o resultado é imprevisível</b>
<b>Fatores psicossociais</b>
<b>Dinâmica familiar</b>
<b>Circunstâncias sociais</b>
<b>Pressões culturais</b>
<b>Exposição andrógena fetal ao sistema nervoso central</b>
<b>Diagnóstico específico, se possível</b>
<b>Desenvolvimento da genitália externa</b>
<b>Ambígua, feminina, masculina</b>
<b>Opções cirúrgicas para reparo funcional</b>
<b>Qualidade antecipada da função sexual</b>
<b>Habilidade para preservar neurovascular para a sensibilidade</b>
<b>Anatomia pós-cirúrgica da genitália</b>
<b>Potencial de fertilidade</b>
<b>Assistida ou não assistida</b>
<b>Presença de células germinativas no tecido ovariano ou testicular</b>
<b>Derivados do desenvolvimento mulleriano internos</b>
<b>Ducto interno masculino e desenvolvimento de glândula acessória</b>
<b>Risco psicossocial individual e para os pais</b>
<b>Designação aceitável considerando situação cultural e social</b>
<b>Designação inapropriada leva à disforia de gênero</b>
<b>Separar IG, papel de gênero e orientação sexual</b>
<b>Minimizar risco físico</b>
<b>Câncer gonadal x reservar células germinativas</b>
<b>Lesão renal e TGU</b>

Fonte: Christopher, Houk, Lee <sup>(57)</sup> .

**Tabela 5** – Recomendações do consenso para designação de gênero

<b>Designação</b>	<b>Base</b>
<b>Feminino:</b>	A. genitália feminina:
<b>CAIS (46, XY)</b>	Todas se identificam meninas
<b>Agenesia de células Leydig 46, XY (defeito no receptor LH)</b>	Sem genitália ambígua
<b>HAC (46, XX)</b>	90% identificam-se como meninas – dados inadequados para aqueles que têm genitália masculina
<b>Masculino</b>	B. 70% identificam-se masculinos
<b>Deficiência de 5 alfa redutase</b>	50% designadas meninas redesignam-se masculinos
<b>Deficiência de 17 B-hidroxiesteroide desidrogenase</b>	
<b>Baseado na diferenciação do sistema reprodutivo interno, externo e gonadal</b>	C. Se testículos funcionais e virilização acentuada
<b>DDS ovotesticular (masc e fem)</b>	Se ovários funcionam e desenvolvimento interno feminino
<b>Disgenesia gonadal mista</b>	
<b>Dados insuficientes por PAIS</b>	
<b>Síndrome / extrofia de cloaca</b>	
<b>Geralmente aqueles com 46, XY com evidência de função testicular, exposição andrógena fetal do SNC e alguma virilização – masculino</b>	

Fonte: Lee PA, Approach to assigning gender in 46 XX CAH with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism.

Fonte: Christopher, Houk, Lee <sup>(57)</sup>.

Nos estudos de Berenbaum e Bailey, em 2003, aqueles que se identificaram como meninos não necessariamente apresentam a genitália mais virilizada ou andrógenos pré-natais mais elevados. Falhas consistentes em associar IG e grau de virilização ou gravidade da

doença sugerem que designar sexo em meninas HAC não deve se basear somente na aparência da genitália ou nos níveis de andrógenos pré-natais<sup>(77,82)</sup>.

O gênero masculino de criação na HAC tem duas principais situações: diagnóstico neonatal, quando a família não aceita o sexo feminino, em culturas em que, religiosa ou socialmente, os homens são favorecidos ou o diagnóstico tardio, sem acesso e sem tratamento precoce, nos países subdesenvolvidos<sup>(83)</sup>. Essas pacientes mostram, no exame físico, sinais de puberdade precoce, genitália virilizada e ausência de gônadas palpáveis<sup>(84)</sup>. Há poucos trabalhos descrevendo pacientes 46, XX criados no sexo masculino, número que chegou a 10% em uma compilação de artigos da revisão feita por Lisieux e cols., em 2018<sup>(85)</sup>.

Para contrapor, Wernert e cols. sugeriram em seu estudo que os indivíduos com DDS XY, DG ou CAIS, geralmente demonstram comportamento típico feminino, uma IG feminina e orientação sexual direcionada aos parceiros homens, sugerindo que o defeito no receptor androgênico ou ausência de andrógenos previne a masculinização do cérebro e comportamento<sup>(86)</sup>.

### 3.7.3 Disforia de gênero

Hoje se sabe que a disforia de gênero afeta 5% dos indivíduos HAC 46, XX. Um terço deles optam em viver como homens, geralmente depois da adolescência. Apesar de pequeno, esse número é muito maior do que na população padrão 0,005 a 0,014% entre homens e 0,002 a 0,003 % entre mulheres adultas nos EUA<sup>(80)</sup>.

De acordo com Lisieux e cols., em 2018, o controle inadequado endocrinológico, bem como o diagnóstico tardio, são substitutos para exposição andrógena em longo prazo e podem influenciar a expressão da disforia de gênero. Altos graus de virilização, como Prader 4 e 5 e/ou níveis de andrógenos altos são suspeitos para determinar maior probabilidade de DG, embora essas teorias não sejam confirmadas pela literatura. E há casos de DG em HAC 46, XX não clássicos<sup>(85)</sup>.

Ainda de acordo com Lisieux e cols., não há uma correlação definida entre as formas de HAC e IG, há viés pelo diagnóstico tardio em países em desenvolvimento e mortes sem diagnóstico de HAC perdedores de sal. Não foi comprovado se algum subgrupo de HAC é mais predisposto a disforia de gênero, a despeitos dos genótipos nulos, fenótipos perdedores de sal e casos Prader 4 e 5 estarem relacionados a comportamento típico masculino e homossexualidade feminina<sup>(85)</sup>.

#### **4 JUSTIFICATIVA**

Estudar os níveis de PSA dos pacientes com HAC 46, XX do ambulatório de Genética Especial da UFBA e do setor de triagem neonatal da APAE; avaliar a plausibilidade do PSA como marcador biológico de virilização nesses pacientes, associando o grau de virilização a níveis de andrógenos elevados, idade cronológica e idade do diagnóstico, idade óssea, formas da doença, classificação genital de Prader, realização de cirurgia, sexo de criação e presença de complicações clínicas.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo de corte transversal, descritivo e analítico, no qual estudamos 66 pacientes com HAC 46, XX, no período de 2017 a 2018, que frequentam o ambulatório de Genética Especial do Hospital das Clínicas Professor Edgar Santos (HUPES-UFBA) e o Setor de Referência de Triagem Neonatal da APAE (Associação de Pais e Amigos de Excepcionais) de Salvador- BA.

Os critérios de inclusão utilizados foram: 1. Pacientes com HAC, 46, XX, de qualquer idade, que tenham registros do nível sérico de PSA e de cariótipo e 2. Pacientes que aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e/ou termo de assentimento.

Os critérios de exclusão adotados foram: 1. Pacientes sem condições clínicas de coleta de exames; 2. Pacientes com suspeita de neoplasias e 3 Pacientes DDS masculinos (46, XY).

A todos os pacientes, foi fornecido o TCLE – termo de consentimento esclarecido (Apêndice 1) e TALE – termo de assentimento (Apêndice 2) para crianças maiores de 7 anos de idade e menores de 18 anos, antes de prosseguir com a coleta de dados e com os exames.

Os pacientes rotineiramente colhem exame de sangue a cada quatro ou seis meses para controle de níveis séricos de andrógenos (testosterona ou androstenediona) e 17-alfa-hidroxiprogesterona (17- OHP). E, ainda, sódio e potássio, para os pacientes que têm a HAC na forma perdedora de sal, conforme os guidelines de acompanhamento da endocrinologia. A dosagem de PSA foi acrescentada aos demais exames, para serem coletados em um mesmo momento. Os exames laboratoriais foram obtidos de vários laboratórios da rede pública e privada. Os exames de PSA obtidos dos pacientes da APAE foram coletados em parceria com um laboratório privado, cujo limite de detecção é  $< 0,01$  ng/ml<sup>(74)</sup>.

Os prontuários foram revisados para dados sociais, idade, idade do diagnóstico, exames de testosterona, 17-OHP e 17-OHP neonatal e androstenediona, forma de apresentação da doença, classificação de virilização da genitália pelos critérios de Prader, idade óssea, se fazem tratamento regular, sexo de criação, realização de cirurgia genital e presença de complicações clínicas.

Observamos a anotação do 17 OHP no teste do pezinho no prontuário, quando presente. A primeira dosagem de 17- OHP, testosterona e androstenediona que foram citadas no prontuário, foi utilizada como referência. A idade óssea é solicitada normalmente depois do primeiro ano de vida, em todos os pacientes e, anualmente, seguindo os protocolos da endocrinologia para acompanhamento de pacientes com HAC. Obtivemos um índice para

correlacionar a idade óssea, dividindo a idade óssea pela idade cronológica (IO/IC), com resultados maiores ou iguais a 1,0 na nossa amostra, demonstrando uma das manifestações clínicas da HAC, que é o avanço da idade óssea, determinado pelos níveis de andrógenos elevados, causando puberdade precoce nesses pacientes. O primeiro registro de idade óssea em prontuário foi utilizado como referência. Foi considerado tratamento regular se os pacientes frequentaram as consultas agendadas, quadrimestrais ou semestrais, utilizaram os medicamentos prescritos e fizeram os exames solicitados com resultados considerados controlados para eletrólitos e andrógenos.

Os pacientes foram classificados de acordo com a avaliação clínica e necessidade de utilização de mineralocorticoides em: forma clássica perdedora de sal e virilizante simples (não perdedora de sal). Os pacientes que tiveram diagnóstico tardio ou aqueles sem história neonatal de ambiguidade genital foram classificadas como portadoras da forma não clássica.

Depois do diagnóstico do teste do pezinho positivo ou forte suspeição clínica (genitália ambígua sem gônadas palpáveis), mesmo com teste negativo, (cerca de 25% dos testes são falso-negativos), o cariótipo é solicitado e o tratamento é imediatamente iniciado em casos de insuficiência adrenal aguda, que ocorre habitualmente na segunda semana de vida. Os pacientes são encaminhados aos ambulatórios multidisciplinares (Endocrinologia, Genética Médica, Psicologia e Urologia ou Cirurgia Pediátrica), grande parte deles no Ambulatório de Genética Especial do HUPES UFBA ou no Setor de Triagem Neonatal da APAE.

Plano de análise estatística:

O cálculo amostral foi dispensado pelo fato de as características da amostra não serem aleatórias e por ser uma doença considerada rara. O cálculo de normalidade também foi dispensado para as variáveis numéricas e categóricas, porque, em função de nossa amostra não ser aleatória, permite apenas as análises não paramétricas. Não há fundamentação para fazer o teste de normalidade para variáveis categóricas, devido ao teorema do limite central, em que qualquer variável que possua 'n' suficientemente grande (maior que 30), tende a ter distribuição normal.

Os resultados do PSA são representados em média, mediana, intervalo interquartil (IIQ) e desvio padrão (DP). Realizamos testes de correlação de Spearman para testar a associação entre o PSA e as variáveis contínuas: idade cronológica, idade ao diagnóstico,

idade óssea, testosterona, 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), 17-hidroxiprogesterona do teste do pezinho (17-OHP Pezinho) e androstenediona.

A associação do PSA com as formas da doença, classificação de Prader, regularidade do tratamento, sexo de criação, fertilidade, realização de cirurgia, avaliação de satisfação com a identidade de gênero através de questionário, presença de complicações clínicas com necessidade de internação e sintomas urinários foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney, quando variáveis com duas categorias e pelo Kruskal-Wallis com mais de duas categorias. Quando o PSA foi categorizado em não detectável ( $< 0,01$ ) e detectável ( $>$  ou igual a  $0,01$ ), foi aplicado o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e qui-quadrado ou teste exato de Fisher para as variáveis categóricas, de acordo com o número esperado de casos ser menor que 5 (Fisher). Os dados foram analisados em bases do SPSS Statistics versão 21.

### **5.1 Aspectos éticos**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências – Escola de Medicina e Saúde Pública e da Universidade Federal da Bahia e com Termos de Anuência das instituições coparticipantes (HUPES – UFBA, APAE, sob o número CAAE: 79271717.0.0000.5544).

Os responsáveis pelos participantes e/ou eles próprios foram informados sobre a pesquisa e seus objetivos, no momento do atendimento multidisciplinar, quando foi aplicado o TCLE e TALE, sempre respeitando os aspectos éticos da Resolução CNS Nº 466 /2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

A autonomia, a beneficência, a justiça, a equidade e a identidade de todos os pacientes foram preservadas. Aqueles que não quiseram participar da pesquisa, continuaram seu seguimento clínico obedecendo a confidencialidade. E, caso algum responsável/paciente desejou desistir durante o transcorrer da pesquisa, logicamente, continuou sendo assistido com o mesmo cuidado dispensado a todos os pacientes. Os dados coletados não foram ou serão divulgados publicamente.

Um aspecto importante a ser considerado é que o PSA foi coletado com a mesma amostra de sangue já comumente coletada para avaliação de outros exames de rotina, clinicamente importantes ou pré-operatórios, não causando sofrimento ou desconforto adicional.



## 5.2 Avaliação de riscos e benefícios

Os pacientes foram esclarecidos sobre a existência de riscos, que são baixos, e apresentados detalhadamente no TCLE (Apêndice 1). Os riscos principais existentes são inerentes à coleta de sangue, que já é habitualmente realizada quadrimestral ou semestralmente, de acordo com as dosagens iniciais ou prévias de hormônios sexuais, eletrólitos como sódio e potássio ou ajuste de medicação, que é feito de acordo com peso e altura do paciente. Podem ser observados: hematomas no local da picada (punção) para obtenção do sangue, infecção, dor local.

Há riscos também identificados em relação ao tratamento hormonal, com uso de múltiplas drogas contendo potenciais efeitos colaterais, mas não relacionados diretamente à pesquisa. Ainda registramos riscos de desconforto psicológico ou de constrangimento durante o preenchimento do questionário de identidade de gênero. Outro risco identificado durante o atendimento ou preenchimento do questionário foi a possibilidade de mobilização emocional, ao ser atendido pela psicóloga componente da equipe, conforme a necessidade.

Os riscos foram minimizados com orientações sobre cuidados laboratoriais da coleta, exame clínico cuidadoso e discreto, acolhimento e sigilo durante a coleta de informações e preenchimento de questionários.

O principal benefício é a definição mais criteriosa e multidisciplinar da necessidade e do melhor momento da cirurgia de genitoplastia para readequação sexual, condizente com os níveis de virilização, sugeridos pelos níveis de PSA, testosterona sérica, 17-hidroxilase progesterona (17-OHP), 17-OHP teste do pezinho, androstenediona, classificação de Prader, idade óssea e questionário de satisfação com a IG, principalmente nos casos de diagnóstico tardio ou virilização acentuada, de acordo com Lee, Houk e cols., em consenso de 2010<sup>(57)</sup>.

Outro benefício listado é o acompanhamento mais frequente nos ambulatórios de genética e urologia, evitando perdas de seguimento, abandono de tratamento ou falhas que poderão retomar níveis hormonais elevados e possíveis consequências clínicas e alterações na identidade sexual, provocados pela elevação de hormônios sexuais.

O benefício para o grupo de indivíduos ao qual o participante pertence é a possível utilização desse marcador da presença de tecido prostático, conforme casos descritos na literatura, de hiperplasia prostática e adenocarcinoma de próstata em HAC 46, XX<sup>(7,8,9,12)</sup>.

E, por fim, quanto aos benefícios para a sociedade como um todo, consideramos que é a melhora da qualidade de vida dessas pessoas, tornando-as mais produtivas para a sociedade e mais satisfeitas com a sua IG.

### **5.3 Hipótese científica**

Pacientes com hiperplasia adrenal congênita 46, XX mais virilizados têm PSA maior que o valor detectável.

Pacientes com HAC têm PSA correlacionado aos critérios clínicos e fatores de virilização.

### **5.4 Hipótese nula**

PSA não é maior que o valor detectável e não está associado a fatores de virilização.

## 6 RESULTADOS

### Amostra

Foram selecionados, no período de 2017 a 2018, nos dois maiores serviços de referência para doenças genéticas e endocrinológicas da Bahia, dentro dos critérios de inclusão, 66 pacientes com HAC, 46, XX. Deles, 39 pacientes são do ambulatório de Genética Especial DDS HUPES-UFBA e 27 do STN Setor de Triagem Neonatal da APAE. O cálculo amostral foi dispensado pelo fato de a amostra não ser aleatória e a HAC ser uma doença considerada rara.

Foram estudados pacientes com amplitude de idade de recém-nascidos (0,08) a 44 anos, que frequentam os dois serviços multidisciplinares. Observamos que 28/66 (42,4%) pacientes têm menos de cinco anos de idade. A idade foi registrada em anos. Os pacientes foram diagnosticados com média de idade de  $1,28 \pm 2,34$  anos, variando de neonatos a nove anos de idade. Obtivemos nos pacientes da APAE a maior porcentagem de diagnóstico neonatal.

A idade óssea foi registrada em anos e seguimos as rotinas dos protocolos dos serviços que orientam a primeira avaliação da idade óssea depois do primeiro ano de vida. A proporção entre a idade óssea e a idade cronológica (IO/IC) foi maior ou igual a 1, demonstrando o avanço, que é determinado pela elevação persistente de andrógenos. Obtivemos a informação em 41/66 (62,1%) dos pacientes. Alguns deles perderam o acompanhamento e/ou não conseguiram realizar o exame, ou ainda não atingiram a idade suficiente.

Todos os 66 pacientes obtiveram a dosagem de PSA. Em nossa amostra, 49/66 pacientes (74,3 %) tiveram valores  $< 0,01$  ng/ml (PSA indetectável). Dezesete pacientes (25,7 %) tiveram o PSA detectável (valores maiores ou iguais a 0,01 ng/ml). A testosterona, androstenediona e 17 – OHP estavam elevadas na maior parte dessas pacientes. Três dos 66 pacientes (4,5%) não tinham anotação de valor de testosterona. Cinquenta e uma de 66 pacientes (77,2%) tinham registro de androstenediona. Todos os pacientes da amostra tinham registro de 17 – OHP. Trinta e quatro das 66 (51,5%) tiveram dosagens do 17 OHP Neonatal, ou teste do pezinho, que é considerada a triagem neonatal. Observamos esses pacientes em maior número no STRN da APAE com registro dessa dosagem em 25/27 (92,6 %) dos pacientes. Nos pacientes da APAE, apenas duas delas com idade maior que 10 anos não tinham esses registros no prontuário. No grupo HUPES, 8/37 tinham essa dosagem neonatal. Variáveis resumidas na Tabela 6.

**Tabela 6** – Variáveis contínuas: variação, média, mediana, intervalo interquartil (IIQ) e desvio padrão – **66 pacientes**

Variáveis	Amplitude	Média ±desvio padrão	Mediana	Intervalo interquartil
<b>Idade (anos)</b>	0,08 – 44	11,45±10,74	7,50	3,00- 18,25
<b>Idade do diagnóstico (anos)</b>	0,08 – 9,00	1,47±2,34	0,08	0,08 – 1,10
<b>Idade óssea /Idade Clínica</b>	1,00 -2,86	1,46±0,42	1,41	1,125 -1,760
<b>PSA (ng/ml)</b>	0,00 – 0,69	0,030±0,09	0,00	0,00 – 0,0125
<b>Testosterona (ng/dl)</b>	1,64– 1230,0	212,64±251,83	116,9	51,82 – 287,00
<b>Androstenediona (ng/ml)</b>	0,30 – 10,0	4,87±3,88	4,10	1,18 – 9,40
<b>17-OHP (ng/dl)</b>	166,0 – 18075,0	5195,9±5252,81	2865,0	1890,0 – 6725,00
<b>17-OHP neonatal (ng/ml)</b>	39,0 – 757,0	289,95±226,17	208,92	70,55– 480,83

Variáveis categóricas

Formas da doença

**Tabela 7** – Distribuição das formas da doença e origem do paciente na amostra

FORMAS	HUPES N=39 N(%)	APAE N=27 N(%)
<b>HAC Perdedora de Sal (57,6 %)</b>	19 (48,7)	19 (70,4)
<b>HAC Virilizante Simples (36,4 %)</b>	18 (46,2)	6 (22,2)
<b>Forma não clássica (6,1%)</b>	2 (5,1)	2 (7,4)

Classificação de Prader

A maioria dos nossos pacientes estão situados na classificação de Prader 3 e 4, um estado intermediário de virilização da genitália. (Tabela 8).

**Tabela 8** – Distribuição da classificação de Prader na amostra

<b>Classificação do Prader</b>	<b>N(%)</b>
Prader 1	3 (4,50%)
Prader 2	7 (10,60%)
Prader 3	35 (53,00%)
Prader 4	19 (28,80 %)
Prader 5	2 (3,00 %)

#### Tratamento regular

Cinquenta e um de 66 pacientes (77,3 %) tiveram seu tratamento atribuído como regular e 15 (22,7 %) assumiram não seguir as orientações, com constatação no exame físico e laboratorial.

#### Sexo de criação

Nossa amostra teve 93,9 % (62/66) criados no sexo feminino e quatro pacientes (6,1%) foram criados como meninos.

#### Cirurgia

**Tabela 9** – Realização de cirurgia e de tipo de cirurgia

<b>Cirurgia</b>	<b>N (%)</b>
Operada feminilizante	40 (60,60 )
Operada virilizante	02 (3,00 )
Não operada	24 (36,40)

#### Internação por complicações clínicas da doença

Trinta pacientes (45,5 %) tiveram internações por desidratação ou infecções que se agravaram pela desidratação. Nos que foram internados por complicações, a maioria (29/30) tinha a forma clássica perdedora de sal <sup>(8)</sup>, com significado estatístico, valor de  $p < 0,001$ .

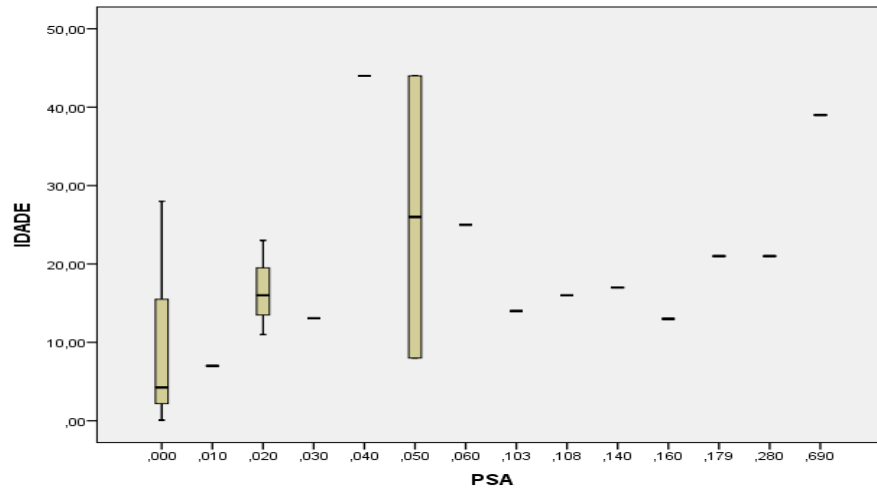
## PSA X Variáveis numéricas

Comparamos valores de PSA com as variáveis contínuas como idade do diagnóstico, idade óssea/idade cronológica (IO/IC), testosterona, androstenediona, 17-OHP e 17-OHP Teste do pezinho. Houve significado estatístico para idade, idade do diagnóstico, testosterona e androstenediona (Tabela 10).

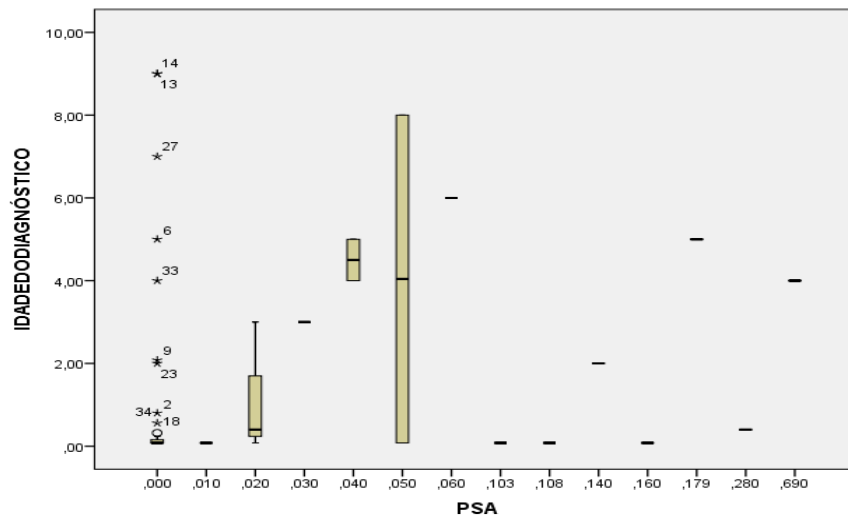
**Tabela 10** – Teste de correlação entre PSA x variáveis contínuas

<b>Variáveis numéricas x PSA</b>	<b>Média±Desvio padrão</b>	<b>Valor de P*</b>
<b>Idade (anos)</b>	11,45±10,74	<0,001
<b>Idade do diagnóstico (anos)</b>	1,47±2,34	0,002
<b>IO/IC (anos)</b>	1,46±0,42	0,753
<b>Testosterona (ng/dl)</b>	212,64±251,83	0,001
<b>Androstenediona (ng/ml)</b>	4,87±3,88	0,015
<b>17 OHP (ng/dl)</b>	5195,90±5252,81	0,106
<b>17 OHP Teste Pezinho (ng/ml)</b>	289,95±226,17	0,142

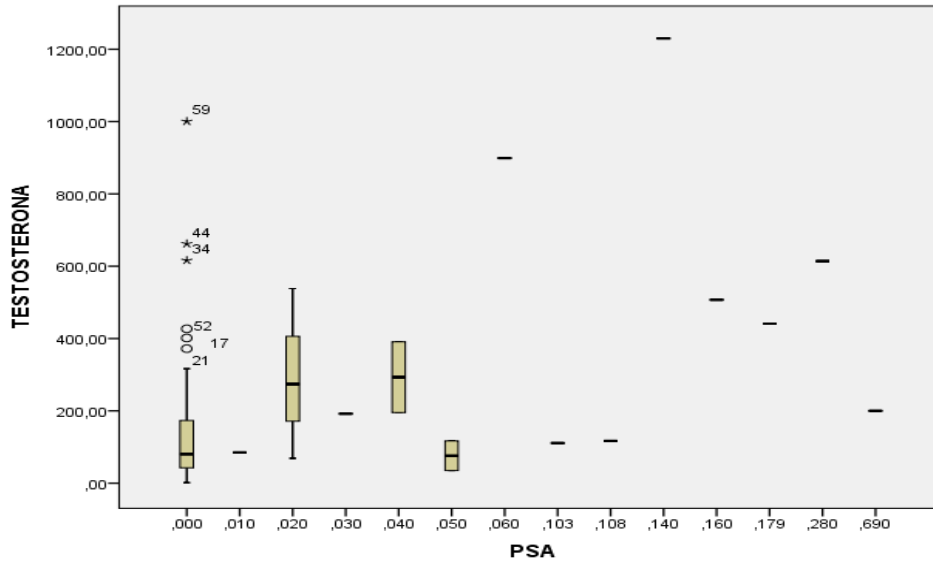
*\*Teste de correlação de Spearman*



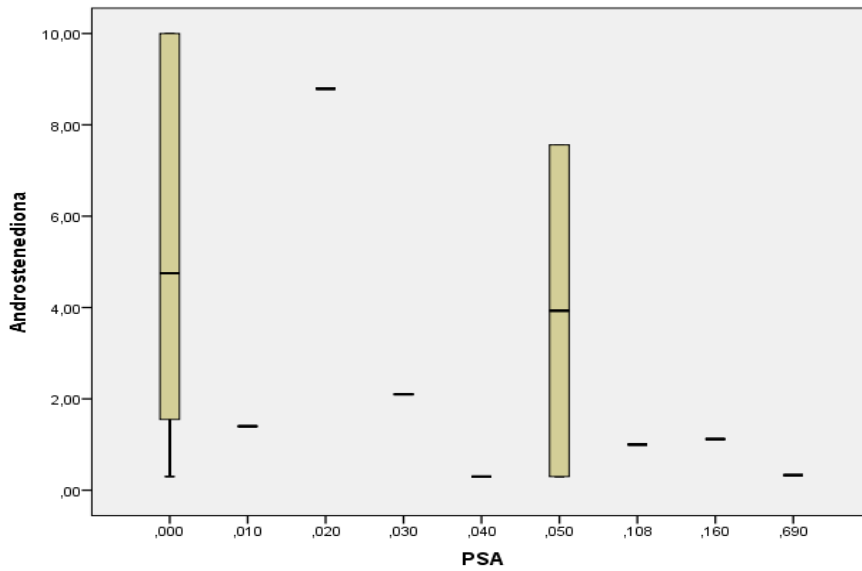
**Figura 17** - Distribuição do PSA (ng/ml) por Idade Cronológica (anos)



**Figura 18** - Distribuição do PSA (ng/ml) por Idade do Diagnóstico (anos)



**Figura 19 - Distribuição do PSA (ng/ml) x testosterona (ng/dl)**



**Figura 20 - Distribuição do PSA (ng/ml) x Androstenediona (ng/ml)**



## PSA X Variáveis categóricas

Ao analisar o PSA confrontando-o às formas da doença, tais como classificação de Prader, regularidade do tratamento, sexo de criação, fertilidade, orientação sexual, questionário de avaliação de satisfação com a IG, tipo de cirurgia, complicações clínicas e sintomas urinários, verificamos que houve significado estatístico apenas para complicações clínicas com  $p=0,035$ , porém sem correlação clínica, pois os pacientes que tiveram PSA mais elevados são da forma virilizante simples, os quais não tiveram internação por complicações clínicas (Tabela 11).

**Tabela 11 - PSA x variáveis categóricas**

Variáveis	Média ± Desvio padrão	Valor de P
Formas		0,534*
VS	0,030 ± 0,050	
PS	0,030 ± 0,120	
NC	0,010 ± 0,010	
Prader		0,733*
1	0,000 ± 0,000	
2	0,004 ± 0,011	
3		
4	0,024 ± 0,058	
5	0,000 ± 0,161	
	0,010 ± 0,014	
Tratamento regular		0,123**
Sim	0,014 ± 0,037	
Não	0,082 ± 0,185	
Sexo de criação		0,263**
Masculino	0,049 ± 0,086	
Feminino	0,029 ± 0,097	
Tipo de cirurgia		0,079**
Feminilizante	0,042 ± 0,119	
Masculinizante	0,099 ± 0,112	
Não operados	0,004 ± 0,021	
Complicações clínicas		0,035**
Internação	0,014 ± 0,053	
Não internação	0,043 ± 0,120	

\*Teste Kruskal-Wallis \*\*Teste Mann-Whitney

## Análise categórica do PSA detectável/ PSA não detectável

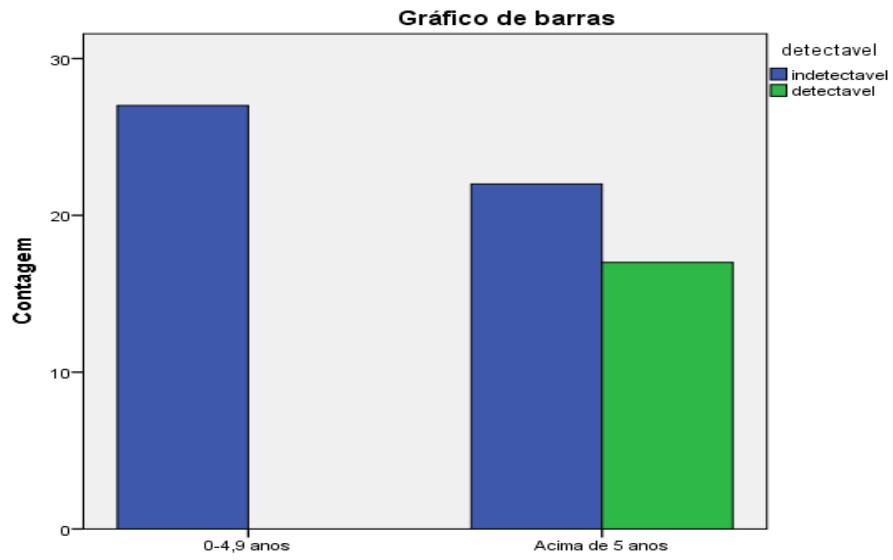
### PSA detectável/não detectável e variáveis numéricas

Ao direcionarmos para uma análise categórica do PSA, em valor detectável ou maior, ou igual a 0,01 e indetectável valor menor que 0,01, no teste de Mann-Whitney, permanecemos com significado estatístico para idade ( $p < 0,001$ ), idade de diagnóstico ( $p = 0,003$ ), testosterona ( $p = 0,002$ ) e androstenediona ( $p = 0,023$ ) (Tabela 12). Observamos ainda que o PSA passa a ser detectável na amostra depois dos cinco anos de idade (Figuras 21 e 22).

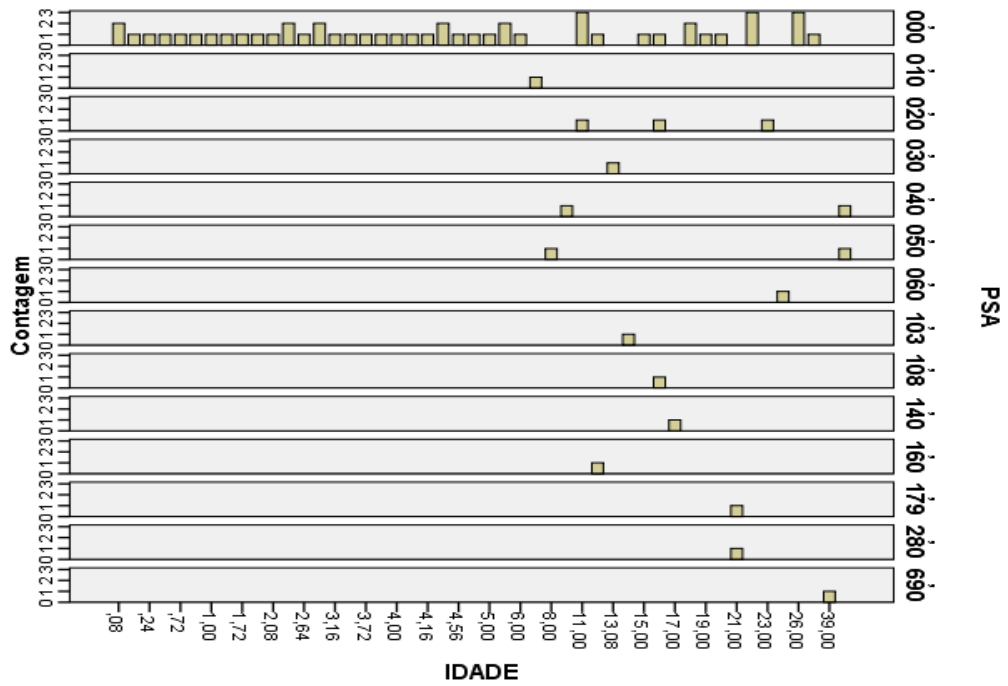
**Tabela 12** - Distribuição das variáveis numéricas x PSA detectável/ não detectável

Variáveis numéricas	PSA detectável (Média±DP)	PSA indetectável (Média±DP)	Valor de P
Idade	20,12 ± 11,77	8,44 ± 8,62	0,001
Idade do diagnóstico	2,42 ± 2,55	0,88 ± 2,15	0,003
IO/IC	1,48 ± 0,32	1,46 ± 0,47	0,542
Testosterona	353,84 ± 326,58	158,22 ± 196,27	0,002
17OHP	5316,47 ± 4567,87	5154,18 ± 5513,82	0,137
17 OHP Pezinho	**	279,53 ± 221,22	0,139
Androstenediona	2,54 ± 3,26	5,22 ± 3,82	0,023

\*Teste de Mann Whitney; \*\* Apenas um paciente do grupo PSA detectável tem o registro do 17-OHP teste do pezinho



**Figura 21** - Distribuição do PSA detectável/ não detectável (ng/ml) por idade (anos)



**Figura 22** - Distribuição do PSA detectável / não detectável (ng/ml) x idade (anos)

## PSA detectável/ não detectável x variáveis categóricas

Ao compararmos o PSA detectável ou não detectável com variáveis categóricas, pelo teste Quiquadrado e teste de Fisher, observamos  $p < 0,05$  apenas para internação por complicações clínicas, porém sem correlação clínica, pois os pacientes que tiveram PSA mais elevados foram os que não necessitaram de internação (Tabela 13).

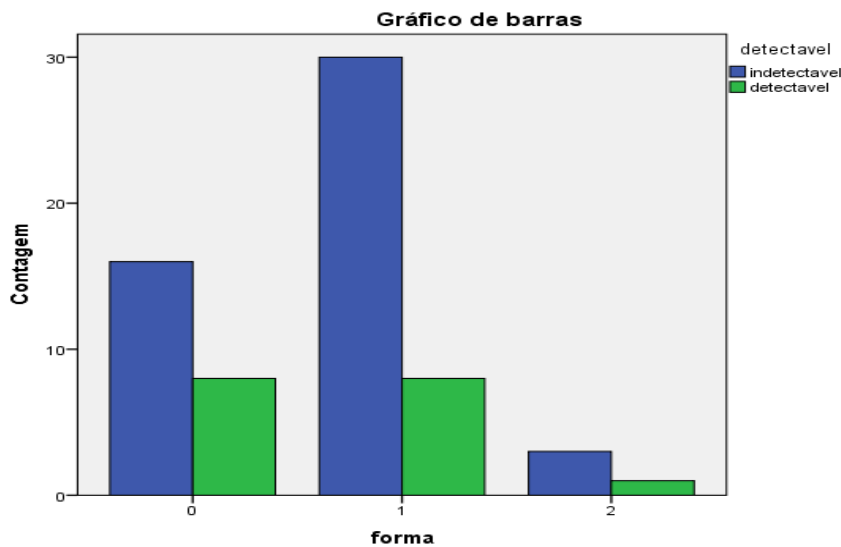
**Tabela 13** - PSA detectável/não detectável x com variáveis categóricas

Variáveis	PSA indetectável N (%)	PSA detectável N (%)	Valor de P
Forma			0,560 *
VS	16 (24,2)	08 (12,2)	
PS	30 (45,4)	08 (12,2)	
NC	03 (4,5)	01 (1,5)	
Prader			0,683 *
1	03 (4,5)	00 (0,0)	
2	06 (9,0)	01 (1,5)	
3	25 (37,8)	10 (15,2)	
4	14 (21,4)	05 (7,6)	
5	01 (1,5)	01 (1,5)	
Tratamento regular			0,137 **
Sim	40 (60,6)	11 (16,7)	
Não	09 (13,7)	06 (9,0)	
Sexo de criação			0,271 **
Masc	02 (3,00)	02 (3,00)	
Fem	47 (71,3)	15 (22,7)	
Tipo de cirurgia			0,139 **
Fem	26 (61,9)	14 (33,3)	
Masc	00 (0,0)	02 (4,8)	
Complicações clínicas			0,035 **
Internação	26 (39,4)	04 (6,1)	
Não internação	23 (34,8)	13 (19,7)	

\* Quiquadrado; \*\* Fisher

## Formas

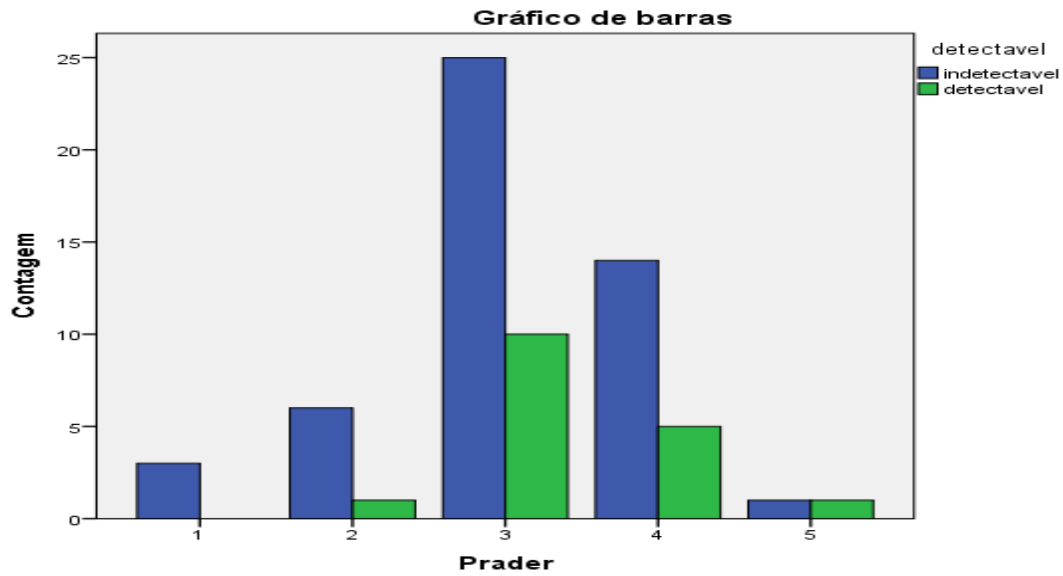
Oito de 24 pacientes da forma virilizante simples (33,3%) e 8/38 da forma perdedora de sal (21%) tiveram PSA detectável e houve um paciente de quatro analisados com PSA detectável na forma não clássica (25%). O valor de p foi 0,56 (não significante estatisticamente). Observamos PSA mais elevado em maior proporção dos pacientes da forma VS (Figura 23).



**Figura 23** - Distribuição do PSA detectável x formas da doença (0= Virilizante simples, 1= Perdedora de sal e 2= não clássica)

## Classificação de Prader

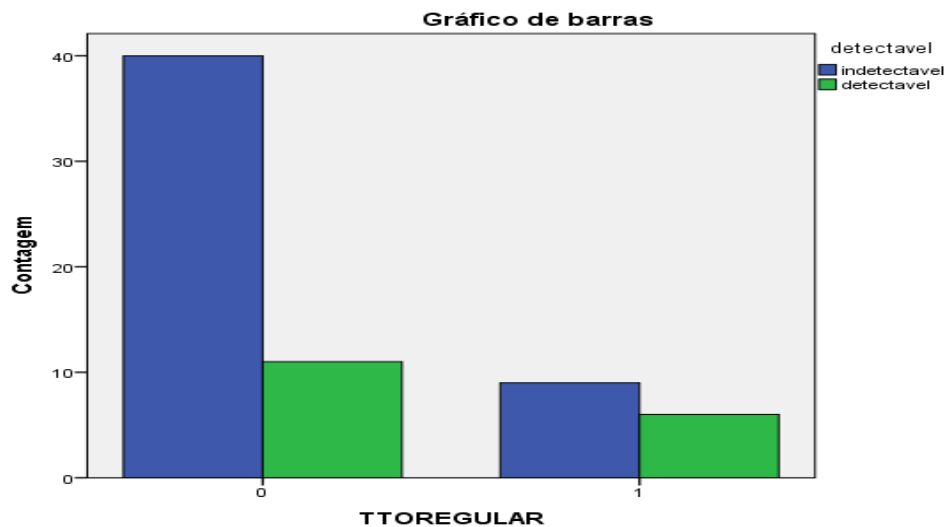
O maior número de pacientes com PSA detectável foi observada no Prader 3 (10 pacientes) e Prader 4 (5 pacientes). Nesses dois grupos, também está a maior parte dos pacientes, no total de 54, com  $P=0,683$ , não significante estatisticamente (Figura 24).



**Figura 24** - Distribuição do PSA detectável x não detectável x classificação de Prader: 1, 2, 3, 4 e 5

Tratamento regular

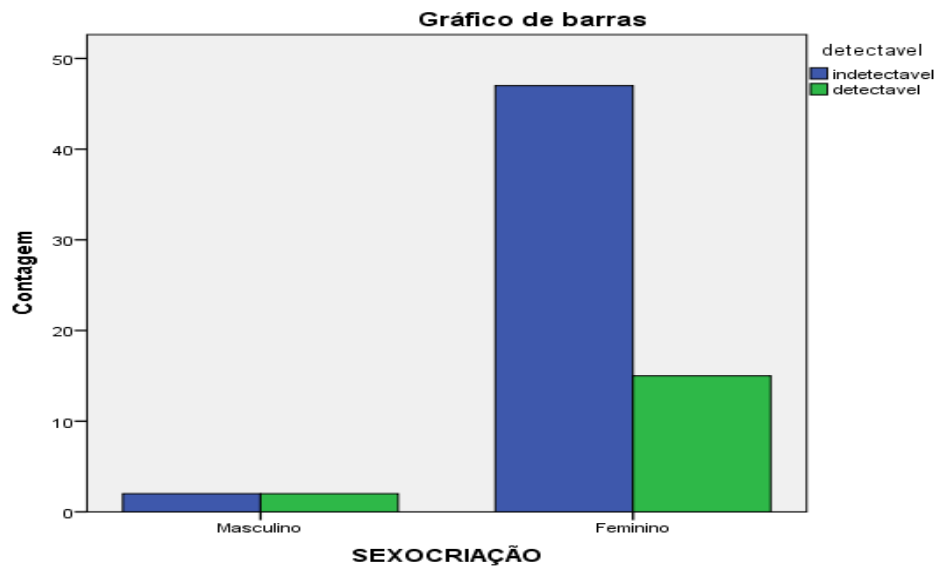
O PSA foi detectável em 11/51 que tiveram seu tratamento atribuído como regular e 6/15 que tiveram seu tratamento considerado irregular, com  $p=0,137$  (Figura 25).



**Figura 25** - Distribuição do PSA detectável x tratamento regular (0= tratamento regular e 1= tratamento irregular)

### Sexo de criação

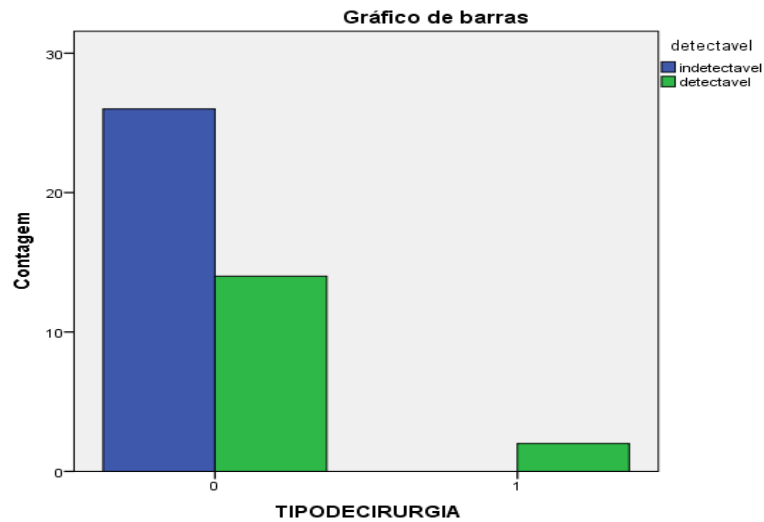
Das pacientes criadas no sexo feminino (92,9%), 47 delas tinham PSA indetectável e 15 tinham PSA detectável, com valor de  $P= 0,271$ . Dos quatro criados no sexo masculino, dois tinham PSA detectável (Figura 26).



**Figura 26 - Distribuição do PSA detectável x sexo de criação**

### Cirurgia

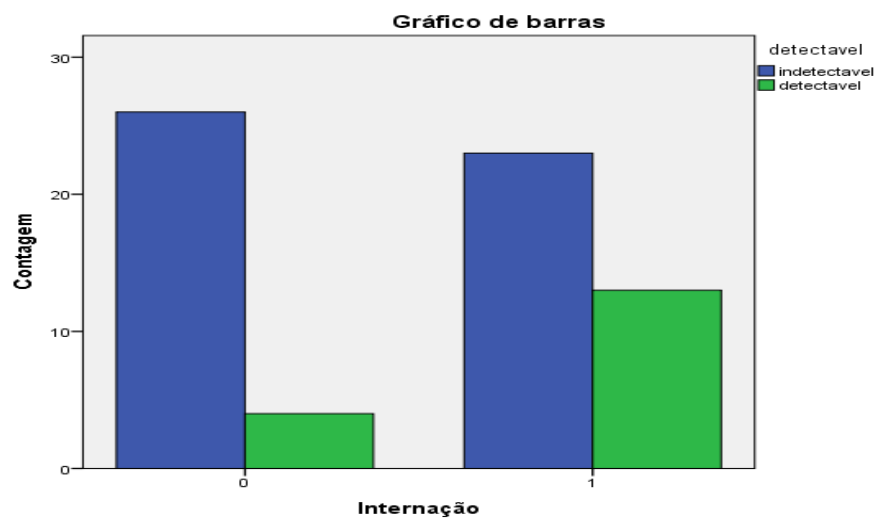
Quarenta e dois de 66 pacientes foram submetidas a cirurgia. Dezesseis deles tiveram PSA detectável. Das 24 pacientes não operadas, apenas uma tem PSA detectável. Das quarenta que tiveram cirurgia feminilizante, 14 tinham PSA detectável. As duas que foram submetidas a cirurgia masculinizante, tinham PSA detectável. O valor foi de  $p=0,139$  (Figura 27).



**Figura 27** - Distribuição do PSA detectável x realização de cirurgia genital (0= feminilizante e 1= masculinizante)

#### Complicações clínicas

Trinta pacientes necessitaram de internação, dos quais quatro tinham PSA detectável. Dos 36 pacientes que não necessitaram de internação por complicações clínicas, 13 tinham PSA detectável, com  $p=0,032$ , porém sem correlação clínica. Dos trinta pacientes que necessitaram de internação, 29 eram da forma perdedora de sal e um da forma virilizante simples ( $p < 0,001$ ). Os pacientes que não tiveram necessidade de internação foram aqueles que tiveram níveis mais altos de PSA, forma virilizante simples (Figura 28).



**Figura 28** - Distribuição do PSA detectável x complicações clínicas (0= internação e 1= sem internação). Pacientes que não internaram tiveram maior PSA. Forma virilizante simples.

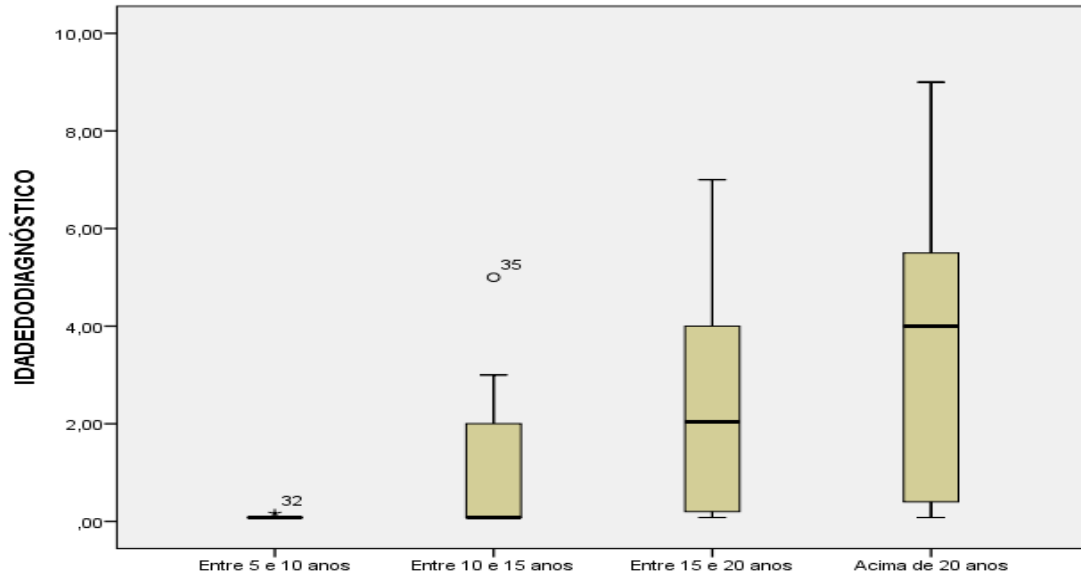


Análise da amostra por faixas de idade: menores de cinco anos, de 5-10, 10-15, 15-20 e maiores de 20 anos.

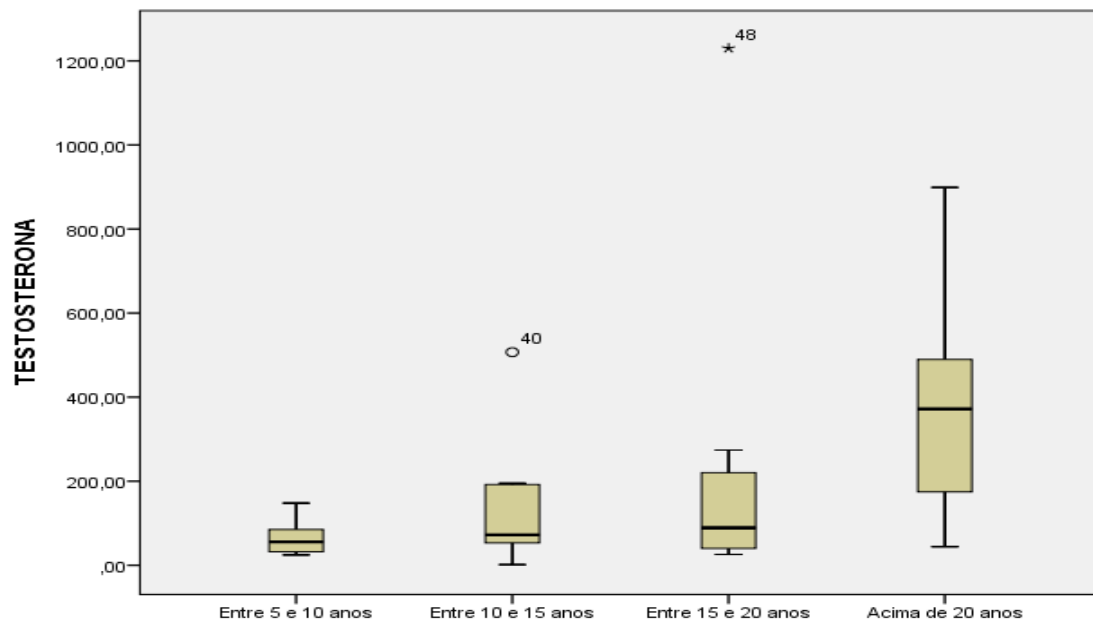
Depois da constatação de que o PSA foi detectável depois dos cinco anos de idade, foram analisadas as variáveis contínuas e categóricas, por faixas etárias, para o subgrupo de pacientes maiores de cinco anos de idade.

**Tabela 14 - Análise de variáveis contínuas x faixas de idade (Kruskal-Wallis)**

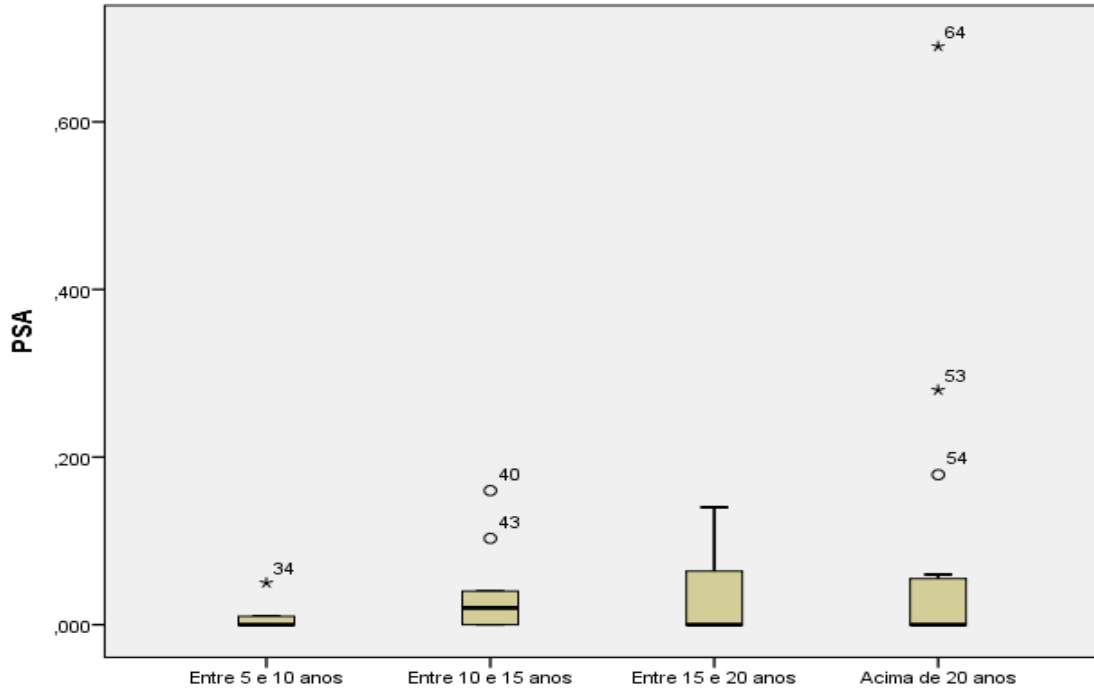
Variável	Estat.	5-9,9 anos	10-14,9 anos	15- 19,9 Anos	>20 anos	Valor de P
<b>Idade do diagnóstico</b>	N	6	9	8	15	0,008
	Med	0,093	1,17	2,44	3,43	
	Medn	0,08	0,08	2,04	4,00	
	DP	0,032	1,79	2,49	3,37	
	IIQ	0,08- 0,10	0,08- 2,50	0,14- 4,50	0,04- 6,00	
<b>IO/ IC</b>	N	4	7	8	13	0,670
	Med	1,59	1,45	1,35	1,49	
	Medn	1,25	1,29	1,30	1,50	
	DP	0,87	0,40	0,289	0,279	
	IIQ	1,01- 2,51	1,22- 1,80	1,13- 1,60	1,18- 1,76	
<b>PSA</b>	N	6	9	8	15	0,730
	Med	0,010	0,039	0,033	0,087	
	Medn	0,000	0,020	0,000	0,00	
	DP	0,020	0,056	0,056	0,184	
	IIQ	0,00- 0,020	0,00- 0,071	0,000- 0,086	0,00- 0,06	
<b>Testosterona</b>	N	6	9	8	15	0,009
	Med	66,80	137,71	244,37	356,56	
	Medn	55,56	72,50	89,15	372,00	
	DP	46,92	153,31	406,97	240,81	
	IIQ	30,16- 100,75	45,45- 193,80	39,50 – 247,25	166- 538,00	
<b>17- OHP</b>	N	6	9	8	15	0,40
	Med	2558,33	4440,66	4323,70	3998,66	
	Medn	2030,00	3660,00	1665,00	2850,00	
	DP	1084,40	4610,22	5766,42	3605,95	
	IIQ	1807,50- 3535,00	1955,00- 4960,00	541,45- 8610,0	2460,0- 3400,0	
<b>17- OHP teste pezinho</b>	N	3	2	0	2	0,89
	Med	381,33	346,35		234,00	
	Medn	498,00	346,35		234,00	
	DP	283,60	406,79		147,07	
	IIQ	58,00- 498,00	58,70- 346,35		130,00- 234,00	
<b>Androstened.</b>	N	6	8	3	9	0,49
	Med	4,01	3,14	2,33	5,39	
	Medn	3,60	2,31	1,40	6,40	
	DP	3,50	3,02	1,97	3,86	
	IIQ	1,12- 6,40	0,50- 5,67	1,00- 1,41	1,05- 9,05	



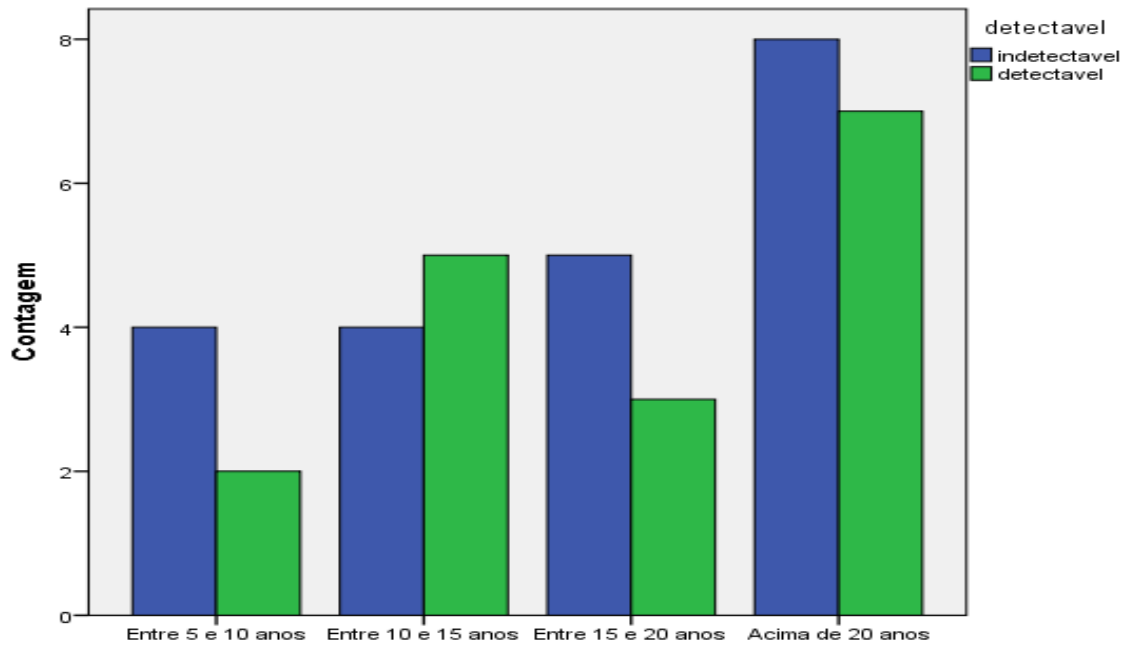
**Figura 29** - Distribuição da Idade do diagnóstico por faixas etárias > 5 anos



**Figura 30** - Distribuição da testosterona por faixas etárias > 5 anos



**Figura 31** - Distribuição do PSA (ng/ml) x faixas de idade (anos)



**Figura 32** - Distribuição do PSA detectável por faixas de idade.  $P = 0,81$  (quiquadrado)

**Tabela 15 -** Variáveis categóricas x faixas de idade > 5 anos (de 5 a 10, de 10 a 15, de 15-20 a maiores de 20 anos): Teste quiquadrado.

VARIÁVEIS	5-10ª N(%)	10-15 a	15-20a	>20a	VALOR DE P
<b>Formas</b>					0,122
<b>VS</b>	00 (0,0)	03(7,90)	05 (13,1)	09 (23,7)	
<b>PS</b>	05 (13,1)	04(10,6)	02 (5,3)	06 (15,8)	
<b>NC</b>	01 (2,6)	02 (5,3)	01 (2,6)	00 (0,0)	
<b>Prader</b>					0,839
<b>1</b>	01(2,6)	01(2,6)	01(2,6)	00(0,0)	
<b>2</b>	00(0,0)	01(2,6)	00(0,0)	00(0,0)	
<b>3</b>	03(7,90)	05(13,1)	05(13,1)	10(26,3)	
<b>4</b>	02(5,3)	02(5,3)	02(5,3)	04(10,7)	
<b>5</b>	00(0,0)	00(0,0)	00(0,0)	01(2,6)	
<b>Tratamento Reg</b>					0,822
<b>Sim</b>	04(10,7)	07(18,4)	07(18,4)	12(31,4)	
<b>Não</b>	02(5,3)	02(5,3)	01(2,6)	03(7,90)	
<b>Sexo criação</b>					0,630
<b>Masc</b>	00(0,0)	00(0,0)	01(2,6)	01(2,6)	
<b>Fem</b>	06(15,9)	09(23,7)	07(18,4)	14(36,8)	
<b>Tipo de cirurgia</b>					0,703
<b>Masc</b>	00(0,0)	00(0,0)	01(3,20)	01(3,20)	
<b>Fem</b>	03(9,70)	07(22,6)	06(19,4)	13 (41,9)	
<b>Internação por complicações clínicas</b>					0,148
<b>Sim</b>	03(7,90)	04(10,7)	00 (0,0)	05(13,1)	
<b>Não</b>	03(7,90)	05(13,1)	08 (21,1)	10(26,2)	
<b>PSA detectável</b>					0,810
<b>Indetectável</b>	04(10,6)	04(10,6)	05(13,1)	08(21,1)	
<b>Detectável</b>	02(5,3)	05(13,1)	03(7,90)	07(18,3)	

## 7 DISCUSSÃO

A amostra teve ampla variação de idade, desde recém-nascidos até a vida adulta (44 anos), caracterizando o perfil dos grandes centros de referência. Observamos pacientes mais velhas dada a antiguidade do serviço HUPES UFBA e pacientes mais jovens no STRN APAE, por ser um serviço mais jovem. Apesar da média da idade do diagnóstico ser elevada (1,47 anos), houve uma melhoria na qualidade do diagnóstico, depois da implantação do 17-OHP no teste do pezinho, em 2014, no Brasil, quando foi implantado o setor de triagem Neonatal da APAE. O 17-OHP neonatal foi observado em maior número nos pacientes do STRN da APAE, com registro dessa dosagem em 25/27 (92,6 %) dos pacientes. Apenas duas delas com idade maior que 10 anos, não tinham esses registros no prontuário. No grupo HUPES, 8/37 tinham essa dosagem neonatal, sugerindo o diagnóstico tardio, perda precoce sem diagnóstico ou período anterior à implantação do 17-OHP no teste do pezinho.

Observamos, nessa amostra, a elevação importante dos hormônios testosterona, androstenediona e 17-OHP, que são parâmetros de virilização e auxiliam no diagnóstico e seguimento da HAC, principalmente androstenediona e testosterona, que guardam relação com idade e estágio puberal, de acordo com Antoniou, em 2004. A idade óssea, que comumente é avançada nessa patologia pela elevação persistente de andrógenos, causando fechamento precoce das epífises e puberdade precoce, também esteve avançada na nossa amostra, como mostrou um índice obtido pela proporção entre idade óssea e idade cronológica em anos (IO/IC), que foi maior que 1.

A forma perdedora de sal foi predominante na amostra do STRN APAE (70%), condizente com dados da literatura. Ao analisarmos os pacientes da UFBA, verificamos valores próximos entre as formas perdedoras de sal (57%) e virilizante simples, o que nos permite concluir que antes da implantação do diagnóstico neonatal pelo teste do pezinho, havia muitas perdas de pacientes sem diagnóstico ou precocemente na infância por complicações metabólicas ou infecciosas, comum nos países em desenvolvimento. Ainda, a forma perdedora de sal nos remete à gravidade do quadro e a impregnação andrógena antenatal, causando genitálias com maior grau de virilização. A maior parte da amostra teve classificação de Prader de 3,4 a 5.

Cerca de 77% dos pacientes tiveram seu tratamento considerado como regular, ou seja: frequentaram consultas quadrimestrais ou semestrais agendadas, tomaram os medicamentos prescritos e dosaram os andrógenos e eletrólitos, com resultados que

mostraram o controle desses exames, e exame físico com genitálias compatíveis com a informação. Houve pacientes que se mostraram com difícil controle da doença, com elevação persistente dos andrógenos e genitália bastante virilizada, mesmo tendo referido seguir as orientações médicas. Os fatores sociais, tais como morar distante dos centros, falta de recursos financeiros e alterações na identidade de gênero, implicam em dificuldades na aderência e seguimento ao tratamento. Durante as consultas, os pacientes são esclarecidos sempre que o tratamento é para a manutenção da qualidade de vida e da saúde, independentemente da escolha de gênero. Tanto o tratamento quanto a ausência dele podem trazer complicações à saúde da paciente HAC<sup>(1,15,66)</sup>.

A maioria dos pacientes foi criada no sexo feminino (93%), o que traduz diagnóstico precoce e 42/66 foram operadas, com 95% cirurgia de feminilizante, assim que obtiveram controle clínico e dos andrógenos, em hospitais de referência e nos primeiros 18 meses de idade, conforme preconiza a literatura. Vinte e quatro pacientes não foram operadas e esse fato foi atribuído à tenra idade, falta de controle clínico da doença ou, ainda, ao diagnóstico tardio e à indefinição de IG.

Dos trinta pacientes que necessitaram de internação, 29 eram da forma perdedora de sal e um da forma virilizante simples ( $p < 0,001$ ), concordando com dados de literatura face à gravidade da forma perdedora de sal, com maior prevalência de problemas metabólicos e desidratação pela crise adrenal.

Ainda há poucos trabalhos sobre PSA em crianças e adolescentes do sexo feminino. Randell e cols., em 1996, estudaram o PSA de 374 crianças e adolescentes. Deles, 178 meninas sem problemas hormonais e concluiu que de 1-10 anos houve 10% de PSA detectável em meninas e 11% em meninos, o que ele atribuiu à produção por tecido não prostático em meninas<sup>(76)</sup>. Antoniou e cols., em 2004, associam o aumento de PSA linear a idade e estágio puberal, observando ainda que o PSA não é diferente entre meninos e meninas até os 12 anos<sup>(4)</sup>.

O presente estudo observou que 25,7 % (17/66) dos pacientes com HAC tiveram PSA detectável e essa detecção se deu após os cinco anos de idade ( $p < 0,001$ ). Houve correlação do PSA com a idade cronológica, com  $p$  significativo, demonstrando que houve aumento do PSA conforme as pacientes crescem, confirmando os estudos de Randell<sup>(76)</sup> e Antoniou<sup>(4)</sup>. Paulino e cols., em 2009, encontraram 71,8 % de PSA detectável ( $PSA > 0,1$  ng/ml) em 32 crianças HAC clássica, acima dos seis anos de idade e achou tecido prostático na RNM de 15,6%. Ao comparar o atual estudo com o de Paulino e cols., que teve objeto semelhante, observamos que os dados corroboram o nosso estudo. Houve correlação do PSA com significado

estatístico também para a idade do diagnóstico com valor de  $p=0,003$ . Observamos que quando o diagnóstico foi tardio, depois do período neonatal, predominante nas formas virilizantes simples, houve maior quantidade de PSA detectável e valores numéricos maiores.

Houve correlação do PSA com  $p$  significativo para testosterona ( $p=0,002$ ) e androstenediona ( $p=0,023$ ), sugerindo que o crescimento desse tecido seja mediado por esses hormônios que estão elevados nessa doença, conforme mostram a embriologia genital e a fisiopatologia da HAC. A elevação desses andrógenos sugere descontrole clínico e refletem virilização crescente. Esses dados podem sugerir casos muito graves, irregularidade ou abandono de tratamento. Eles são também os hormônios utilizados para seguimento e controle da doença e são dosados quadrimestralmente ou conforme necessidade clínica <sup>(1)</sup>. O 17-OHP sérico e do teste do pezinho não se correlacionaram com o PSA. Por vezes, ao nascimento, as dosagens de 17 OHP já estão em níveis muito altos, podendo se elevar também em situações de descontrole clínico, porém não refletem fielmente o tratamento adequado, pois sua relação não é linear com o uso de supressão cortical, de acordo com Bacheга, em 2012<sup>(15)</sup>.

A idade óssea, que comumente é avançada nessa patologia pela elevação de andrógenos, causando fechamento precoce das epífises e da puberdade precoce, também não teve correlação clínica com o PSA. Casos mais graves e de difícil controle clínico, com avanço importante da idade óssea não tiveram índices correspondentes de elevação de PSA. A IO avançada é um parâmetro de descontrole clínico e não de virilização <sup>(15, 65)</sup>.

A forma perdedora de sal nos remete à gravidade do quadro e à impregnação andrógena antenatal, causando genitálias com maior grau de virilização. Porém, não se refletiu em aumento de PSA nem em significado estatístico. Os pacientes da forma virilizante simples, talvez pelo diagnóstico tardio, apresentaram os maiores níveis de PSA, sendo inclusive, o grupo com mais pacientes criadas no sexo masculino, na nossa amostra.

A maior quantidade de PSA detectável foi observada no Prader 3 e 4 (15/54 pacientes), mas sem significado estatístico. Observamos que o PSA foi detectável em maior frequência no grupo que relatou tratamento irregular, denotando maior nível de hormônios andrógenos circulantes, porém sem significado estatístico. Quanto ao sexo de criação, à necessidade de internação por complicações clínicas e realização de cirurgia, observamos que não houve associação com PSA. Duas pacientes da amostra tiveram filhos e ambas tinham PSA indetectável.

Após a verificação do PSA ser detectável depois dos cinco anos, foram feitas análises das variáveis numéricas e categóricas, em maiores de cinco anos, por faixas etárias de 5 a 10,

10 a 15, 15 a 20 e maiores de 20 anos. Observamos correlação com P significativo para idade de coleta, idade do diagnóstico e testosterona entre as variáveis contínuas, ou seja, aumentaram linearmente com a idade cronológica.

Ao analisarmos as variáveis numéricas e categóricas comparando com o PSA detectável, em maiores de cinco anos, houve correlação com P significativo para idade, idade do diagnóstico, testosterona e androstenediona. Não houve associação entre PSA detectável e as variáveis categóricas.



## 8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DO ESTUDO

- O pequeno número de participantes e a impossibilidade de usar instrumentos mais robustos e mais precisos para a avaliação adequada.
- A amostra foi obtida de centros de referência, o que pode proporcionar viés de seleção.
- A natureza retrospectiva da análise de dados de prontuário.
- Um questionário de avaliação de satisfação de identidade de gênero que ainda não foi validado, impossibilitando sua utilização como instrumento de avaliação.
- A ausência de grupo-controle.
- A diversidade dos laboratórios de análises clínicas, com valores diferentes de referência, como por exemplo, 0,003ng/ml, <0,01 ng/ml ou valores inexatos como PSA <0,04 ou <0,09/ml também funcionou como fator limitante.

## 9 CONCLUSÕES

1. Concluimos que 25% dos pacientes da nossa amostra apresentaram PSA detectável.
2. O PSA foi detectável depois dos cinco anos de idade, com p significativo  $<0,001$ , aumentando com a idade, idade do diagnóstico e testosterona.
3. Houve correlação entre os níveis de PSA e as variáveis: idade, idade do diagnóstico, testosterona e androstenediona. Esses resultados demonstram que o nível de PSA indica um maior estado de androgenização.
4. Até que mais estudos possam confirmar uma associação mais direta do PSA com androgenização, seu uso rotineiro não pode ser recomendado na prática clínica, apenas investigacional. Nossos resultados sugerem que se o PSA for solicitado, deveria sê-lo após os 5 anos de idade, quando foi detectável nas pacientes HAC 46, XX, para monitorização da presença de tecido prostático.

## REFERÊNCIAS

1. Paulino MCR, Steinmetz L, Filho HCM, Kuperman H, Manna TD, Vieira JGH, Blasbalg R, Baroni R, Seltian N, Damiani D. Pesquisa de tecido prostático em pacientes 46XX portadoras da forma clássica de hiperplasia adrenal congênita; *Arq. Bras. Endocrinol. Metabólica* 2009; 53(6): 716-720.
2. Programa Nacional de Triagem Neonatal. Ministério da Saúde, 2017.
3. New, MD, M. I. Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *Annual Review of Medicine* 1998, 49(1), 311–328.
4. Antoniou A, Papanastasiou P, Stephanidis A, Diamandis E, Androulakakis PA. Assessment of serum prostate specific antigen in childhood. *British Journal of Urology* 2004; 93: 838-840.
5. Zaviacic M, Diamandis RA. The female prostate. *Response JE. JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90(9), 713–714.
6. Tepper SL, Jagirdar J, Heath D, Geller SA. Homology between the female paraurethral (Skene's) gland and the prostate. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108:423–425.
7. Sloboda J, Zaviacic M, Jakubovský J, Hammar E, Johnsen J. Metastasizing Adenocarcinoma of the Female Prostate (Skene's Paraurethral Glands). *Pathology - Research and Practice* 1998; 194(2), 129–136.
8. Korytko TP, Lowe GJ, Jimenez RE, Pohar KS, Martin DD. Prostate-specific antigen response after definitive radiotherapy for Skene's gland Adenocarcinoma resembling prostate adenocarcinoma. *Urol Oncol* 2012; 30 (5):602–606.
9. Winters JL, Chapman PH, Powell DE, Banks MDER, Allen WR, Wood DP. Female pseudohermaphroditism due to congenital adrenal hyperplasia complicated by Adenocarcinoma of the prostate and clear cell carcinoma of the endometrium. *Am J Clin Pathol* 1996; 106 (5):660-664.
10. Wesselius R, Schotman M, Pereira A. A patient 46xx with congenital adrenal hyperplasia and prostate cancer: a case report. *Journal of endocrine society* 2017; vol. 1 (issue 9): 1213-1216.
11. Khalid JM, Oerton JM, Dezateux C, Hindmarsh PC, Kelnar CJ, Knowles RL. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain. *Arch Dis Child* 2012; 97:101–106.
12. Khattab A, Yau M, Qamar A, Gangishetti P, Barhen A, Al-Malki S, Mistry H, Anthony W, Toralles MB, New IA, Khatt J. Long term outcomes in 46, XX adult patients with congenital adrenal hyperplasia reared as males. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016; 12-17.

13. Berne R, Levy M, Koeppen B, Stanton B. *Fisiologia* 2004; fifth edition.
14. Fujieda K, Tajima T. Molecular basis of adrenal insufficiency. *Pediatric Research* 2005; vol. 57 (5): 62R- 69R.
15. White PC, Bachega TASS. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: from birth to adulthood. *Seminars in reproductive medicine* 2012; 5 (30): 400- 409.
16. McCann-Crosby B, Sutton VR. Disorders of sexual development. *Clin Perinatol* 2015; (42): 395-412.
17. Hughes IA. Minireview: sex differentiation. *Endocrinology* 2001; vol. 142 (8):3281-3287.
18. Page DC, Mosher E., Simpson E, et al. The sex-determining region of the human y chromosome encodes a finger protein. *Cell* 1987, 51 (1091- 1104).
19. Sinclair AH. Human sex determination. Review 1998. *J. exper zool*, 28 (501-505)
20. Guerra Jr, Guerra ATM. Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo. 2002.
21. Guerra Jr, Guerra ATM. O pediatra frente a uma criança com ambiguidade genital. *Jornal de Pediatria* 2007; 83 (vol. 5): 184-191.
22. Callens N, Van Kuyk M, Jet H, Kuppenveld V, Drop S, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB. Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with disorders/differences of sex development. Dutch Study Group on DSD. *Hormones and Behavior* 2016; 86: 8–20.
23. Damiani D, Setian N, Kuperman H, Manna TD et al. Genitalia ambígua: diagnóstico diferencial e conduta. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metab.* 2001, vol. 45; 1: 37-47.
24. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2016; 43(3):279-88.
25. Lee MM, Donahue PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Bert S, et al. Mullerian inhibiting substance in humans, normal levels from infancy to adulthood. *J Clin End Metab* 1996; 81 (2): 571-576.
26. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* 1981; 2(1), 35–49.
27. Biancardi MF, dos Santos FCA, Carvalho HF, Sanches BDA, Taboga SR. Female prostate: historical, developmental, and morphological perspectives. *Cell Biology International* 2017, 41(11), 1174–1183.
28. Belman AB, King LR, Kramer AS. *Clinical Pediatric Urology*, 4th edição, 2002.

29. Dagur G, Warren K, Reese I, Gonka J, Suh Y, Khan AS. Clinical implications of the forgotten Skene gland: review; *Polish Annals of medicine* 2016; 182-190.
30. Zaviacic M. *The Human Female Prostate. From vestigial Skene's Paraurethral Glands and ducts to woman's functional prostate.* Bratislava: Slovak Academic Press 1999.
31. Lima RF, Rodriguez DAO, Campos MS, Biancardi MF, Santos IFFR, Oliveira WD, Cavasin GM, Marques MR, Taboga SR, Santos FCA. Bisphenol-A promotes antiproliferative Effects during neonatal prostate development in male and female gerbils. *Reprod Toxicol* 2015; 58:238-245.
32. Shehata R. Female prostate and urethral glands in the home rat, *Rattus norvegicus*. *Cells Tissues Organs* 1980; 107(3), 286–288.
33. Zaviacic M, Jakubovska V, Belosovic M, Breza J. Ultrastructure of the normal adult human female prostate gland (Skene's gland). *Anat embriol.*2000; 201:51-61.
34. Korenchevsky V, Dennison M, Hall K. The action of testosterone propionate on normal adult female rats. *Biochemical Journal* 1937; 31(5), 780–785.
35. Witschi, Mahoney JJ, Riley GM. Occurrence of prostatic lobes in the female rat. 1938; Georg Thieme Verlag.
36. Price D. Normal development and regression of the prostate gland of female rat. *Am J. Anat* 1936; 60-79.
37. Wilson JD. The critical role of androgens in prostate development. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2011; 40(3), 577–590.
38. Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: Past, present and future. *Differentiation* 2011; 82(4-5), 184–199.
39. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Hormone Research in Pediatrics* 2016; 85: 158-180.
40. Concolino P, Mello E, Zuppi C, et al. Molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21- hydroxylase deficiency: an update of new CYP21A2 mutations. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(8):1057–1062.
41. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 118; e488.
42. Chowdhury TK, Kamrun L, Hutson JM, Banu T. Male gender identity in children with 46XX DSD with congenital adrenal, hyperplasia after delayed presentation in mid-childhood. *Journal of Pediatric Surgery* 2015; (50) 2060–2062.
43. Newmann K, Randolph J, Anderson K. The surgical management of infants and children with ambiguous genitalia. *Lessons Learned From 25 Years* 1991; vol 215 n°6: 644-53.

44. O' Neill JA, Rowe M, Grosfeld JL, et al. *Pediatric Surgery*, 2004; 5th ed: 1797-1818.
45. Gadelha MM. Hiperplasia adrenal congênita: revisão e perfil dos pacientes do serviço de endocrinologia pediátrica do HRAS/SES/DF.2003; Dissertação Residência Médica.
46. Al Maghribi H. Congenital Adrenal Hyperplasia: problems with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment. *Saudi Journal of Kidney disease and transplantation* 2007; 18, n°3:405-413.
47. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hormone Research in Pediatrics* 2011; 76:73-85.
48. Minutolo C, Nadra A, Fernandez C, et al. Structure - based Analysis of five novel disease causing mutations in 21-hydroxylase deficient patients. *Journal Plos One* 2011; vol 6.
49. Joseph AA, Kulshreshtha B, Shabir I, Marumudi E, George TS, Sagar R, Mehta M, Ammini AC. Gender issues and related social stigma affecting patients with a disorder of sex development in India; *Arch. Sex Behavior* 2016.
50. Carnevale J et al. *Tratado de Urologia Pediátrica*. 2013; (Cap. 28): 460-494.
51. Rosolowsky ET, Spack NP. Disorders of sex differentiation (ambiguous genitalia) Chapter 1 *Manual of Neonatal Care*. New Delhi: Wolters Kluwer 2009; (vol.30): 574-85.
52. Danish RK. Intersex problems in the neonate. *The Indian Journal of Pediatrics* 1982; 49(4), 555–575.
53. Gonzalez NM, Rodriguez OZ, Reyes ECG, Fernandez GM, Moras PLP, Rodriguez AM. Obtencion de conjugados 17 a-hidroxiprogesterona/ fosfatada alcalina para su empleo em el diagnostico de HAC. *Cenic Ciencias biológicas* 2003; 34 (1): 23-28.
54. Fitness J, Nazin D, Webster D, Torresani R, Phyllis P, et al. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; Volume 84, Issue 3: 960–966.
55. Shopfner CE. Genitography in intersexual states; From the Children's Memorial Hospital, Presented at the Forty-ninth Annual Meeting of the Radiological Society of North America, Chicago, Ill., 1963; 11: 17-22.
56. Bailez MM, Cuenca ES, Dibenedetto V. Urinary continence following repair of intermediate and high urogenital sinus (UGS) in CAH. Experience with 55 cases. *Frontiers in pediatrics*, 2014; vol. 2, artigo 67: 1-6.
57. Christopher P, Houk CP, Lee PA. Approach to Assigning Gender in 46 XX Congenital Adrenal Hyperplasia with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism. *J Clin Endocrinol Metab.*2010; 95(10): 4501–4508.

58. Jones Jr H. the saga of untreated congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Ped End and Met* 2004; (17): 1481-1484.
59. Baskin, LS, Erol A, Li YW, Liu WH, Kurzrock E, Cunha GR. Anatomical studies of the Human Clitories. *The Journal of Urology* 1999; 162(3), 1015–1020.
60. Yang J, Felsen D, Poppas DP. Nerve sparing ventral clitoroplasty: analysis of clitoral sensitivity and viability. *The Journal of Urology* 2007; 178(4), 1598–1601.
61. Pippi Salle JL, Braga LP, Macedo N, Nicolino R, Bagli D. Corporeal sparing dismembered clitoroplasty: an alternative technique for feminizing genitoplasty. *J Urol* 2007;178: 1796-1801.
62. Jeffrey AL, Cain MP, Rink RC. Feminizing genital reconstruction in congenital adrenal hyperplasia. *Indian J Urol.* 2009 Jan-Mar; 25(1): 17–26.
63. Hendren WH, Crawford JD. Adrenogenital Syndrome: the anatomy of the anomaly and its repair. Some new concepts. *Journal of Pediatric Surgery* 1969.
64. Jesus, LE. Feminizing genitoplasties: Where are we now? *Journal of Pediatric Urology* 2018; vol. 14, (5):407-415.
65. Turcu A, Novel treatment strategies in congenital adrenal hyperplasia. *Current opinion endoc. Diabetes obes* 2016; 23:225-232.
66. Tahirovic e cols. Untreated congenital adrenal hyperplasia due to 21-hidroxilase deficiency. *Eur. J ped* 2009; 168: 847-849.
67. Lean WL, Deshpande A, Hutson J, Grover SR. Cosmetic and anatomic outcomes after surgery for ambiguous genitalia. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1856- 60.
68. Creighton SM. Feminizing genital surgery: what should be done and when? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18:63-69.
69. Klessen C, Asbach P, Hein PA, Beyersdorff D, Hamm B, Taupitz M. Complex genital malformation in a female with congenital adrenal hyperplasia: evaluation with magnetic resonance imaging. *Acta radiológica* 2005; 46 (8): 891-894Lean WL, Deshpande A, Hutson J, Grover SR. Cosmetic and anatomic outcomes after surgery for ambiguous genitalia. *J Pediatr Surg* 2005; 40:1856- 60.
70. Subramanian S, Gamanagatti S, Sharma R. MR demonstration of a prostate gland in a female pseudohermafrodite. *Pediatr Radiol.* 2006; 36: 1194-1196.
71. Yesikaya E, Cinaz P, Bideci A, Çamurdan O, Boyraz M. A 46XX disorder of sex development with a prostate gland and increased level of prostate specific antigen. *Journal of the National Medical Association* 2008; vol. 100. N°2: 256-258.
72. Doherty PJ, Friedman AA, Migeon CJ, Macura KJ, Salmasi AH, Lakshmanan Y. Absence of prostatic growth in large cohort of adult female patients with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Urology* 2012: 188(4): 1588–1595.

73. Fang B, Cho F, Lam W. Prostate gland development and adrenal tumor in a female with congenital adrenal hyperplasia: a case report and review from radiology perspective. *Radiology case* 2013; 7(12): 26-34.
74. Elecsys total and free PSA. *Bulário Cobas. Total PSA (free+ complexed)* 2018; 1-4.
75. Sawaya MCT, Rolim MRS. Antígeno específico da próstata em fluidos biológicos: aplicação forense. 2004. Instituto Médico Legal de Curitiba - PR.
76. Randell E, Diamandis EP, Ellis G. Serum Prostate-Specific antigen measured in children from birth to age 18 years. *Clinical Chemistry*. 1996; 42(2):420-423.
77. Berenbaum AS, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clin Endoc. And Metab.* 2010; 88(3): 1102-1106.
78. Apóstolos RAAC. Identidade de gênero, função sexual e qualidade de vida em indivíduos com hiperplasia adrenal congênita e cariótipo 46, XX registrados no sexo masculino. 2017. Dissertação de Mestrado. Medicina e Saúde Humana. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
79. Furtado P, Moraes F, Lago R e cols. Gender dysphoria associated with disorders of sex development. *Nat Rev Urol* 2012;(9): 620–627.
80. Paterski V, Zucker KJ, Hindmarsh PC, Hughes IA, Acerini C, Spencer D, Neufeld S, Hines M. Increased cross-gender identification independent of gender-role behavior in girls with congenital adrenal hyperplasia: results from a standardized assessment of 4 to 11 year-old children. *Arch Sex Behav* 2015; 44:1363-75.
81. Salle JLP, Lorenzo AJ, Jesus LE, Leslie B, Al Said A, Macedo FN, Jayanthi VR, Castro R. Surgical treatment of high urogenital sinuses using the anterior sagittal transrectal approach: a useful strategy to optimize exposure and outcomes. *Journal of Urology*. 2012; 187 (3):1024-1031.
82. Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development: Core gender identity, sexual orientation, and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Journal of Sex Research* 2004, 41(1), 75–81.
83. Gangaher A, Jyostna VP, Chauhan V, e cols. Gender of rearing and psychosocial aspects in 46, XX congenital adrenal hyperplasia. *Indian j endocr metabol* 2016; 20: 870-877.
84. Keir LS, O' Toole S, Robertson AL, e cols. A 5 years old boy with cryptorchidism e pubic hair: investigation and management of apparent male disorders of sex development in mid childhood. *Horm Res* 2009;71(suppl 1):87-92.
85. Hughes I, Houk C, Ahmed S, Lee P, Group LC, Group EC. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006; 91(7):554-63.



86. Wernert N, Albrecht M, Sesterhenn I, Bonckhoff H e cols. "The female Prostate" location, morphology immunohistochemical characteristics e significance. *Eur. Urol* 1992; 22:64-69.
87. Zavaiel M, Ablin RJ. The female prostate and Prostate-Specific antigen. Immunohistochemical localization, implications of this prostate marker in women and reasons for using the term "prostate" in the human female. *Histol. Histopathol.* 2000; 15: 131-142.
88. Jeffrey AL, Cain MP, Rink RC. Feminizing genital reconstruction in congenital adrenal hyperplasia. *Indian J Urol.* 2009 Jan-Mar; 25(1): 17–26.
89. Nabhan ZM, Rink RC, Eugster EA. Urinary tract infections in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19: 815-20.
90. Mollard P, Juskiewski S, Sarkissian J. Clitoroplasty in intersex: a new technique. *British Journal of Urology* 1981; 53(4), 371–373.
91. Diamond M, Garland J. Evidence regarding cosmetic and medically unnecessary surgery on infants. *Journal of Pediatric Urology* 2014; 10: 2-7.
92. Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Group. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; Volume 87, (1): 4048–4053.
93. Fortunoff S, Lattimer JK, Edson M. Vaginoplasty technique for female pseudohermafroditas. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1964; 03.
94. Randolph JG, Hung W. Reduction clitoroplasty in females with hypertrophied clitoris. *Journal of Pediatric Surgery*, 5(2), 224–231.
95. Domini R, Rossi F, Ceccarelli PL, Castro R. Anterior sagittal transanorectal approach to the urogenital sinus in adrenogenital syndrome: preliminary report.; *Journal of Pediatric Surgery* 1997 May; 32(5):714-6.
96. Jenak R, Ludwikowski B, González R. Total urogenital sinus mobilization: a modified perineal approach for feminizing genitoplasty and urogenital sinus repair. *J Urol* 2001; 165:2347-2349.
97. Jin-Hoi C, Han-Wook Y. Management issues of congenital adrenal hyperplasia during the transition from pediatric to adult care. *Korean Journal Pediatrics* 2017; 60 (2): 31-37.
98. Lara LAS, Silva ACJRS, Romão APMS, Junqueira FRR. Abordagem das disfunções sexuais femininas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008; 30(6):312-21.
99. Nordenstrom A, Frisen L, Falhamar H, Filipsson J, Holmdahl G, Janson PO, Thoren M, Hagenfeldt K, Nordenskold A. Sexual function and surgical outcome in women

with CAH: clinical perspective and the patient's perception. *J clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3633- 3640.

100. Helcias LM, Lima FV. Hiperplasia adrenal congênita e ambiguidade genital como fator de complicação; TCC Uniceub 2011.
101. Romão RLP, Salle JLP, Wherrett DK. Update on the management of disorders of sex development. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59(4):853-69.

### **CONFLITO DE INTERESSES**

Declaramos não haver conflito de interesses

## APÊNDICES

### Apêndice A – Termo de Consentimento



#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você e/ou sua filha estão sendo convidados a participar da Pesquisa Científica Clínica “**Há associação entre PSA e grau de virilização na hiperplasia adrenal congênita 46, XX?**”. Antes de decidir, é importante que entenda o motivo da sua realização. Pergunte-nos se houver qualquer dúvida ou se você precisar de mais informações. Somente assine se concordar com as explicações deste termo.

Hiperplasia adrenal congênita é uma doença que faz com que a menina/mulher apresente alterações dos hormônios (substâncias do sangue que nos fazem crescer e dão traços de homem ou mulher) e dos genitais (órgãos sexuais – perereca ou vagina) chamadas masculinização ou virilização (desenvolvimento de características de homens nas meninas). As meninas e mulheres afetadas ficam com voz grossa, espinhas, pelos no rosto ou mesmo barba e há aumento dos órgãos sexuais (perereca ou vagina), além de mudanças emocionais (comportamento masculino). Por isso, é uma doença que precisa ser tratada e ter acompanhamento **multidisciplinar** (vários profissionais de atendimento em saúde: Endocrinologia, Genética Médica, Urologia, Psicologia), com consultas frequentes. Você poderá necessitar de cirurgia para melhorar **a genitália externa** (órgão sexual), tratamento a ser decidido em conjunto com a família e a equipe multidisciplinar. Já existem estudos que sugerem que quanto mais cedo a virilização ou masculinização das meninas (desenvolvimento de características de homens nas meninas), há maior chance de desenvolver substâncias presentes nos homens, como o PSA, que é produzido pela próstata, órgão presente no menino/homem. Queremos saber se a menina/mulher com hiperplasia adrenal congênita (HAC-doença dos hormônios) tem o PSA alto e se o PSA interfere no desenvolvimento de características de homem (masculinização) das meninas.

Neste estudo, iremos realizar os seguintes procedimentos: 1. Coletar o sangue para analisar o PSA (substância encontrada normalmente no homem e, possivelmente, aumentada nas meninas/mulheres com hiperplasia adrenal congênita) – esse sangue será coletado junto com os outros exames que você ou sua filha já faz normalmente, sem causar outra furada, ida

ao laboratório ou sofrimento a mais); 2. Analisar os exames de hormônios que você já faz normalmente (17 OHP, testosterona, androstenediona) a cada quatro ou seis meses – pedidos pela sua pediatra ou endocrinologista; e raios x para ver idade óssea (que você também já faz normalmente) e 3. Preenchimento de um questionário de identidade de gênero, para as pacientes maiores de 14 anos, informando-nos sobre hábitos de vida, interesses pessoais e como você vê seu corpo, ajudando-nos a analisar aspectos emocionais que possam existir e 4. Analisar os dados de prontuário, em segredo, sem divulgação do seu nome.

Nosso objetivo é contribuir para o seu tratamento ou de sua filha, para melhor ajustar as doses dos medicamentos que você ou sua filha toma, para acrescentar conhecimento sobre aspectos da doença, se o PSA interfere nos outros dados como testosterona, idade óssea e/ou identidade de gênero – como você se vê, por exemplo e se o melhor momento da cirurgia seria mais cedo ou mais tarde (a ser decidido com a menina, sua família e a equipe multidisciplinar), melhorando sua qualidade de vida e satisfação com sua identidade de gênero (satisfação com suas características como mulher ou homem).

Você ou sua filha já são acompanhadas em ambulatório/consultório para hiperplasia adrenal congênita, portanto, não haverá necessidade de encontros a mais e gastos com transporte e alimentação a mais para vocês, pois a avaliação será feita no dia da sua consulta.

Você ou sua filha poderão sentir-se ansiosas pela realização e pelo resultado do exame de sangue e insistimos em dizer que a coleta será realizada por profissional experiente, no laboratório de sua preferência, em ambiente seguro e reservado. Serão utilizadas luvas, agulhas e seringas descartáveis (uso uma única vez), minimizando os riscos e sempre quando você for coletar seus outros exames.

Os riscos deste estudo podem ser: 1. Dor à coleta dos exames ou hematomas (manchas roxas) no local da picada; 2. Desconforto ao coletar PSA – exame habitualmente coletado em homens/meninos – haverá justificativa da coleta no pedido do exame e será coletado junto com os outros que habitualmente você já faz; 3. Desconforto ou constrangimento ao preencher o questionário de identidade de gênero (para as pacientes maiores de 14 anos), que será minimizado pelo sigilo, disponibilizando uma sala de consultório tranquila e você ou sua filha ficará sozinha para o preenchimento do questionário de identidade de gênero; 4. Outro risco identificado durante o atendimento ou preenchimento do questionário é a possibilidade de mobilização emocional (você pode se emocionar ou ficar com vergonha) e será atendido pela psicóloga participante da equipe, conforme a necessidade.

No questionário de identidade de gênero (para as pacientes maiores de 14 anos) será perguntado sobre sua vida diária e hábitos pessoais, o que gosta de fazer, esportes, da visão

que tem sobre si mesmo, sua sexualidade e reforçamos que você terá uma sala tranquila e privada para respondê-lo, diminuindo o seu desconforto. **E será anônimo, você não será identificado nele. Somente os pesquisadores terão acesso às informações para analisá-las, sem divulgar seu nome.**

**Você ou sua filha podem ou não participar da pesquisa. Se decidir participar, mas mudar de ideia durante a pesquisa, poderá desistir e sair a qualquer momento sem se desculpar e sem nenhum prejuízo. Isso não afetará o cuidado e a atenção integral ou o acompanhamento.**

A participação neste estudo será mantida em sigilo. Eventualmente, os resultados poderão ser divulgados em revistas médicas ou leigas. Porém, em nenhum momento, o nome dos participantes será mencionado, garantindo seu sigilo. **Informamos, ainda, nos termos da Resolução 466/2012, que o participante, em casos de prejuízos comprovadamente causados pela pesquisa, será indenizado pelos pesquisadores.** O participante não receberá nenhuma vantagem financeira nem terá qualquer custo. Os dados desta pesquisa ficarão guardados por cinco anos, nas unidades do estudo UFBA e APAE, sob a responsabilidade dos pesquisadores e, depois desse período, serão destruídos.

Antes de assinar este documento, eu fui bem informado(a) sobre o projeto de pesquisa: os objetivos, os inconvenientes, os benefícios, os prejuízos que podem ocorrer. Conversei diretamente com o(a) meu(minha) médico(a) e ele(a) respondeu às perguntas que fiz com relação à pesquisa sem deixar dúvidas. **Eu sei que posso desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.** Aceito participar voluntariamente da pesquisa, permitindo que os registros médicos meus ou de minha filha sejam vistos pelos pesquisadores e por representantes do governo para conferir se o estudo está sendo realizado corretamente.

Este documento é emitido em duas vias de igual teor, será rubricado em todas as páginas e assinado na última página pelo pesquisador e pelos participantes, sendo uma via do participante e uma do pesquisador.

**Declaro que concordo em participar da pesquisa.**

---

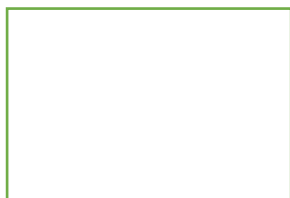
**Nome do paciente**

---

**Nome do (a) representante**

---

**Assinatura do (a) paciente**



**Impressão datiloscópica**

**Declaro que este documento está em conformidade com os itens IV. 3 e IV. 4 da Resolução CNS 466/2012.**

1. \_\_\_\_\_  
Pesquisador responsável:

Robson Augusto Andrade Cardoso dos Apóstolos

Urologista

Tel.: (71) 30116444

Ambulatório de Genética Especial UFBA – Magalhães Neto – Quinta-feira, pela manhã

E-mail: robson.apostolos@ufba.br

2. \_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável:

Rayanna Bahia de Almeida

Cirurgiã Pediátrica CRM 13105

tel. (71) 9 8899 7322

Ambulatório de Cirurgia Pediátrica Hospital Irmã Dulce – Segunda-feira à tarde (semanas alternadas)

E-mail: bahiamaster@hotmail.com

3. \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável

Ubirajara Barroso Jr.

Urologista

Ambulatório de Multidisciplinar Genética Especial UFBA – Magalhães Neto – Quinta-feira  
pela manhã

tel. (71) 21084670

CEP Comitê de Ética em Pesquisa – EBMSPE Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
Av. Dom João VI, 275

Brotas CEP: 40290-000

Telefone: (71) 3276 8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br

CEP Comitê de Ética em Pesquisa Hospital Universitário Professor Edgard Santos – UFBA

Rua Augusto Viana, s/n, 1º andar

Canela CEP 40110-060

Telefone (71) 3283 8043, 32838140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

## Apêndice B – Termo de Assentimento



### TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

(Crianças com sete anos completos a menores de 18 anos)

Você está sendo convidado a participar da Pesquisa “HÁ ASSOCIAÇÃO ENTRE O PSA E GRAU DE VIRILIZAÇÃO NA HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA 46, XX?”. Seus pais permitiram que você participe do estudo, mas você não é obrigado a participar. Antes de decidir, é importante que entenda porque estamos fazendo este estudo. Pergunte-nos se houver alguma dúvida ou se você precisar de mais informações.

Hiperplasia adrenal congênita é uma doença que faz com que a menina/mulher apresente mudanças nos hormônios (substâncias do sangue que nos fazem crescer e virar homem ou mulher), dos genitais (pênis ou “pinto” e “perereca” ou vagina) e emocionais (traços masculinos) chamadas masculinização ou virilização (desenvolvimento de características de homens nas meninas). As meninas e mulheres afetadas ficam com voz grossa, espinhas, pelos no rosto ou mesmo barba e há aumento dos órgãos sexuais (pinto ou perereca), além de alterações emocionais (comportamento de menino ou homem). Por isso, é uma doença que precisa ser tratada e ter acompanhamento de vários profissionais de atendimento em saúde: (Endocrinologia, Genética Médica, Urologia, Psicologia) com consultas frequentes. Você poderá necessitar de cirurgia para melhorar a **“perereca” ou vagina**, tratamento a ser decidido em conjunto com a sua família e a equipe multidisciplinar. Já existem estudos que sugerem que quanto mais cedo a virilização ou masculinização (características de homem) das meninas, há maior chance de desenvolver substâncias presentes nos homens, como o PSA que é produzido pela próstata, órgão normalmente presente no menino/ homem.

Para este estudo, será colhido junto com seus exames de sangue, que você já faz a cada quatro ou seis meses, na mesma furadinha, o exame de PSA. Você ou o seu familiar poderá sentir-se ansioso pela realização do exame de sangue, mas a coleta será realizada por profissional experiente, minimizando os riscos (dor na furadinha, um pouco de “roxo” no local da coleta); serão utilizadas luvas, agulhas e seringas descartáveis (uso somente para uma pessoa, uma única vez) em ambiente seguro e reservado, como de costume e no laboratório



de sua preferência, sempre junto com os outros exames que você já faz a cada quatro ou seis meses, de acordo com os médicos que cuidam de você.

Será dado a você um questionário de identidade de gênero para responder (se você tiver mais de 14 anos) e nele será perguntado sobre sua vida e hábitos pessoais como interesses, brinquedos, esportes e da visão que tem sobre você mesmo e seu corpo. Se você se sentir desconfortável ou envergonhado ao preencher o questionário, saiba que para responder este questionário de identidade de gênero (para as pacientes maiores de 14 anos), terá uma sala de consultório tranquila e vazia. Você pode ficar envergonhado ou emocionado durante o atendimento ou preenchimento do questionário e será atendido pela psicóloga componente da equipe, conforme a necessidade. As informações do seu questionário serão mantidas em sigilo e seu nome não será divulgado em nenhum momento.

Você não terá nenhum custo ou receberá qualquer vantagem financeira e o seu responsável deve autorizar sua participação.

Caso não queira realizar o exame PSA ou preencher o questionário de identidade de gênero, nós lhe perguntaremos por que não deseja. Mas você também não é obrigado a responder. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, e não terá nenhum problema se desistir.

Antes de assinar este documento, eu fui bem informado(a) sobre o projeto de pesquisa: os objetivos, os inconvenientes, os benefícios e os riscos que podem ocorrer. Conversei diretamente com o(a) meu(minha) médico(a) e ele(a) respondeu às perguntas que fiz com relação à pesquisa sem deixar dúvidas. Eu sei que posso desistir de participar da pesquisa a qualquer momento. Aceito participar voluntariamente da pesquisa, permitindo que os meus registros médicos sejam inspecionados por pesquisadores e por representantes do governo para conferir se o estudo está sendo realizado corretamente. Os dados desta pesquisa ficarão guardados por cinco anos, nas unidades do estudo UFBA e APAE, sob a responsabilidade dos pesquisadores e, depois desse tempo, serão destruídos.

Este documento é emitido em duas vias de igual teor e será rubricado nas duas vias pelo pesquisador, pelos participantes e assinado na última página pelo pesquisador e pelos participantes, sendo uma via do participante e uma do pesquisador.

---

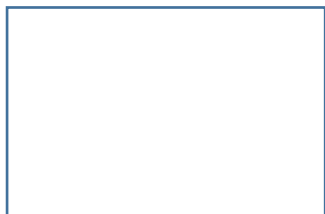
Assinatura do menor

---

Nome do (a) menor

---

Assinatura do (a) representante



Impressão datiloscópica

1. \_\_\_\_\_

Pesquisador responsável:

Robson Augusto Andrade Cardoso dos Apóstolos

Urologista

Tel.: 71 30116444

Ambulatório de Genética Especial UFBA – Magalhães Neto – Quinta-feira pela manhã

E-mail: robson.apostolos@ufba.br

2. \_\_\_\_\_

Pesquisador responsável:

Rayanna Bahia de Almeida

Cirurgiã Pediátrica CRM 13105

Tel. 71 9 8899 7322

Ambulatório de Cirurgia Pediátrica Hospital Irmã Dulce – Segunda-feira à tarde

E-mail: bahiamaster@hotmail.com

3. \_\_\_\_\_

Pesquisador responsável

Ubirajara Barroso Jr.

Urologista

Ambulatório de Multidisciplinar Genética Especial UFBA – Magalhães Neto – Quinta-feira pela manhã

CEP Comitê de Ética em Pesquisa – EBMSP Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Av. Dom João VI, 275

Brotas CEP: 40290-000

Telefone: 71 3276 8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br

CEP Comitê de Ética em Pesquisa Hospital Universitário Professor Edgard Santos – UFBA

Rua Augusto Viana, s/n, 1º andar

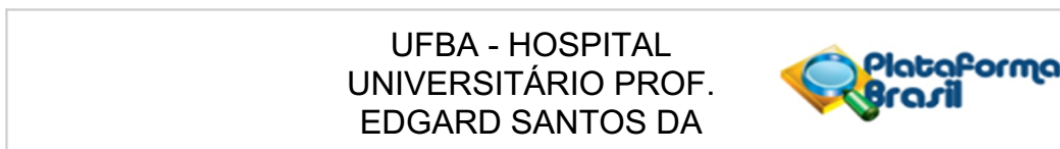
Canela CEP 40110-060

Telefone (71) 3283 8043, 32838140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

## ANEXOS

## Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP – UFBA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**Elaborado pela Instituição Coparticipante**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Há associação entre PSA e grau de virilização em pacientes com Hiperplasia Adrenal Congênita 46xx ?

**Pesquisador:** Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 79271717.0.3001.0049

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 2.790.270

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de uma nova versão do projeto previamente apresentado, respondendo ao Parecer substanciado deste CEP n.º 2.724.843.

O pesquisador considera que a hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é um Distúrbio da Diferenciação Sexual, caracterizada por deficiência da Enzima 21 Hidroxilase (21-OH) e excesso de estimulação androgênica, determinando variados graus de masculinização de genitália feminina, nos indivíduos 46XX. Quanto mais precoce e maior a estimulação androgênica, maior será o desenvolvimento masculino na genitália feminina externa, podendo até haver desenvolvimento de tecido prostático. Hoje discute-se muito sobre o gênero de criação desses indivíduos, bem como se há necessidade da realização da cirurgia feminilizante, dado que inexistem fatores pós-natais que podem predizer quais serão as pacientes que terão uma identidade de gênero incongruente ao sexo feminino, que é geralmente o gênero de criação. Sabe-se que a impregnação cerebral de testosterona é um aspecto muito importante na construção da identidade de gênero em pacientes com DDS. Damiani et al, em estudo pioneiro de 52 crianças e adolescentes com HAC, 32 meninas HAC forma clássica, 10 meninas e 10 meninos sem HAC, foram coletados PSA sérico, Dihidrotestosterona e Testosterona e Ressonância Magnética Pélvica de todos os pacientes. Identificaram que 5/32 pacientes com HAC possuíam tecido prostático na RNM pélvica. Para a concentração de 0,1 ng/ml, obteve-se sensibilidade de 100% e especificidade de 88,9%. A ocorrência documentada de tecido prostático nas pacientes HAC estudadas foi de 15,6%. Por fim,

<b>Endereço:</b> Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar		<b>CEP:</b> 40.110-060
<b>Bairro:</b> Canela		
<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR	
<b>Telefone:</b> (71)3283-8043	<b>Fax:</b> (71)3283-8140	<b>E-mail:</b> cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.790.270

concluíram que o PSA é um valioso marcador de tecido prostático nestas pacientes. Entretanto, esses autores não contextualizaram os valores de PSA com relação a maior androgenização dos pacientes com HAC.

Sabe-se que o tecido prostático é dependente da ação androgênica, especificamente da Diidrotestosterona. Nós teorizamos, então, que em pacientes com HAC 46 XX o valor do PSA será diretamente proporcional aos sinais que indicam uma maior virilização desses pacientes. Trata-se de estudo de Corte Transversal Descritivo Analítico, com objetivos principais de avaliar os níveis de PSA em pacientes com HAC 46 XX, comparando com grupo controle e correlacionar os níveis de PSA com outros marcadores de androgenização, como a classificação de Prader, níveis séricos de testosterona, de 17 alfa-hidroxiprogesterona (17 OHP) e idade óssea. É um estudo sem precedentes e o cálculo amostral será realizado após uma avaliação inicial de 30 pacientes.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

- 1) Avaliar os níveis de PSA em pacientes com HAC 46 XX, comparando com grupo controle.
- 2) Correlacionar os níveis de PSA com outros marcadores de androgenização, como a classificação de Prader, níveis séricos de testosterona, de 17 alfa-hidroxiprogesterona (17 OHP) e idade óssea.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar a elevação PSA como fator associado a identidade de gênero não completamente feminina.
2. Diferenciar os níveis de PSA de acordo com as idades, idade do diagnóstico, adesão aos medicamentos para HAC e os tipos de HAC (clássica perdedora e não-perdedora de sal, não clássica).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos principais existentes são inerentes a coleta de sangue, que já é habitualmente realizada quadrimestral ou semestral, de acordo com as dosagens iniciais ou prévias de hormônios sexuais (Testosterona, Androstenediona, 17- OHP), Eletrólitos como sódio e potássio, ou de acordo com a necessidade de ajuste de medicação, que é feito também de acordo com peso e altura do paciente. Podem ser observados: hematomas no local da picada (punção) para obtenção do sangue, infecção, dor local. Estes riscos serão minimizados com medidas de garantir sempre a solicitação do PSA juntamente com os outros já solicitados pela Pediatra ou Endocrinologista, sem uma furada

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.790.270

ou desconforto a mais; o material de coleta: luvas, seringas e agulhas descartáveis, como de costume e no laboratório de sua preferência. Poderá haver algum desconforto ou constrangimento relacionado a coleta do PSA (Antígeno Prostático específico), que é um exame habitualmente solicitado para homens, o que será minimizado com justificativa adequada no pedido do exame. Há riscos também em relação ao tratamento Hormonal, com uso de múltiplas drogas, com potenciais efeitos colaterais, que não estão relacionados a pesquisa. Ainda registramos riscos de desconforto psicológico ou de constrangimento durante o preenchimento do questionário de identidade de gênero, o que será minimizado com o preenchimento do mesmo numa sala de consultório calma, tranquila e privativa, após a consulta, no mesmo dia do atendimento, garantindo sigilo e privacidade. Um outro risco identificado durante o atendimento ou preenchimento do questionário é a Possibilidade de Mobilização Emocional, a paciente pode se sentir constrangida ou se emocionar, e será atendido pela Psicóloga participante da equipe ( Multidisciplinar), já existente nos serviços participantes, conforme a necessidade.

**Benefícios:**

Consideramos que o principal benefício será contribuir para uma definição mais criteriosa e multidisciplinar da necessidade e do melhor momento de Cirurgia Genitoplastia para readequação sexual, mais condizente com os níveis de virilização, sugeridos pelos Níveis de PSA, juntamente com os outros critérios já existentes como: Testosterona sérica, 17 Hidroxilase Progesterona ( 17 OHP), Classificação de Prader, Idade óssea e Questionário de Identidade Sexual ( maiores de 14 anos), evitando cirurgias mutilantes e/ou desnecessárias. Contribuir para uma melhor definição do momento da abordagem cirúrgica, evitando Cirurgia precoce e sistemática feminilizante sem congruência com a identidade Sexual, quando houver indícios de virilização intensa e precoce e inconformidade de gênero, que necessita de parâmetros mais fidedignos (acreditamos ser o PSA um marcador importante).

Um outro benefício é o acompanhamento mais frequente nos ambulatórios de Genética e Urologia, evitando perdas de seguimento, abandono de tratamento ou falhas que poderão retomar níveis hormonais elevados e distúrbios na identidade sexual provocados pela descarga de hormônios sexuais elevada.

Trata-se de doença Genética Emblemática e determinante de prejuízo da qualidade de vida, pela riqueza e imponência dos sinais e Sintomas Sistêmicos (baixa estatura pelo fechamento precoce de epífises, osteoporose, Acne, Hirsurtismo, dor articular), e Genitais (ambiguidade em variados graus de acordo com os níveis de impregnação dos hormônios sexuais, variando de genitália externa

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.790.270

feminina a masculina com pênis normal, graduados pela escala de PRADER). Porém, poderá haver Hipospadias graves (abertura ventral da uretra), ausência de testículos, persistência de Seio Urogenital e genitália Interna feminina (útero e ovários). Posteriormente na vida adulta: amenorreia, infertilidade, disforia de gênero que podem trazer problemas sociais decorrentes de indefinição de opção sexual e arrependimentos frequentes de cirurgias mutiladoras feminilizantes ou com preservação de falo e futuramente com desejo de cirurgia para reversão de genitália. Os benefícios para o grupo de Indivíduos a qual o participante pertence será a utilização deste Marcador como determinante de Virilização evitando assim cirurgia precoce, quando for pertinente, nas pacientes mais virilizadas, aguardando melhor definição de identidade de gênero. E, por fim, os benefícios para a sociedade como um todo, achamos que é a melhora da qualidade de vida destas pessoas, tornando-as mais produtivas para a sociedade e satisfeitas com a sua identidade de Gênero.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Vide Conclusões.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide Conclusões.

**Recomendações:**

O cronograma apesar de ter sido apresentado em um novo documento, não teve sua alteração indicada no documento de Informações Básicas. Esta alteração precisa também ser feita neste documento e sinalizado para este CEP na forma de emenda antes do início da coleta de dados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O protocolo apresentado mostra-se relevante para o campo de conhecimento ao qual pretende contribuir contudo, algumas pendências relacionadas ao que preconiza a Resolução 466/2012 foram observadas na versão anterior. Seguem elas descritas abaixo.

- 1) O TCLE deve conter a declaração do pesquisador responsável que expresse o cumprimento das exigências contidas nos itens IV.3 e IV.4 da Resolução CNS N° 466/2012. Como sugestão, poderá utilizar o texto "Declaro que este documento está em conformidade com os itens IV. 3 e IV.4 da Resolução CNS 466/2012" , ao final do documento, antecedendo a assinatura do pesquisador na última página. SOLICITAÇÃO ATENDIDA.

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/n° - 1° Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com



UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.790.270

- 2) De acordo com a Resolução CNS N° 466 de 2012, item IV.5.d, deve constar no TCLE “o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local e da CONEP, quando pertinente”. Assim, deve-se adicionar o endereço do CEP Hupes. SOLICITAÇÃO ATENDIDA.
- 3) O TCLE deve garantir a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa conforme o item IV.3.h da Resolução CNS N° 466/2012. No documento apresentado o cumprimento deste item da Resolução não é atendido devendo, portanto, ser incluído. SOLICITAÇÃO ATENDIDA.
- 4) O TCLE deve garantir a plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa segundo o item IV.3.d da Resolução CNS N° 466/2012. Assim, deve estar explícito no documento apresentado esta possibilidade, de desistir ao longo da pesquisa. SOLICITAÇÃO ATENDIDA.
- 5) Segundo a Carta Circular nº 51-SEI/2017-CONEP/SECNS/MS, o TCLE deve possuir apenas uma redação simples, como “li e concordo em participar da pesquisa” ou “declaro que concordo em participar da pesquisa” ao final. Assim, toda e qualquer frase diferente disso não é permitida. SOLICITAÇÃO ATENDIDA.
- 6) No questionário apresentado, há a necessidade de proceder com a anonimização dos dados a fim de garantir a privacidade dos participantes, de acordo com a Resolução CNS N° 466 de 2012, item III.2.i,e no item IV.3.e. SOLICITAÇÃO ATENDIDA.
- 7) O cronograma apresentado deve ser revisto (considerando a etapa de coleta de dados no Hupes). De acordo com a Norma Operacional CNS N° 001 de 2013, item 3.4.1.9., “Todos os protocolos de pesquisa devem conter, obrigatoriamente: (...) Cronograma: informando a duração total e as diferentes etapas da pesquisa, em número de meses, com compromisso explícito do pesquisador de que a pesquisa somente será iniciada a partir da aprovação pelo Sistema CEP-Conep”. SOLICITAÇÃO ATENDIDA.

CONTUDO ATENTAR PARA QUE O cronograma apesar de ter sido apresentado em um novo documento, não teve sua alteração indicada no documento de Informações Básicas. Esta alteração

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/n° - 1° Andar  
**Bairro:** Canela **CEP:** 40.110-060  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)3283-8043 **Fax:** (71)3283-8140 **E-mail:** cep.hupes@gmail.com



**UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA**



Continuação do Parecer: 2.790.270

precisa também ser feita neste documento e sinalizado para este CEP na forma de emenda antes do início da coleta de dados.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, completamente assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO 1087564.pdf	06/07/2018 15:17:29		Aceito
Outros	carta_resposta_pendencias_cep_UFBA. docx	06/07/2018 15:06:19	Ubirajara de Oliveira Barroso	Aceito

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

**Bairro:** Canela

**CEP:** 40.110-060

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-8043

**Fax:** (71)3283-8140

**E-mail:** cep.hupes@gmail.com

**UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA**



Continuação do Parecer: 2.790.270

Outros	carta_resposta_pendencias_cep_UFBA.docx	06/07/2018 15:06:19	Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	anexo_1_tcle_cep_ufba.docx	06/07/2018 15:04:57	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Cronograma	anexo_3_planilha_cronograma_mod_ufba.xlsx	06/07/2018 15:04:16	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	DocUnicoSGPITUbirajara.pdf	24/04/2018 08:38:32	Quezia Palma Leal	Aceito
Outros	carta_resposta_novas_pendencias.docx	25/12/2017 22:59:24	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	anexo_6_termo_de_Assentimento.docx	25/12/2017 22:53:17	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	anexo_1_tcle_mod.docx	25/12/2017 22:52:51	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	rayanna_projeto_mod_ebm_FINAL.docx	21/12/2017 19:46:56	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	anuencia_apae_assinada.pdf	18/12/2017 21:26:18	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	anuencia_osid_assinada.pdf	04/12/2017 13:01:48	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	declaracao_termoanuencia_status_aprovado.pdf	22/10/2017 22:13:44	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	equipe.docx	10/10/2017 23:15:43	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	anexo_4_questionario_de_identidade_de_genero.docx	10/10/2017 23:12:29	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	anexo_7_ficha_de_coleta_de_dados.docx	10/10/2017 23:09:52	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	anexo_2_planilha_coleta_de_dados.xlsx	10/10/2017 23:09:15	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

**Bairro:** Canela

**CEP:** 40.110-060

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-8043

**Fax:** (71)3283-8140

**E-mail:** cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO PROF.  
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.790.270

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 30 de Julho de 2018

---

**Assinado por:**  
**NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

**Bairro:** Canela

**CEP:** 40.110-060

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-8043

**Fax:** (71)3283-8140

**E-mail:** cep.hupes@gmail.com

## Anexo B – Parecer Consubstanciado de CEP – Bahiana



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Há associação entre PSA e grau de virilização em pacientes com Hiperplasia Adrenal Congênita 46xx ?

**Pesquisador:** Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 79271717.0.0000.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.026.648

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda, solicitando inclusão de um membro da pesquisa, bem como extensão do prazo da pesquisa.

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é um erro inato do Metabolismo, que ocorre em 1/10000 a 1/20000, com Alterações Hormonais caracterizadas pelo aumento dos Hormônios Adrenocorticais, causando aumento dos mineralocorticoides e dos Hormônios sexuais, levando a desequilíbrio hidroeletrólítico e alterações na genitália externa dos pacientes do sexo feminino (46 XX). Estima-se que quanto mais precoce e mais

severa a alteração na cadeia de produção adrenal, causada pela deficiência de 21-hidroxilase, maior é a virilização. Quanto mais precoce esta alteração, maior a impregnação androgênica sistêmica, podendo ocorrer até virilização da Genitália Interna, com produção de tecido prostático e Antígeno Prostático Específico (PSA)- que detecta a existência de Tecido prostático, nos casos de Prader mais elevado. Possivelmente, em pacientes com HAC 46 XX o valor do PSA será diretamente proporcional aos sinais que indicam uma maior virilização desses pacientes. Estudos precedentes, como o Damiani et al, demonstraram haver correlação de dosagem de PSA elevada e presença de tecido prostático em Ressonância Magnética de pacientes 46 XX HAC. Mas não correlaciona com critérios diagnósticos já atualmente avaliados como: Prader, Dosagem testosterona, 17 OHP, Androstenediona, Idade óssea e avaliação de Identidade de Gênero, através de Questionário. Trata-se de estudo de Corte Transversal Descritivo Analítico, com objetivos principais de avaliar os

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**CEP:** 40.290-000

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.026.648

níveis de PSA em pacientes com HAC 46 XX, comparando com grupo controle e correlacionar os níveis de PSA com outros marcadores de androgenização, como a classificação de Prader, níveis séricos de testosterona, de 17 alfa-hidroxiprogesterona (17OHP) e idade óssea. É um estudo sem precedentes e o cálculo amostral será realizado após uma avaliação inicial de 30 pacientes.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

- 1) Avaliar os níveis de PSA em pacientes com HAC 46 XX, comparando com grupo controle.
- 2) Correlacionar os níveis de PSA com outros marcadores de androgenização, como a classificação de Prader, níveis séricos de testosterona, de 17 alfa-hidroxiprogesterona (17 OHP) e idade óssea.

Objetivo Secundário:

3. Avaliar a elevação PSA como fator associado a identidade de gênero não completamente feminina
2. Diferenciar os níveis de PSA de acordo com as idades, idade do diagnóstico, adesão aos medicamentos para HAC e os tipos de HAC (clássica perdedora e não-perdedora de sal, não-clássica).

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo o pesquisador:

#### **RISCOS**

Os riscos principais existentes são inerentes a coleta de sangue, que já é habitualmente realizada quadrimestral ou semestral, de acordo com as dosagens iniciais ou prévias de hormônios sexuais (Testosterona, Androstenediona, 17- OHP), Eletrólitos como sódio e potássio, ou de acordo com a necessidade de ajuste de medicação, que é feito também de acordo com peso e altura do paciente. Podem ser observados: hematomas no local da picada (punção) para obtenção do sangue, infecção, dor local. Estes riscos serão minimizados com medidas de garantir sempre a solicitação do PSA juntamente com os outros já solicitados pela Pediatra ou Endocrinologista, sem uma furada ou desconforto a mais; o material de coleta: luvas, seringas e agulhas descartáveis, como de costume e no laboratório de sua preferência. Poderá haver algum desconforto ou constrangimento relacionado a coleta do PSA (Antígeno Prostático específico), que é um exame habitualmente solicitado para homens, o que será minimizado com justificativa adequada no pedido do exame.

Há riscos também em relação ao tratamento Hormonal, com uso de múltiplas drogas, com

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br





Continuação do Parecer: 3.026.648

potenciais efeitos colaterais, que não estão relacionados a pesquisa. Ainda registramos riscos de desconforto psicológico ou de constrangimento durante o preenchimento do questionário de identidade de gênero, o que será minimizado com o preenchimento do mesmo numa sala de consultório calma, tranquila e privativa, após a

consulta, no mesmo dia do atendimento, garantindo sigilo e privacidade.

Um outro risco identificado durante o atendimento ou preenchimento do questionário é a Possibilidade de Mobilização Emocional, a paciente pode se sentir constrangida ou se emocionar, e será atendido pela Psicóloga participante da equipe (Multidisciplinar), já existente nos serviços participantes, conforme a necessidade.

#### BENEFÍCIOS

Contribuir para uma definição mais criteriosa e multidisciplinar da necessidade e do melhor momento de Cirurgia Genitoplastia para readequação sexual, mais condizente com os níveis de virilização, sugeridos pelos Níveis de PSA, juntamente com os outros critérios já existentes como: Testosterona sérica, 17 Hidroxilase Progesterona ( 17 OHP), Classificação de Prader, Idade óssea e Questionário de Identidade Sexual ( maiores de 14 anos), evitando cirurgias mutilantes e/ou desnecessárias. Contribuir para uma melhor definição do momento da abordagem cirúrgica, evitando Cirurgia precoce e sistemática feminilizante sem congruência com a identidade Sexual, quando houver indícios de virilização intensa e precoce e inconformidade de gênero, que necessita de parâmetros mais fidedignos (acreditamos ser o PSA um marcador importante).

Um outro benefício é o acompanhamento mais frequente nos ambulatórios de Genética e Urologia, evitando perdas de seguimento, abandono de tratamento ou falhas que poderão retomar níveis hormonais elevados e distúrbios na identidade sexual provocados pela descarga de hormônios sexuais elevada.

Trata-se de doença Genética Emblemática e determinante de prejuízo da qualidade de vida, pela riqueza e imponência dos sinais e Sintomas Sistêmicos (baixa estatura pelo fechamento precoce de epífises, osteoporose, Acne, Hirsurtismo, dor articular), e Genitais (ambiguidade em variados graus de acordo com os níveis de impregnação dos hormônios sexuais, variando de genitália externa feminina a masculina com pênis

normal, graduados pela escala de PRADER). Porém, poderá haver Hipospadias graves (abertura ventral da uretra), ausência de testículos, persistência de Seio Urogenital e genitália Interna feminina (útero e ovários). Posteriormente na vida adulta: amenorreia, infertilidade, disforia de gênero que podem trazer problemas sociais decorrentes de indefinição de opção sexual e

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**CEP:** 40.290-000

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.026.648

arrependimentos frequentes de cirurgias mutiladoras feminilizantes ou com preservação de falo e futuramente com desejo de cirurgia para reversão de genitália.

Os benefícios para o grupo de Indivíduos a qual o participante pertence será a utilização deste Marcador como determinante de Virilização evitando assim cirurgia precoce, quando for pertinente, nas pacientes mais virilizadas, aguardando melhor definição de identidade de gênero. E, por fim, os benefícios para a sociedade como um todo, achamos que é a melhora da qualidade de vida destas pessoas, tornando-as mais produtivas para a sociedade e satisfeitas com a sua identidade de Gênero.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Desenho: Estudo de corte transversal

População alvo: pacientes com Hiperplasia Adrenal Congênita 46 XX

População acessível: Indivíduos que frequentam o ambulatório de Genética Especial do Hospital das Clínicas Professor Edgar Santos (HUPES

UFBA) e Setor de Referência de Triagem Neonatal da APAE (Associação de Pais e Amigos de Excepcionais) de Salvador- BA.

Grupo Controle: Pacientes do sexo feminino em pré-operatório de cirurgias pequenas ambulatoriais, eletivas, no Ambulatório de Cirurgia Pediátrica do Hospital Santo Antonio - Obras Sociais Irmã Dulce.

Os participantes da pesquisa serão abordados durante o atendimento rotineiro e convencional, estabelecido pelas unidades de atendimento que já frequentam, que possuem seus próprios protocolos de acompanhamento, na UFBA Ambulatório de Genética Especial e APAE – SRTN (Setor triagem Neonatal e ambulatório de DDS), que são os Centros de Referência no estado da Bahia, no acompanhamento deste tipo de Patologia.

Os pacientes rotineiramente colhem exame de sangue a cada 4 ou 6 meses para controle de níveis séricos de andrógenos (Testosterona ou Androstenediona) e 17-alfa-hidroxiprogesterona (17 OHP). E, ainda, Sódio e Potássio, para os pacientes que tem a HAC Forma Perdedora de Sal, conforme os Guidelines de Acompanhamento da endocrinologia. Quando da realização desses exames, a dosagem de PSA será acrescentada aos demais. Anualmente, também seguindo os Guidelines ou protocolos dos serviços acima, também é realizado o exame de Idade óssea, para avaliar o fechamento precoce das epífises, uma das complicações desta doença, que também causa baixa

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.026.648

estatura. Os prontuários serão revisados para avaliação dos critérios de Prader, e de idade óssea com Rx, que já é realizada em todos os pacientes, também seguindo os Guidelines da Endocrinologia para acompanhamento dos DDS (Distúrbio de Diferenciação Sexual).

Não haverá atendimento adicional para cumprir nenhuma parte do estudo, em que possa ser adicionado desconforto ou gastos aos pacientes e seus familiares. Não haverá coleta isolada do PSA, como já citado previamente, sempre sendo adicionados as coletas programadas para controle de tratamento, quadrimestral, semestral ou conforme a necessidade. Ou, juntamente com os pré-operatórios para o grupo Controle. Será realizada uma única coleta de PSA por paciente. Aos pacientes com idade superior a 14 anos, será administrado um questionário estruturado de identidade de gênero, idealizado no próprio ambulatório, a ser preenchido no próprio consultório ou em outro consultório disponível, em ambiente calmo e tranquilo, após a realização da Consulta Médica/ Multidisciplinar. Não haverá atendimento adicional, além do agendamento programado pelas unidades de atendimento para cumprir nenhuma etapa da pesquisa, evitando gastos e desconforto adicional aos pacientes e seus familiares . A

todos os pacientes, será fornecido o TCLE Termo de Consentimento esclarecido e Termo de Assentimento para crianças maiores de 7 anos idade e menores de 18 anos. E, esclarecido informações sobre o exame PSA e a solicitação do PSA. Os questionários de Identidade de Gênero, TCLE e TALE serão armazenados nas unidades referidas do estudo, UFBA e APAE, sob a responsabilidade dos pesquisadores durante 5 anos e destruídos após este período.

Os pacientes serão classificados de acordo com a avaliação clínica e necessidade de utilização de mineralo corticoides em: forma clássica perdedora de sal e não perdedora de sal. As pacientes que se apresentarem tardiamente sem história neonatal de ambiguidade genital serão classificadas como portadoras da forma não clássica. Após o Diagnóstico do Teste do Pezinho positivo, ou forte suspeição Clínica, mesmo com teste negativo (cerca de 25% dos testes são falso negativos), o Cariótipo é solicitado e tratamento é imediatamente iniciado em casos de Insuficiência

Adrenal aguda. Os pacientes são então encaminhados aos Ambulatórios multidisciplinar, dentre eles UFBA ou APAE

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

-O pesquisador apresenta novo cronograma, com data de coleta de dados para 02/01/19 até 30/06/19, com previsão de relatórios parcial e final.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise bioética dessa emenda, de acordo com a resolução 466/12 do CNS e documentos afins, consideramos APROVAÇÃO.

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**CEP:** 40.290-000

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br





Continuação do Parecer: 3.026.648

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

#### XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

#### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_124304_4_E1.pdf	12/11/2018 11:51:37		Aceito
Outros	carta_resposta_cronograma.pdf	12/11/2018 11:47:10	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Cronograma	anexo_3_planilha_cronograma_mod_ebm.xlsx	12/11/2018 11:22:59	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	carta_resposta_novas_pendencias.docx	25/12/2017 22:59:24	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	anexo_6_termo_de_Assentimento.docx	25/12/2017 22:53:17	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	anexo_1_tcle_mod.docx	25/12/2017 22:52:51	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**CEP:** 40.290-000

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.026.648

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	rayanna_projeto_mod_ebm_FINAL.docx	21/12/2017 19:46:56	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	anuencia_apae_assinada.pdf	18/12/2017 21:26:18	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	anuencia_osid_assinada.pdf	04/12/2017 13:01:48	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	declaracao_termoanuencia_status_aprovado.pdf	22/10/2017 22:13:44	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_assinada.pdf	22/10/2017 22:10:57	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_pesquisador_componentes_assinada.pdf	11/10/2017 00:04:05	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	equipe.docx	10/10/2017 23:15:43	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	anexo_4_questionario_de_identidade_de_genero.docx	10/10/2017 23:12:29	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	anexo_7_ficha_de_coleta_de_dados.docx	10/10/2017 23:09:52	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Outros	anexo_2_planilha_coleta_de_dados.xlsx	10/10/2017 23:09:15	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito
Orçamento	anexo_5_planilha_custos.docx	10/10/2017 22:58:52	Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 3.026.648

SALVADOR, 19 de Novembro de 2018

---

**Assinado por:**  
**Maria Thais de Andrade Calasans**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

**Bairro:** BROTAS

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3276-8225

**CEP:** 40.290-000

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br