

ESTA EDIÇÃO ESPECIAL DOS ARQUIVOS Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia reúne artigos originais e de revisão com atualização sobre uma área do conhecimento que vem se expandindo nas últimas décadas, a dos distúrbios da determinação e diferenciação do sexo (DDDS), na qual estão incluídas diversas afecções que determinam ambigüidade genital, sexo reverso e disgenesia gonadal (aqui incluída a síndrome de Turner). Essa expansão envolve não apenas o conhecimento científico, mas também, nos últimos anos, uma reformulação da postura médica perante os indivíduos com intersexo. Assim, paralelamente à incorporação das técnicas de biologia molecular aos protocolos de investigação clínica, tem havido uma preocupação crescente com todos os aspectos éticos referentes ao atendimento desses pacientes e de suas famílias (1).

O conhecimento a respeito dos DDDS foi se acumulando paulatinamente no decorrer da segunda metade do século XX, incorporando os estudos sobre a biossíntese dos hormônios sexuais e o advento e aperfeiçoamento da citogenética humana e das técnicas de biologia molecular. Foi também a partir de meados do século passado que se desenvolveu e atingiu seu ápice a chamada “era da cirurgia”, na qual o sexo do indivíduo com ambigüidade genital passou a ser definido não mais pelo tipo de gônada presente, mas sim pelas características genitais predominantes, seguindo-se a cirurgia (genitoplastia) que permitia a eliminação das características indesejáveis e a acentuação daquelas que fossem condizentes com o sexo de criação (1).

A partir do final dos anos 90, porém, em meio a um número cada vez maior de pesquisas abrangendo os mais variados aspectos clínicos, fisiopatológicos e moleculares dos DDDS, o livro *Intersex in the Age of Ethics* (2) colocou no centro do debate uma série de questionamentos a respeito dos reais benefícios da definição cirúrgica do sexo, conclamando todos os profissionais de saúde a debater a necessidade de se estabelecer uma nova era na condução dos casos de ambigüidade genital: a “era do consenso” (1).

De fato, assim como ocorreu em outras áreas da Medicina, a partir dos anos 90 houve uma multiplicação sem precedentes na quantidade de informações referentes aos mecanismos que regem a diferenciação sexual humana e às causas dos DDDS. Grande parte dessas informações surgiu da aplicação das técnicas de biologia molecular, incluindo um passo fundamental para os pesquisadores da área: a identificação do gene *SRY* como o fator de determinação testicular (3).

Logo se constatou, porém, que há indivíduos sem *SRY* que apresentam tecido testicular e outros em que este gene está presente e íntegro e, mesmo assim, não há diferenciação de testículos (3-6). Trabalha-se hoje, portanto, não com um único gene, mas sim com uma cascata de genes presentes nos autossomos e nos cromossomos sexuais responsáveis pela diferenciação testicular (3). Além disso, ainda não foi respondida outra questão fundamental: a de *como* age o *SRY* e os demais genes para transformar a

Andréa T. Maciel-Guerra
Gil Guerra-Júnior

Professora Titular e Chefe do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - CAMPINAS (SP) - Brasil; Membro do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) - UNICAMP

Professor Livre Docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas (SP) - Brasil; Pesquisador do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) - UNICAMP; Membro do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação do Sexo (GIEDDS) - UNICAMP

gônada bissexual em testículo. Nesse sentido, os argumentos expostos por Mittwoch nesta edição, de que ajam basicamente como promotores da multiplicação celular, merecem especial atenção (7).

Em vista da grande repercussão dessas novas descobertas no campo da diferenciação sexual humana entre pesquisadores e profissionais de saúde, diversos eventos de âmbito internacional passaram a ser organizados. Inicialmente, o foco principal foi o dos aspectos clínicos à luz das novas descobertas no campo da biologia molecular, como no simpósio *Sex differentiation: clinical and biological aspects* (Cambridge, Inglaterra, 1995), no *Fifth International Workshop on Fetal Genetic Pathology* (Angra dos Reis, Brasil, 1996) e no simpósio *The genetics and biology of sex determination* (Londres, Inglaterra, 2001).

A partir do *First World Congress: Hormonal and Genetic Basis of Sexual Differentiation Disorders* (Temple, EUA, 2002), as questões psicossociais, éticas e legais referentes à conduta frente a indivíduos com ambigüidade genital saíram do segundo plano. Juntamente com questões referentes à qualidade de vida, voltaram a ser amplamente debatidas nos simpósios *The management of ambiguous genitalia* (Lyon, França, 2003) e *Intersex: from gene to gender* (Lübeck, Alemanha, 2004). Nesse último, pioneiro na atitude de dar voz a portadores de intersexo incluindo-os entre os conferencistas, foi destacada ainda a importância do atendimento interdisciplinar na condução desses casos.

O trabalho de equipe, cooperativo e coordenado, é fundamental para enfrentar a complexidade dinâmica dos DDDS, evitando duplicação de esforços, serviços e custos que comprometam a organização e a qualidade do atendimento (8,9). A experiência bem sucedida do GIEDDS (Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo – Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP) desde 1989, que resultou no livro *Menino ou Menina? Os distúrbios da determinação e diferenciação do sexo* (10), demonstra ser essa, de fato, a abordagem mais adequada, com a reunião de profissionais das áreas de endocrinologia, pediatria, genética clínica, psicologia, serviço social, cirurgia pediátrica, citogenética, genética molecular, radiologia, anatomia patológica e medicina legal (11). Também é importante a realização de trabalhos multicêntricos, que permitem a análise de um número expressivo de afecções raras (12).

Em consonância com o que vem se passando nos últimos eventos internacionais, há aqui a preocupação em colocar lado a lado aspectos biológicos e psicossociais, investigação ao nível molecular e postura ética, além de apresentar o estado atual do conheci-

mento quanto à interação entre fatores genéticos e ambientais, hormônios e sexo cerebral, gênero e educação sexual (1,3-7,12-22).

Infelizmente, ainda não há respostas para muitas questões cruciais quanto a etiologia, fisiopatologia e prognóstico individual e familiar em diversas situações. Se, por um lado, a existência de tantas questões em aberto instiga e fascina os pesquisadores dessa área, por outro lado é fonte de angústia no momento da definição do sexo de criação de recém-nascidos com ambigüidade genital. “Como fazer a escolha menos ruim?” (23) – esse é o desafio a ser vencido nos dias de hoje.

Finalmente, assim como os DDDS que se manifestam por ambigüidade genital ou sexo reverso, também a síndrome de Turner passou por grandes modificações conceituais nos últimos anos. Houve o desmonte progressivo de uma imagem estereotipada, uma vez que já não há mais cariótipo clássico nem fenótipo clássico, e o sinal mais importante para a suspeita clínica deve ser tão somente o déficit de crescimento, manifestação precoce que deveria permitir um diagnóstico também precoce para que essas meninas e mulheres se beneficiem de várias medidas profiláticas e terapêuticas, tanto no terreno médico quanto psicológico (24,25).

Esperamos que esta edição especial dos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, que muito nos honrou coordenar e que não teria sido possível sem a colaboração de eminentes pesquisadores brasileiros e estrangeiros, cumpra seu papel de colocar os leitores a par das mais recentes contribuições da ciência no campo dos DDDS e, ao mesmo tempo, possa contagiá-los com o mesmo fascínio que nos envolve a todos, editores e colaboradores, diante de uma área do conhecimento em que tantas questões cruciais permanecem sem resposta.

REFERÊNCIAS

1. Spinola-Castro AM. A importância dos aspectos éticos e psicológicos na abordagem do intersexo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:46-59.
2. Dreger AD. **Intersex in the age of the ethics**. Hagerstown: University Publishing Group Inc., 1999.
3. de Mello MP, Assumpção JG, Hackel C. Genes envolvidos na determinação e diferenciação do sexo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:14-25.
4. Lipay MVN, Bianco B, Verreschi ITN. Tumores em disgenesias gonadais: aspectos genéticos e clínicos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:60-70.
5. Damiani D, Guedes DR, Damiani D, Setian N, Maciel-Guerra AT, de Mello MP, et al. Hermafroditismo verdadeiro: experiência de 36 casos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:71-78.

6. Damiani D, Guedes DR, Damiani D, Dichtchekenian V, Coelho Neto JR, Maciel-Guerra AT, et al. Homem XX: relato de 3 casos na faixa etária pediátrica. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:79-82.
7. Mittwoch U. Sex determination in Mythology and History. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:7-13.
8. Japiassu H. **Interdisciplinaridade e patologia do saber**. Rio de Janeiro: Editora Ltda, 1976.
9. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. **Arch Dis Child** 2004;89:401-7.
10. Maciel-Guerra AT, Guerra-Júnior G. **Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo**. São Paulo: Editora Manole Ltda., 2002.
11. Machado-Neto FA, Baptista MTM, Marques-de-Faria AP, Silva RBP, Ceschini M, Maciel-Guerra AT, et al. Ambigüidade genital: motivos do encaminhamento tardio para serviços especializados. **Rev Cienc Med** 2004 (no prelo).
12. Hackel C, Oliveira LEC, Toralles MB, Nunes-Silva D, Tonini MMO, Ferraz LFC, et al. Deficiência de 5 α -reductase tipo 2: experiências de Campinas (SP) e Salvador (BA). **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:103-111.
13. Damiani D, Damiani D, Ribeiro TM, Setian N. Sexo cerebral - um caminho que começa a ser percorrido. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:37-45.
14. Rey R. Anti-Müllerian hormone in disorders of sex determination and differentiation. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:26-36.
15. Latronico AC, Costa EMF, Mendonça BB, Arnhold IJP. Hipoplasia das células de Leydig. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:83-86.
16. Melo KFS, Mendonça BB, Billerbeck AE, Costa EMF, Latronico AC, Arnhold, IJP. Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos: análise clínica, hormonal e molecular de 33 casos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:87-97.
17. Correa RV, Wey JC, Billerbeck AEC, Melo KFS, Mendonça BB, Wey MV, et al. Insensibilidade completa aos andrógenos em pacientes brasileiras causada pela mutação P766A no gene do receptor androgênico. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:98-102.
18. Cardoso CBMA, Fonseca AA, Oliveira MFS, Pereira BB, Guimarães MM. Triagem neonatal para Hiperplasia Adrenal Congênita: experiência do Estado do Rio de Janeiro. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:112-119.
19. Silva IN, Cunha CF, Antônio SD, Andrade GFMP. Ritmo de crescimento de crianças com Hiperplasia Congênita da Supra-Renal em tratamento com baixas doses de hidrocortisona. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:120-125.
20. Castro M, Elias LL. Causas raras de pseudo-hermafroditismo feminino: Quando suspeitar? **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:126-137.
21. Miranda ML, Oliveira Filho AG, Lemos-Marini SHV, Bustorff-Silva JM, Guerra-Júnior G. Genitoplastia feminizante e Hiperplasia Congênita das Adrenais: análise dos resultados anatômicos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:138-144.
22. Longui CA. Diagnóstico e tratamento do criptorquismo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:165-171.
23. Mouriquand PDE. Possible determinants of sexual identity: how to make the least bad choice in children with ambiguous genitalia? **Br J Urol** 2004; 93(suppl 3):1-2.
24. Gravholt CH. Epidemiologic, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:145-156.
25. Suzigan LZC, Silva RBP, Maciel-Guerra AT. Aspectos psicossociais da síndrome de Turner. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005;49/1:157-164.