



LIMITES INCERTOS

Grupo de pesquisa paulista caracteriza 23
disfunções orgânicas do desenvolvimento sexual

CARLOS FIORAVANTI

— MARIA, VOCÊ QUER SER MULHER OU HOMEM?

A médica Berenice Bilharinho Mendonça, ao fazer essa pergunta, buscava uma informação importante para planejar o tratamento de Maria, então com 16 anos, naquele dia usando um vestido florido. Berenice já tinha reparado que Maria olhava constantemente para o chão para que o cabelo comprido encobrisse os pelos de barba do rosto. Os níveis do principal hormônio masculino, a testosterona, eram normais para um homem. Os genitais eram ao mesmo tempo masculinos e femininos, com predomínio do aspecto masculino. Diante da médica, em uma sala do Hospital das Clínicas (HC) de São Paulo, Maria respondeu de modo evasivo, com voz grave e forte sotaque do interior de Minas Gerais:

— Ah. A senhora é que sabe.

Berenice conta que não soube o que fazer de imediato. Não poderia escolher por Maria. Como lhe parecia claro que Maria não se sentia bem como mulher, ela chamou a equipe com que trabalhava – Walter Bloise, Dorina Epps e Ivo Arnhold. Em conjunto, decidiram fazer o que não estava nos manuais de atendimento a pessoas com distúrbios do desenvolvimento sexual. Sugeriram que Maria morasse em São Paulo por um ano e vivesse como homem para ver com qual sexo se adaptava melhor à vida em sociedade.

Maria vestiu roupas masculinas pela primeira vez, ganhou outro nome – digamos, João –, saiu do hospital com o cabelo cortado e trabalhou em um emprego que a assistente social lhe arrumou. Maria gostou de ser João. No HC, desde aquela época uma referência nacional nessa área, Maria passou por uma cirurgia que corrigiu a ambiguidade dos genitais, tornando-os masculinos. Quando Maria nasceu, a parteira havia comentado que bebês como aquele morriam logo, mas João tem hoje 50 anos e, de acordo com as notícias mais recentes, vive bem no interior de Minas Gerais.

João sempre foi homem, do ponto de vista genético. Suas células contêm um cromossomo X e um Y, como todo homem – as mulheres

têm dois cromossomos X-, além de 23 pares de cromossomos não ligados ao sexo. Por causa de uma falha em um gene em cromossomo não sexual, porém, seu organismo produz uma quantidade muito baixa da enzima 5-alfa-redutase tipo 2. Em consequência, seus genitais masculinos não tinham se formado por completo e se apresentavam com um aspecto feminino, o que fez com que fosse registrado como mulher.

Seu problema – hoje controlado, embora as células continuem com essa deficiência – expressa um dos 23 tipos de distúrbios de desenvolvimento sexual (DDS) cujas possíveis origens, evolução, sinais e tratamentos Berenice, Arnhold, Elaine Maria Frade Costa e Sorahia Domenice apresentaram no final de 2009 em um artigo publicado na revista *Clinical Endocrinology*. Reunindo os 30 anos de experiência do próprio grupo ao de outros do Brasil e de outros países, esse trabalho mostra como os defeitos genéticos podem gerar desvios metabólicos que ampliam ou reduzem a produção dos hormônios masculinos e induzem à formação de órgãos sexuais masculinos e femininos, parciais ou completos, em um mesmo indivíduo.

Os relatos que acompanham os diagnósticos normalmente chegam carregados de angústia de pais que nunca souberam dizer com certeza se o bebê que viram nascer era menino ou menina. Berenice lembra que saber o sexo de um recém-nascido é importante não só para responder a uma das primeiras perguntas que os pais ouvem depois que nasce o filho ou filha. É uma informação essencial para decidir que nome dar ao bebê e como tratar a criança, já que muitos adjetivos e substantivos da língua portuguesa têm gênero (masculino ou feminino), tudo isso contribuindo para definir a identidade psicológica das crianças.

Segundo ela, histórias de rejeição normalmente acompanham as crianças com ambiguidade sexual, antes pejorativamente chamadas de hermafroditas ou de pseudo-hermafroditas. O fato de apresentar genitais masculinos e femininos faz muitas meninas serem registradas e viver como meninos – e muitos meninos viverem como meninas. Confundir o sexo de recém-nascidos com ambiguidade sexual é fácil, porque “os

genitais geralmente não são bem examinados ao nascimento e as meninas, principalmente as prematuras, muitas vezes apresentam um clitóris aparentemente hipertrofiado”, diz ela.

Genes situados nos cromossomos sexuais (X e Y) ou em qualquer outro dos 23 pares de cromossomos de uma célula humana normal podem apresentar defeitos – ou mutações – e causar um dos 23 tipos de DDS. Tais distúrbios representam um grupo heterogêneo de problemas, alertam Martine Cools, da Universidade de Gent, Bélgica, e três pesquisadores da Holanda em um estudo de maio de 2009 na revista *World Journal of Pediatrics*. Os mesmos defeitos genéticos podem levar a sinais e sintomas diferentes e, por outro lado, um quadro clínico similar pode resultar de genes diferentes. Em apenas um gene, o SRY, que atua apenas nos primeiros dias de vida intrauterina, podem ocorrer 53 alterações que prejudicam o desenvolvimento sexual. Outras mutações podem reduzir ou ampliar a produção dos hormônios esteroides sexuais, dos quais o mais importante é a testosterona, ou de compostos como o colesterol, um precursor desses hormônios.

Em um estudo de 2004, o grupo da USP apresentou 14 mutações em oito genes que impedem a produção de hormônios ligados ao desenvolvimento sexual. A médica Ana Claudia Latro-

nico, à frente desse trabalho, associou cada mutação às respectivas manifestações externas, com base na avaliação de quase 400 crianças, adolescentes e adultos de todo o país e de países vizinhos atendidos na USP.

Sob a coordenação de Tânia Bachecha e Guiomar Madureira, a equipe identificou 18 mutações – pelo menos quatro específicas da população brasileira – que podem levar à forma mais comum de distúrbio de desenvolvimento sexual, a hiperplasia adrenal congênita virilizante, caracterizada pelo desenvolvimento excessivo do clitóris, a ponto de assemelhar-se a um pênis.

Esse distúrbio do desenvolvimento sexual resulta de mutações no gene CYP21A2, localizado no cromossomo 21 (não sexual), que reduzem a produção da enzima 21-hidroxilase. Em consequência, as glândulas suprarrenais produzirão menos do que deveriam de um hormônio, o cortisol, e mais de outro, a testosterona. As meninas sofrem uma virilização dos genitais ao longo da vida uterina – nascem com o clitóris hipertrofiado e uma bolsa escrotal sem testículos recobrimo a vagina – e podem ser registradas como meninos quando a alteração não é identificada logo ao nascimento. Por causa de alterações nesse mesmo gene, os meninos podem apresentar uma forma de hiperplasia que não traz ambiguidade sexual, mas pode implicar uma perda intensa de sal, a ponto de causar lesões cerebrais ou morte por desidratação, caso não sejam tratados a tempo.

Uma em cada 15 mil pessoas tem ou deveria ter essa forma de hiperplasia, de acordo com estudos feitos na Europa ou na América do Norte. Os levantamentos no Brasil são raros. “A geneticista Elizabeth Silveira, co-orientada pela Tânia Bachecha, examinou amostras de sangue de recém-nascidos coletadas no estado de Goiás, que faz rotineiramente o teste do pezinho para detectar a deficiência da 21-hidroxilase, e concluiu que a incidência de hiperplasia no Brasil por ano é de um caso para cada 10 mil nascidos vivos”, diz Berenice. Pelo menos 840 casos, portanto, deveriam ter sido diagnosticados nas universidades paulistas e de outros estados. O HC da USP, que deve ter acolhido o maior número de casos, só registrou 380.

O IDEAL É
DESFAZER A
AMBIGUIDADE
SEXUAL
ANTES DOS
2 ANOS
DE IDADE

“Os pais tendem a esconder ou a negar os distúrbios do desenvolvimento sexual dos filhos, porque reconhecer pode ser emocionalmente doloroso, e a maioria dos portadores de distúrbios de desenvolvimento sexuais só chega aqui quando já são adolescentes ou adultos”, diz Berenice. Em uma situação extrema, há menos de um ano ela atendeu uma mulher de 70 anos que apresentava ambiguidade sexual e só resolveu expor seu problema depois de a mãe, que não a deixava falar, ter morrido.

“Quanto mais cedo possível se fizer o diagnóstico e desfazer a ambiguidade sexual, melhor, de preferência antes dos 2 anos de idade, quando as crianças ainda não estabeleceram as noções de sexo e gênero”, diz a psicóloga Marlene Inácio, que acompanha as pessoas com ambiguidade sexual no HC há 28 anos. No início, ela conta, o diagnóstico que embasava o tratamento podia demorar de seis meses a um ano. “Hoje os resultados dos testes laboratoriais saem em uma semana”, diz.

Em sua tese de doutorado, Marlene reuniu os relatos de 151 pessoas com ambiguidade sexual atendidas no HC, das quais 96 são geneticamente homens (XY) e 55 geneticamente mulheres (XX), com idade entre 18 e 53 anos. Seu propósito, por meio de um questionário com 121 perguntas, era verificar como essas pessoas viveram durante a infância, adolescência e vida adulta, antes e depois de terem sido diagnosticadas e tratadas, e se conseguiram se adaptar do ponto de vista psíquico, social e sexual com o sexo que adotaram.

Marlene conclui que, de modo geral, estão bem. Muitas se casaram ou pretendem se casar. Os homens com ambiguidade sexual são estéreis, por causa da baixa fertilidade do líquido seminal ou por consequências da cirurgia corretiva, mas dois tiveram filhos, por meio de fertilização *in vitro* com seu próprio sêmen. De um grupo de 20 mulheres com uma das formas do distúrbio do desenvolvimento sexual 46,XY, 18 mudaram de sexo e hoje são homens.

É o caso de outra Maria, que veio do interior da Bahia há cerca de três anos. Tinha voz grossa de homem, ombros largos e braços fortes de tanto trabalhar na lavoura. Vivera até os 16 anos isolada em um quarto

nos fundos da casa, com pouco contato com a família, e não sabia ler nem escrever. “Psicologicamente, era um homem, e preferiu ser homem porque precisava da força para se opor aos pais que a tinham feito viver como mulher”, conta Marlene. “Ela tinha clitóris grande, que, segundo ela, lhe dava prazer sexual, e queria ser mecânico.”

Em outro levantamento, Maria Helena Palma Sircili, uma das médicas do grupo, verificou que 90% das 65 pessoas com cariótipo 46,XY (geneticamente homens, mas socialmente mulheres) operadas de 1964 a 2008 no serviço de urologia do HC da USP estavam satisfeitas com o sexo que haviam adotado e haviam se ajustado à mudança; 69% das que optaram pelo sexo masculino e 29% das que preferiram o feminino estavam casadas. Esse estudo, a ser publicado no *Journal of Urology*, trouxe uma constatação que surpreendeu a própria equipe: a qualidade da atividade sexual não depende do tamanho do pênis.



Os homens que apresentavam ambiguidade sexual podem não ter os genitais tão desenvolvidos quanto os de outros homens – e não reclamaram. “Foi uma surpresa, porque os urologistas dizem que frequentemente os homens, mesmo sem distúrbios sexuais biológicos, reclamam do tamanho peniano”, diz Berenice. Marlene atribuiu esse resultado a uma satisfação maior com a identidade masculina do que simplesmente com as dimensões do pênis: “Nosso trabalho de aconselhamento psicológico propõe a exploração de outras possibilidades de satisfação sexual, erotizando o corpo todo, e não apenas os genitais”.

Esses resultados animam Berenice e sua equipe a entrar em novas situações. Uma delas foi planejada e está em andamento, sob a coordenação de Elaine: as pesquisas com um pequeno peixe de água doce, o paulistinha, também conhecido como *zebrafish* ou *Danio rerio*, com o qual pretendem examinar o surgimento de distúrbios sexuais do desenvolvimento. Outra situação foi inesperada: em um congresso realizado no ano passado nos Estados Unidos, Berenice recebeu o convite para participar de uma equipe de cinco assessores do Comitê Olímpico Internacional. Tinham de ajudar a resolver um problema difícil: uma corredora com ambiguidade sexual pode correr entre mulheres? A conclusão a que chegaram é que sim, “se essa corredora estiver sob tratamento, com níveis de testosterona normal para as mulheres”, diz Berenice. Outra proposta dos médicos para o Comitê Olímpico: “Não podemos impedir quem tem genitália ambígua de participar de qualquer modalidade esportiva”.

Esses estudos expressam um estilo de trabalho que valoriza a escolha dos pais de crianças com ambiguidade sexual ou dos próprios adultos com esses distúrbios. Dar voz aos pais implica o reconhecimento de expectativas frustradas com filhos que morreram ao nascer ou com meninas que chegaram no lugar imaginado para meninos. “Antes de o filho nascer, a mãe imagina o que o bebê vai ser; ele existe primeiro em sua mente”, diz a psicanalista Norma Lottenberg Semer, professora da Universidade Federal de São Paulo e membro associado da Sociedade Brasileira de Psicanálise



de São Paulo. “O que os filhos serão, em termos sexuais e psíquicos, em parte reflete as fantasias, os sentimentos e os pensamentos dos pais.”

“As condutas de tratamento são estabelecidas em consenso entre os pais e a equipe multidisciplinar”, diz Berenice. Do diagnóstico, segundo ela, participam endocrinologistas, cirurgiões, clínicos, biólogos, psicólogos, psiquiatras e assistentes sociais. “Quando não há consenso entre a orientação médica e o desejo dos pais, o desejo dos pais deve ser respeitado.”

Uma vez sua equipe tratou de uma menina recém-nascida, hoje com 11 anos, que apresentava hiperplasia adrenal congênita, com um clitóris semelhante a um pênis, e tinha sido registrada como menino. Segundo Marlene, os pais escolheram que ela seria homem e não aceitaram a orientação de mudança para o sexo social feminino porque já tinham duas filhas e desejavam um filho. A escolha resultou também de outra razão. “A mãe achava que ser mulher era sinônimo de sofrimento e convivia com a culpa, como o marido dizia, de ter tido uma criança anormal”, conta Marlene. Na cirurgia, os médicos removeram ovários e útero dessa Maria, que terá de tomar hormônio masculino por toda a vida adulta, já que seu organismo não o produz.

Quando são adultos, eles próprios escolhem que sexo querem manter. Foi assim que outra Maria com deficiência da enzima 5-alfa-redutase-2 apareceu lá com um lenço colorido cobrindo o cabelo curto, camisa masculina abotoada até o pescoço e sutiã com enchimento. Maria tinha se apaixonado por outra funcionária da casa em que trabalhava como empregada doméstica. No hospital, Maria vestiu-se como homem e gostou. Também adotou outro nome, Moacir. “Vimos essa transformação imediata, foi linda”, conta Marlene. “O sexo social de Moacir era feminino, mas o psíquico era masculino.” Segundo Marlene, Moacir está casado e feliz.

O diagnóstico para definição do sexo ou da ambiguidade sexual inclui sete itens. Alguns são biológicos, como os níveis de hormônios e as estruturas genitais externas e internas. Outros são subjetivos, como o sexo social – pelo

qual um indivíduo é reconhecido por outras pessoas – e a identidade de gênero – se essa mesma pessoa se assume psicologicamente como homem ou como mulher. “A identidade de gênero é ser e ao mesmo tempo sentir-se homem ou mulher”, diz Marlene. Uma pessoa que apenas se sente homem ou mulher, sem nenhum distúrbio biológico nem a identidade sexual correspondente, pode apresentar transtorno psíquico de identidade de gênero.

Em uma dessas vertentes, o transexualismo, uma pessoa biologicamente normal tem a convicção de pertencer a outro sexo, sem aceitar seu próprio sexo. “O transexualismo não está associado a questões genéticas”, diz Norma. “É mais um problema de identidade do que de sexualidade.” São os homens que dizem que são mulheres em corpo de homem. O mais famoso transexual brasileiro, Roberta Close, depois de muitas cirurgias para tornar-se mulher, obteve em 2005 o direito de fazer outra certidão de nascimento, mudando o nome de Luís Roberto Gambine Moreira para Roberta Gambine Moreira e o gênero, de masculino para feminino.

O homossexualismo constitui outro universo distante dos distúrbios biológicos. Nesse caso, a identidade de gênero se mantém: são homens ou mulheres que se aceitam como homens ou mulheres e escolhem outros homens ou mulheres como objetos amorosos. Já nos travestis a identidade de sexo é estável, mas a de gênero é flutuante: os travestis sabem que são homens, mas podem às vezes se comportar como mulheres.

O SEXO DOS FILHOS REFLETE DESEJOS, FANTASIAS E EXPECTATIVAS DOS PAIS

No hospital da USP, só depois do diagnóstico e da escolha do sexo a ser adotado é que a ambiguidade sexual pode ser desfeita, por meio de uma cirurgia de correção da genitália externa masculina ou feminina, seguida de reposição hormonal. “Não queremos apenas tratar e resolver, mas entender as causas de um problema, examinando os dados e a história pessoal de cada paciente, elaborando uma hipótese e, a partir daí, pedindo os exames”, diz Berenice. “Não adianta pedir exames e mais exames sem uma hipótese a ser investigada. Só investigamos os possíveis genes envolvidos em um problema depois de termos em mãos o diagnóstico hormonal. Se não, é caro e inútil.” Ela diz que não quer formar apenas médicos, mas investigadores médicos.

Foi o que se passou com ela. Berenice chegou ao Hospital do Servidor Público Estadual em 1972 para cursar o sexto ano do curso de medicina que havia feito até então na Universidade Federal do Triângulo Mineiro, em Uberaba, Minas Gerais. Voltou um ano depois para fazer residência médica no Hospital das Clínicas da USP e conheceu Walter Bloise, que na época cuidava dos então chamados casos de intersexo.

“Aprendi muito mais do que medicina com o doutor Bloise”, lembra ela.

“Aprendi que temos de tratar esses problemas com simplicidade e com tranquilidade, como se fosse uma doença cardíaca ou um lábio leporino.”

Nessa época os testes de dosagem de hormônios eram feitos por meio das clínicas dos próprios médicos, quando possível, já que não havia um laboratório de endocrinologia no hospital. Um dia Antonio Barros de Ulhoa Cintra, o chefe anterior da endocrinologia que havia sido reitor da USP e presidente da FAPESP, cobrou-lhe a dosagem hormonal de um paciente. Ela respondeu:

— Como o senhor sabe, não dosamos hormônios aqui no hospital.

— Na minha época, eu andava com um tubo com sangue de paciente no bolso para dosar cálcio.

— Hoje só de hormônios são 30. Precisamos de um laboratório, doutor Cintra.

Emílio Matar, outro professor, soube da conversa e decidiu pela compra dos equipamentos de dosagem de hormônios. Bloise a incentivou: “Por que você não faz um laboratório?”. Ela fez, em colaboração com o professor Wilian Nicolau. Hoje os 80 funcionários e pesquisadores de sua equipe cuidam da dosagem de 60 hormônios para todo o hospital. Agora ela pretende ampliar a discussão *on-line* de casos suspeitos de DDS com outros médicos, especialmente pediatras, de todo o país, por internet, para que as pessoas com distúrbios de desenvolvimento sejam logo identificadas e tratadas.

Outra batalha à frente – dela e de toda a equipe – é a implementação do diagnóstico em recém-nascidos das alterações 21-hidroxilase, a enzima que causa a hiperplasia adrenal congênita virilizante no estado de São Paulo. “É um teste que custa apenas R\$ 5 e pode evitar erros de diagnóstico do sexo ao nascimento e a mortalidade, que afeta principalmente os meninos, que nascem com os genitais masculinos normais e não são identificados.” ■

> Artigo científico

MENDONÇA, B.B.; DOMENICE, S.; ARNHOLD, I.J.; COSTA, E.M. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clinical Endocrinology*. 2009, 70(2):173-87.

> O PROJETO

Diagnóstico molecular de distúrbios da diferenciação sexual

MODALIDADE

Projeto Temático

COORDENADOR

BERENICE BILHARINHO MENDONÇA - USP

INVESTIMENTO

R\$ 608.743,81 (1997/01196-1)