

# O drama dos hormônios

Endocrinologista trabalha para que os distúrbios genéticos de desenvolvimento sexual sejam vistos com mais naturalidade

Carlos Fioravanti | RETRATO Eduardo Cesar

Muitas pessoas que se consultam com a equipe do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FM-USP) têm histórias dramáticas. Por causa de desajustes hormonais ocorridos entre a oitava e a décima segunda semana de gestação, quando o sexo é definido, muitos viveram como homens, sendo mulheres – ou o contrário. A definição do que é ser homem ou mulher não é simples. A maioria dos homens tem 44 cromossomos não sexuais e dois sexuais diferentes, X e Y, mas há também homens XX, com dois cromossomos sexuais iguais. A maioria das mulheres é XX, mas há também mulheres XY, como os homens.

Nessa área desde 1975, a endocrinologista Berenice Bilharinho de Mendonça colecionou histórias enquanto fazia pesquisa e formava um centro de referência em diagnóstico, tratamento, cirurgia e acompanhamento psicológico de pacientes com distúrbios de desenvolvimento sexual, atendidos em ambulatórios che-

fiados por Elaine Frade Costa, Tania Bachega e Sorahia Domenice.

A médica de 67 anos mudou sua rotina de trabalho neste ano. Agora, ela passa duas tardes por semana em uma sala do Instituto de Estudos Avançados (IEA), no *campus* da USP de São Paulo, com o propósito de escrever sobre disfunções genéticas sexuais para atingir o maior número possível de pessoas. Berenice sonha até mesmo em colaborar com autores em uma novela de televisão, cuja trama ela já começou a pensar.

## ***O que a senhora vai fazer no IEA?***

Meu plano é desenvolver manuais para orientação de profissionais da saúde, de familiares e das próprias crianças com genitália atípica, aquela que não é nem totalmente masculina nem totalmente feminina, por um erro de desenvolvimento. Pretendo fazer um livro sobre orientação sexual para crianças com esse problema e visitar centros universitários para debater nossa experiência nessa área. Pretendo também usar as mídias sociais para isso. Precisamos aprender a



Médica gostaria que tema fosse tratado em uma novela



encarar com naturalidade os distúrbios do desenvolvimento sexual, até por serem relativamente frequentes na população. Um em cada 2.500 bebês nascidos vivos apresenta malformação da genitália externa. Meu sonho é ter um personagem, uma criança com uma genitália atípica em uma novela de televisão, para ter uma repercussão grande, combater os preconceitos e fazer com que esse problema seja tratado de modo mais natural, como ocorre com malformações do coração ou da face, por exemplo.

#### **Como seria o enredo dessa novela?**

Uma possibilidade é um casal que faz um teste de sexagem do bebê antes de nascer e vê que ele tem os cromossomos sexuais XY. Portanto, seria um menino. Mas depois a mãe faz um ultrassom e

vê uma genitália feminina. Pessoas com insensibilidade completa a andrógenos [hormônios masculinos], apesar de serem XY, são mulheres, têm um corpo totalmente feminino, quase sem pelos, já que não têm hormônio masculino. Essas mulheres só não menstruam porque não têm útero – o testículo, ao se desenvolver, produz um hormônio que faz o útero involuir –, mas têm vagina em fundo cego, que permite atividade sexual após dilatação vaginal. A novela poderia apresentar o histórico de vida de uma mulher assim, que não pode engravidar, mas consegue ter um relacionamento sexual normal e pode adotar uma criança. Nos Jogos Olímpicos de 1988, a corredora espanhola Maria Patiño perdeu a medalha que havia ganhado porque na época era analisado o cariótipo [conjunto

de cromossomos] dos atletas e viram que ela era XY como os homens, embora fosse mulher, completamente feminina, sem nenhum benefício da testosterona, o hormônio masculino. A medalha foi devolvida anos mais tarde.

***Uma personagem da atual novela das 21 horas da TV Globo, A força do querer, vai se mostrar transexual. Em março, uma reportagem em quatro partes do programa Fantástico tratou dos transgêneros. E o canal GNT transmite uma série semanal com histórias de pessoas comuns, que são trans. Embora sejam situações diferentes de seu trabalho, o fato de tratar de distúrbio de desenvolvimento sexual (DDS) não ajuda a chamar a atenção para distúrbios sexuais em geral, como os genéticos?***

Esta personagem da novela, pela descrição, é um homem transexual, que nasceu e foi registrado no sexo feminino, mas que se identifica com o sexo masculino desde a infância. Minha pesquisa está relacionada às alterações genéticas e orgânicas do desenvolvimento sexual. O transexualismo é considerado como um DDS psíquico. Eu gostaria de ter um personagem com genitais atípicos que foi adequadamente tratado, uma situação pouco abordada na mídia.

### **Como é a vida das pessoas com DDS?**

De maneira geral os pacientes vivem normalmente, mas enfrentam situações muito particulares. Certa vez atendemos uma paciente com insensibilidade completa a andrógenos, com cariótipo XY. Já tinha tirado os testículos, que nesses casos não funcionam e em geral são internos, não externos, como nos homens. Ela tinha um relacionamento normal com o namorado, com atividade sexual. Ela contava para o namorado que não podia ter filhos por ter tido uma alteração no desenvolvimento do útero. Mas não falava sobre o cariótipo, o conjunto de cromossomos de uma pessoa, porque ela era XY, enquanto a maioria das mulheres é XX. Quando resolveram viver juntos, ela decidiu contar ao namorado que era XY e ele disse que não via nenhuma diferença. Ela é mulher, a testosterona não funciona. Alguns pacientes têm pavor do cariótipo, um deles me pediu para pôr fogo no exame, como se mudasse alguma coisa. O cariótipo isoladamente não quer dizer absolutamente nada. A maioria dos homens é 46,XY [44 cromossomos autossômicos e dois cromossomos sexuais, X e Y] e as mulheres, 46,XX. Mas uma em cada 25 mil mulheres tem cariótipo 46,XY e um em cada 25 mil homens tem cariótipo 46,XX.

### **Como é um homem XX, com dois cromossomos sexuais iguais?**

Tem pênis, testículo, bolsa escrotal e uretra fállica, tudo normal. Mas tem também ginecomastia, ou seja, desenvolve mamas na época da puberdade, e é infértil. Um paciente XX fez cinco exames de cariótipo porque não acreditava no resultado. O homem se pergunta: “Como posso ter um cariótipo de mulher, se sou homem?”. Essa é uma semântica que temos de mudar. Uma paciente que atendo é uma menina 46,XX que tem ovários, útero e do lado externo era um

## **“Os médicos ainda erram muito no diagnóstico e na orientação de pais de crianças com distúrbios genéticos sexuais”**

menino sem testículo, com uretra fállica. O quadro foi revertido por meio de cirurgia para reconstrução da genitália feminina e hoje ela é uma menina com vida normal.

### **Como vocês explicam essas situações para os pais?**

Os pais entendem com clareza quando mostro um desenho sobre o desenvolvimento sexual durante a gestação. O que nos faz ser homem ou mulher, do ponto de vista da genitália externa, é a presença ou ausência do hormônio masculino, a testosterona, que é convertida nos tecidos periféricos em diidrotestosterona, que no feto masculino vai fazer as pregas genitais internas se fundirem e formarem o corpo da uretra e as pregas genitais externas, a bolsa escrotal. O tubérculo genital vira clitóris na mulher e glândula no homem. É um processo anatômico, físico, que acontece da 8ª até a 12ª semanas de gestação. Se a mulher estiver grávida de uma menina e produzir ou receber uma dose acima do normal de hormônio masculino nesse período, ela nasce com genitália masculinizada, induzida pelos andrógenos. Ao contrário, se uma gestante de um menino tomar muita progesterona [hormônio encontrado em maior quantidade no corpo feminino] para evitar um aborto, pode ocorrer uma hipospádia, quer dizer, a abertura da uretra fica abaixo da glândula. A progesterona compete com a testosterona pela ação da enzima 5-alfa-redutase e se

produzirá menos diidrotestosterona, que é o que viriliza a genitália externa. O resultado é que a uretra vai se abrir no períneo, como a uretra feminina, ou no meio do corpo peniano. Em toda gravidez de alto risco os ginecologistas aplicam muita progesterona para evitar a perda do feto, o que pode causar hipospádia.

### **Os médicos ainda erram muito no diagnóstico?**

Muito, de muitas formas. Erro de diagnóstico, de conduta e de orientação para os pais. Quem não tem muito treinamento tenta definir rapidamente para se livrar da angústia de não saber, mas muitas vezes a aparência externa não é o melhor critério para definir o sexo. Uma criança muito virilizada tende a ser registrada como menino, embora possa não ser. Outro problema é que muitos convênios de saúde não pagam os exames necessários, inclusive o cariótipo de recém-nascidos, ainda que a legislação exija. Por isso, sempre oriento os estudantes e colegas: “Se estiver em dúvida, não assuma a responsabilidade de atribuir o sexo ao recém-nascido sem os exames necessários”. Além do cariótipo, outros exames, como a dosagem de hormônios e ultrassom da região pélvica para visualização dos genitais internos e das gônadas, podem ser necessários para a definição precisa do sexo. Alguns médicos já foram processados por atribuírem sexo errado a um recém-nascido, porque a mudança formal de sexo impõe um custo, tem de abrir processo e ir ao juiz, além de causar estresse emocional aos pais e à família. Os médicos devem assumir que não estão seguros e indicar aos pais um hospital especializado. E não só eles: a equipe inteira tem de falar a mesma língua: “Essa criança nasceu com alteração no desenvolvimento sexual. Para definir o sexo, terá de fazer alguns exames. No momento, vamos chamar apenas de bebê”. Se perguntarem qual é o nome, pode dizer que a família ainda está discutindo.

### **Agora se diz genitália atípica, mas parece que os termos sempre foram um problema nessa área.**

Sim, porque carregam uma grande carga de discriminação. Antes se falava em hermafroditismo ou pseudo-hermafroditismo para chamar as crianças que nascem com malformação dos genitais. Os indivíduos são masculinos ou femininos,



Jean Wilson, da Southwestern University, e Berenice Mendonça em um congresso em São Paulo em 2000

mas há genitália que não é nem totalmente masculina nem totalmente feminina, por um erro de desenvolvimento, assim como existem pessoas com malformação cardíaca ou outro problema qualquer. Agora se fala crianças com genitália ambígua ou atípica ou diferente. Nos questionários que aplico aos pais aqui no hospital, o termo mais aceito é malformação dos genitais.

#### **Como foi vir de Uberaba para São Paulo e escolher endocrinologia?**

Foi fascinante. Fiz medicina na Universidade Federal do Triângulo Mineiro, mas queria vir para São Paulo porque achava que minha escola, embora boa, era pequena. Eu queria aprender mais. Fiz o sexto ano em São Paulo, em 1972, no Hospital do Servidor Público Estadual, e residência no Hospital das Clínicas da FM-USP. Escolhi endocrinologia porque conheci Walter Bloise, uma pessoa fantástica, médico especialista em endocrinologia pediátrica e tireoide que está com 93 anos e ainda trabalha. Ele tinha criado um ambulatório para atender crianças com ambiguidade genital. Os relatos dos pacientes me fascinavam, além da própria bioquímica, porque os hormônios sexuais vêm do colesterol, mas basta a troca de um hidrogênio por um oxigênio para a função da proteína mudar completamente.

#### **Há 40 anos, como faziam os testes para o diagnóstico?**

Quando fiz residência, não havia laboratório de hormônios. Começamos a resolver esse problema quando Antonio Barros de Ulhôa Cintra, primeiro professor e praticamente o fundador da endocrinologia aqui no hospital [foi

também reitor da USP e presidente da FAPESP de 1961 a 1973], com Willian Nicolau, decidiu criar um laboratório. Criamos o laboratório em 1988 e hoje dosamos 56 hormônios e fazemos cerca de 58 mil exames por mês para todas as unidades do HC. No serviço e na disciplina de endocrinologia temos duas professoras titulares, Ana Claudia Latronico e eu, e 10 subunidades, cada uma com sua equipe, com quase 90 funcionários, professores, pesquisadores, médicos residentes e alunos de pós-graduação.

#### **Como sua pesquisa evoluiu?**

Fiz mestrado na área de tireoide e doutorado sobre o então chamado pseudohermafroditismo masculino, ambos sob orientação de Bloise, o doutorado com a coorientação de Nicolau. Anos depois, em 1989, fui a um congresso sobre distúrbio da diferenciação sexual em Montpellier, na França, e vi que o único trabalho sem estudos moleculares era o meu. Apreendi biologia molecular no laboratório de Antonio Carlos Bianco no Instituto de Ciências Biomédicas da USP e na Universidade de Glasgow, onde fiz um estágio de três meses. Ana Cláudia, então na pós-graduação, foi para um estágio de biologia molecular nos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos Estados Unidos. Quando ela voltou, expandimos o laboratório de biologia molecular, sempre com o suporte da FAPESP, que financiou vários projetos de pesquisa até o nosso projeto temático mais recente, que resultou na criação do Laboratório de Sequenciamento em Larga Escala da FM-USP (Sela). Realizamos hoje sequenciamento de painéis de vários genes e de todo exoma com pesquisa de mutação em genes já ou ainda

não associados à etiologia dos DDS, que ajudam muito a diagnosticar, a prever a evolução das doenças e a planejar o tratamento e o aconselhamento genético dos pacientes. Integramos todas as equipes, de diagnóstico, de atendimento médico, de cirurgia e de suporte psicológico durante o tratamento dos pacientes com genitália atípica (ver Pesquisa FAPESP nºs 90 e 170).

#### **Quais as principais contribuições científicas de seu grupo?**

Caracterizamos o defeito molecular de pacientes com genitália atípica, vários deles com quadro clínico diferente do descrito na literatura científica. Participamos da descrição das primeiras mutações nos genes codificadores da 5-alfa-redutase tipo 2 e da 17-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 3, a convite de Jean Wilson, da Southwestern University, em Dallas, nos Estados Unidos. Jean Wilson me ajudou muito com os trabalhos de DDS por deficiência da 5-alfa-redutase 2. Fizemos também trabalhos muito consistentes sobre a evolução a longo prazo dos pacientes com distúrbios de desenvolvimento sexual. O resultado cirúrgico da plástica dos genitais está se aprimorando a cada ano e a tese de minha aluna, a cirurgiã Maria Helena Sircili, publicada no *Journal of Urology*, mostra os nossos bons resultados. A qualidade de vida dessas pessoas é boa, como mostramos em dois estudos de 2015 na *Clinical Endocrinology*, realizados por Rita de Cássia Amaral, Marlene Inácio e outros pesquisadores do grupo, com 144 pacientes. Esse trabalho tem também uma contestação a pessoas que dizem que não se deveria atribuir o sexo social a recém-nascidos com genitália atípica até a idade adulta e teria de se criar um terceiro sexo, para depois elas próprias escolherem, já que muitos pacientes adultos não estão satisfeitos com o sexo social atribuído a eles. Em geral os pacientes que defendem essa proposta são XY que foram educados como mulher em tratamentos mal conduzidos, muitas vezes sem acompanhamento psicológico, e não se sentem adequados ao sexo feminino. Nossa experiência mostra que todos os pacientes com genitália atípica tratados tardiamente prefeririam ter sido tratados na infância, e um tratamento multidisciplinar bem conduzido resulta em boa qualidade de vida. ■