

MÁRCIO LOPES MIRANDA

**GENITOPLASTIA FEMINIZANTE EM MENINAS
PORTADORAS DE HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS
SUPRA-RENAIS ASPECTOS TÉCNICOS E ANÁLISE DOS
RESULTADOS ANATÔMICOS**

CAMPINAS

2003

MÁRCIO LOPES MIRANDA

**GENITOPLASTIA FEMINIZANTE EM MENINAS
PORTADORAS DE HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS
SUPRA-RENAIS ASPECTOS TÉCNICOS E ANÁLISE DOS
RESULTADOS ANATÔMICOS**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de Doutor em Cirurgia, área
de Cirurgia.*

Orientador : Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff Silva

CAMPINAS

2003

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP

M672g Miranda, Márcio Lopes
Genitoplastia feminizante em meninas portadoras de
hiperplasia congênita das supra-renais – Aspectos técnicos e
análise dos resultados anatômicos / Márcio Lopes Miranda.
Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Joaquim Murray Busttorfi Silva
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. *Pseudo-hermafroditismo. 2. *Genitália - anormalidades.
3. *Hiperplasia supra-renal congênita - cirurgia. 4. Retalhos
cirúrgicos. I. Joaquim Murray Busttorff Silva. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III.
Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Aluno: Márcio Lopes Miranda

Orientador:

Prof Dr. Joaquim Murray Bustorff Silva

Membros:

1. Prof. Dr. Jovelino Quintino Souza Leão

2. Prof. Dr. Antônio Gugliotta

3. Prof. Dr. José Roberto Erbolato Gabiatti

4. Prof. Dr. Gil Guerra Jr.

Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

Data: 09/12/2003

DEDICATÓRIA

*Aos meus Pais **Mário e Maria Lúcia**,
pelo exemplo de dedicação familiar e
profissional*

*À minha esposa **Débora**, pela paciência*

*Às **crianças**, pelo ensinamento eterno*

AGRADECIMENTOS

Ao colega Prof. Dr. Antonio Gonçalves de Oliveira Filho, pela amizade, incentivo e cumplicidade nas idéias.

Aos docentes da Disciplina de Cirurgia Pediátrica, Dr. Shoji Miyabara e Prof. Dr. Lourenço Sbragia Neto, pela oportunidade.

Ao Dr. Edison Rissato de Oliveira, pelo pioneirismo e longos anos de dedicação à coordenação da Disciplina de Cirurgia Pediátrica da Unicamp.

À Sra Vera Maria Barbosa pela eficiência e responsabilidade nas suas atribuições.

À professora, médica e mãe, Maria Lucia Lopes Miranda, pelas correções e sugestões no que diz respeito à nossa língua Portuguesa.

Ao maior cirurgião que pude estar ao lado, Dr. Mário Nunes Miranda, pelo caráter, idoneidade, destreza e dedicação à nossa querida profissão.

Aos Ex-residentes de cirurgia pediátrica, Carlos Renato Dellatorre Sanches, Luiz Henrique Pereira, Antônio Aldo Mello Filho e Daniel Guimarães Bittencourt e pelo auxílio técnico ao longo destes anos.

Em especial à ex-residente e Mestranda Márcia Alessandra Cavalaro, que com sua amabilidade, muito contribuiu para a realização deste estudo.

Aos Professores Doutores: Antônio Gugliotta (Urologia), Gil Guerra Jr. (Endocrinologia), José Erbolato Gabiatti (Ginecologia), Jovelino Quintino Souza Leão (Cirurgia Pediátrica), Antônio Sérgio Aloisi (Cirurgia Pediátrica) e Andréa Trevas Maciel Guerra (Genética), por representarem brilhantemente suas especialidades na banca examinadora.

À Dra. Sofia Helena lemos Marini, pela disponibilidade, conhecimento e eficiência na assistência à estas meninas.

Ao Prof. Dr. Gil Guerra Jr., pelo estímulo, comprometimento, co-orientação e responsabilidade pelo desenvolvimento do grupo interdisciplinar.

Ao Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff Silva, pela verdadeira orientação, incentivo, exemplo e principalmente pela dedicação exclusiva à arte de ensinar.

“...seus corpos são misturados e já não são dois, mais um único aspecto (...) e sem que se possa dizer que é uma mulher nem uma criança, o aspecto não é nem de um, nem de outro, ao mesmo tempo em que é dos dois”.

Metamorfoses, de Ovídio

	PÁG.
RESUMO	<i>xxvii</i>
ABSTRACT	<i>xxxí</i>
1- INTRODUÇÃO	35
1.1- Diferenciação sexual.....	37
1.2- Diferenciação sexual masculina.....	38
1.3- Diferenciação sexual feminina.....	39
1.4- Diferenciação sexual anormal.....	40
1.5- Hiperplasia Congênita das supra-renais.....	42
1.5.1- A Glândula Supra-renal.....	42
1.5.2- Esteroidogênese.....	42
1.5.3- Defeitos da esteroidogênese.....	44
1.5.4- Forma Clássica de HCSR.....	45
1.6- Genitoplastia.....	50
1.6.1- Clitoroplastia.....	52
1.6.2- Introitoplastia.....	52
1.6.3- Retalhos.....	53
1.7- Justificativa do estudo.....	56
2- OBJETIVOS	59
3- PACIENTES E MÉTODOS	63
3.1- Pacientes.....	65
3.2- Idade.....	65

3.3- Apresentação clínica.....	65
3.4- Exames laboratoriais.....	66
3.5- Exames radiológicos.....	68
3.6- Registro civil.....	70
3.7- Pré-operatório.....	71
3.8- Anestesia.....	71
3.9- Endoscopia.....	71
3.10- Genitoplastia.....	72
3.11- Manejo pós-operatório.....	74
3.12- Acompanhamento.....	74
3.13- Avaliação dos resultados anatômicos.....	75
3.14- Avaliação dos resultados cosméticos.....	76
3.15- Recomendação para tratamento.....	76
4-RESULTADOS.....	77
4.1- Avaliação pós-operatória.....	79
4.2- Re-operações.....	79
4.3- Infecção do trato urinário.....	79
4.4- Avaliação clitoriana.....	80
4.5- Avaliação dos pequenos e grandes lábios.....	81
4.6- Avaliação do meato uretral e intróito vaginal.....	82
4.7- Resultados cosméticos.....	83
4.8- Fatores associados aos resultados cirúrgicos.....	84
4.9- Necessidade de tratamento cirúrgico adicional.....	87

5- DISCUSSÃO.....	91
5.1- Definição do sexo de criação.....	93
5.2- Momento da adequação cirúrgica ao sexo de criação.....	96
5.3- Justificativa clínica da adequação cirúrgica.....	98
5.4- Avaliação dos resultados cosméticos da genitoplastia.....	100
5.5- Re-operações.....	107
5.6- Considerações finais.....	109
6- CONCLUSÕES.....	111
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115
8- BIBLIOGRAFIA CONSULTADA.....	129
9- ANEXOS.....	133

LISTA DE ABREVIATURAS

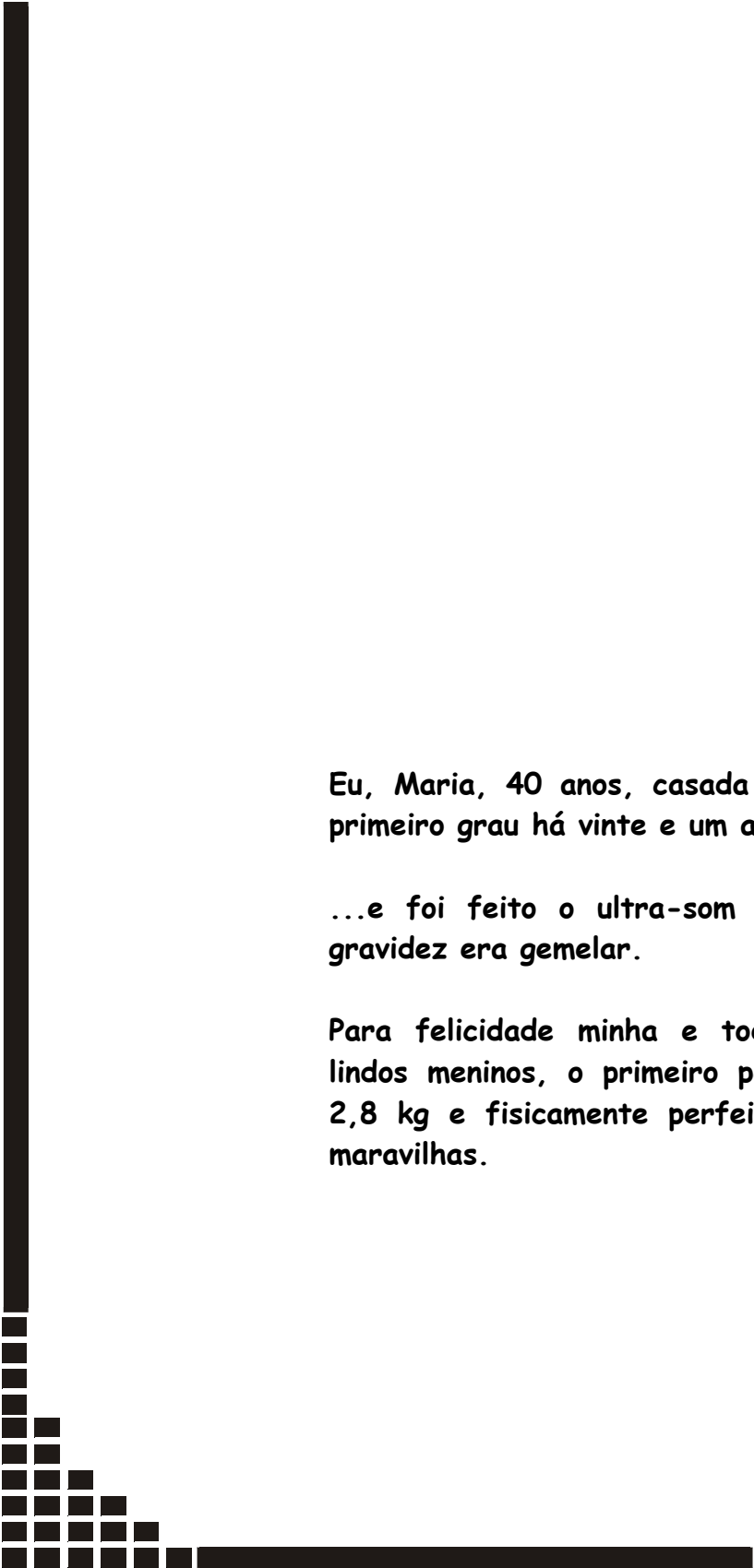
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ALPE	Artéria labial posterior externa
APS	Artéria perineal superficial
CRH	Hormônio Liberador de corticotrofina
GIEDDS	Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo
HAM	Hormônio anti-Mülleriano
HCSR	Hiperplasia congênita das supra-renais
HV	Hermafroditismo verdadeiro
ISNA	Sociedade de Intersexo da América do Norte
ITU	Infecção do Trato Urinário
NPS	Forma clássica não perdedora de sal
PHF	Pseudo-hermafroditismo feminino
PHM	Pseudo-hermafroditismo masculino
PS	Forma clássica perdedora de sal
SRY	Sex-determining Region on the Y chromosome
SUG	Seio urogenital
TDF	Testis Determining Factor
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
TABELA 1- Nomenclatura utilizada para as enzimas responsáveis pela esteroidogênese, seus Genes e respectivas localizações cromossômicas.....	43
TABELA 2- Distribuição dos pacientes de acordo com a apresentação clínica na Forma Perdedora de Sal (PS) e Não Perdedora de Sal (NPS) e classificação de Prader...	66
TABELA 3- Distribuição da forma clínica, classificação de Prader e qualidade do controle endocrinológico no pós-operatório das vinte e sete meninas.....	67
TABELA 4- Distribuição em relação ao diagnóstico radiológico pré-operatório e o achado cirúrgico das dezenove meninas submetidas à genitografia.....	70
TABELA 5- Distribuição em relação à incidência de infecção do trato urinário (ITU) e a apresentação de Prader. Em duas meninas* a ITU foi somente pós-operatória.....	80
TABELA 6- Distribuição em relação à idade (meses) na realização da genitoplastia e o resultado cirúrgico.....	85
TABELA 7- Distribuição em relação ao grau de virilização segundo classificação de Prader e o resultado cosmético.....	86

	<i>PÁG.</i>
FIGURA 1- Classificação dos graus de virilização da genitália externa feminina (PRADER, 1954).....	47
FIGURA 2- Representação esquemática de um corte sagital de uma menina portadora de ambigüidade genital. Em A , Observa-se que a vagina termina próximo ao períneo (vagina baixa), já em B , a terminação vaginal situa-se próximo do colo vesical (vagina Alta).....	48
FIGURA 3- Representação esquemática da anatomia perineal superficial. Observa-se a Artéria perineal superficial (APS) e seu ramo, a Artéria labial posterior externa (ALPE), fornecendo suprimento sanguíneo ao retalho labioescrotal (R), próximo ao óstio vaginal (V) e abaixo do clitóris (C).....	56
FIGURA 4- Genitografia de menina portadora de HCSR. Em A , Observa-se que a vagina termina próximo ao períneo (vagina baixa), em B , a vagina encontra-se distante do períneo e do colo vesical (intermediária); já em C , a terminação vaginal situa-se próximo do colo vesical (vagina Alta).....	69
FIGURA 5- Representação esquemática da demarcação dos retalhos (A). Nota-se em B , o retalho posterior de FORTUNOFF, o retalho ilhado anterior e o retalho labioescrotal com seu suprimento sanguíneo. Observa-se em C , o aspecto final da integração dos retalhos.....	74

FIGURA 6-	Representação gráfica dos resultados da anatomia clitoriana encontrada no seguimento (valores expressos em porcentagem).....	81
FIGURA 7-	Representação gráfica da freqüência de anormalidades anatômicas no acompanhamento. Na coluna relativa ao intróito, os eventos foram nomeados na coluna.....	83
FIGURA 8-	Representação gráfica da freqüência dos resultados cosméticos no acompanhamento.....	84
FIGURA 9-	Representação gráfica das complicações ocorridas no neo-intróito vaginal, em relação à utilização ou não do retalho labioescrotal.....	87
FIGURA 10-	Representação fotográfica da demarcação dos retalhos perineais e labioescrotais, as incisões e o aspecto pós-operatório imediato.....	106



Eu, Maria, 40 anos, casada com José, meu primo de primeiro grau há vinte e um anos.

...e foi feito o ultra-som que confirmou que minha gravidez era gemelar.

Para felicidade minha e toda família nasceram dois lindos meninos, o primeiro pesando 3 kg e o segundo 2,8 kg e fisicamente perfeitos e tudo correu as mil maravilhas.

RESUMO

OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi avaliar os resultados anatômicos e cosméticos das genitoplastias feminizantes realizadas em meninas com genitália ambígua.

METODOLOGIA: Vinte e sete meninas portadoras de hiperplasia congênita das supra-renais e ambigüidade genital (Prader III-V), foram submetidas a genitoplastia feminizante em um estágio e acompanhadas por período médio de quatro anos. Em doze meninas, dois retalhos labioescrotais em ilha foram associados à genitoplastia convencional, para adequar os grandes lábios e ampliar o intróito vaginal. A infecção urinária foi comprovada em mais da metade das meninas no pré-operatório e em apenas um quarto no pós-operatório. Os resultados cosméticos foram obtidos através de sistematização da avaliação anatômica das diferentes estruturas.

RESULTADOS: Os resultados da clitoroplastia foram considerados bons em 62,9% dos casos, tendo ocorrido atrofia clitoriana em quatro meninas. O excesso de grandes lábios foi evidenciado em 25% e a persistência do seio-urogenital em 11%. Quando não se associou o retalho labioescrotal, observou-se a persistência do seio-urogenital em três meninas. No total, cinco meninas foram re-operadas.

Os resultados cosméticos foram considerados ótimos ou bons em 62,9%, satisfatórios em 18,5% e insatisfatórios ou ruins em 18,5%.

CONCLUSÕES: Os resultados anatômicos e cosméticos foram classificados como bons na maioria dos casos, porém alguns aspectos técnicos devem ser ajustados com a intenção de eliminar as complicações irreversíveis e evitar as re-operações. A redução pós-operatória da incidência de infecção urinária sugeriu que a correção do seio-urogenital foi responsável pela descontaminação do trato urinário.

O retalho labioescrotal em ilha foi considerado de simples confecção e reprodução, apresentou excelente viabilidade e manteve a uretra separada da vagina nos casos onde foi utilizado.



...seus filhos estão ótimos, só um pequeno problema, eles tem apenas a bolsa escrotal, os testículos estão ausentes, mas isso não é problema, é normal em meninos que nascem prematuros e gemelar, com o tempo os testículos aparecem e isso é coisa para depois.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the anatomical and cosmetic results of the feminizing genitoplasty in girls with ambiguous genitalia.

METHODOLOGY: The present series consists of twenty-seven females with genital ambiguity (Prader III–V), due to HCSR, who underwent one stage feminizing genitoplasty and were followed for a median time of four years. In twelve girls, two cutaneous labioscrotal island-flaps were associated with the conventional genitoplasty, to decrease the excess of labia majora and to enlarge the vaginal introitus.

Urinary tract infection was confirmed in sixteen (59,2%) girls in the preoperative and in only seven (25,9%) in the postoperative period. The cosmetic results were obtained by the systematic anatomical evaluation of the different structures that compose the genitalia.

RESULTS: The results of the clitoroplasty were considered good in 63% of the cases, however, four girls developed clitoral atrophy. The excess of labia majora was present in a 25% and persistence of the urogenital sinus occurred in eleven percent. Among children in whom the labioscrotal island flap wasn't performed, urogenital sinus was observed in three girls. Overall five girls had to be re-operated.

The cosmetic results were considered excellent or good in 62,9%, satisfactory in 18,5% and unsatisfactory or bad in 18,5%.

CONCLUSIONS: The anatomical and cosmetic results were good in majority of cases, nevertheless some technical aspects should be adjusted, to eliminate irreversible sequels and avoid re-operations. The postoperative reduction of urinary tract infection incidence suggests that correction of the urogenital sinus was associated with urinary tract decontamination.

The Labioscrotal island flap was considered technically feasible and reproducible, presented excellent viability and maintained the urethra separate from vagina in all cases where it was used.



...deste dia em diante foi um transtorno, as crianças choravam muito, mudei o leite pois estavam com constipação intestinal, foi pior, pois passaram a ter diarréia e vômitos.

...dia em que eles teriam alta, minha felicidade terminou quando fui acordada de manhã por minha irmã dizendo que um dos meus queridos filhos havia falecido.

1- INTRODUÇÃO

1.1- DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

No embrião humano, os primórdios gonadais e genitais são capazes de diferenciarem-se em fenótipo masculino ou feminino, sendo este, portanto, um organismo bissexual até a sétima semana de vida. Nesta fase de vida intra-uterina, as gônadas são bipotenciais. Os rudimentos dos genitais internos são representados por dois sistemas de canais bilaterais, os ductos de Wolff e os ductos de Müller e os rudimentos genitais externos são representados em tubérculo genital, pregas genitais, saliências labioescrotais e seio urogenital (JUNQUEIRA e ZAGO, 1977; BEIGUELMAN, 1982; MACIEL-GUERRA et al. 2002).

Os ductos de Wolff (mesonéfricos) são de excreção dos rins medianos e desembocam inicialmente na cloaca. Após a divisão desta pelo septo urorretal, o local de abertura dos ductos de Wolff passa a denominar-se seio urogenital. Os ductos de Müller (paramesonéfricos) surgem de cada lado a partir de invaginações do epitélio celômico; suas extremidades cranianas abrem-se na cavidade peritoneal, correm paralelamente aos ductos de Wolff no sentido caudal e se fundem na linha média formando um canal uterovaginal em forma de Y, que penetra na parede do seio urogenital formando uma saliência no interior desta cavidade, o chamado tubérculo mülleriano (JUNQUEIRA e ZAGO, 1977; BEIGUELMAN, 1982).

Os rudimentos genitais externos são compreendidos pelo tubérculo genital, que se desenvolve no início da quarta semana, pelas saliências labioescrotais e pelas pregas urogenitais, que ladeiam a membrana cloacal. O septo urorretal divide esta membrana ao final da sexta semana, surgindo a membrana urogenital, que logo se rompe para formar a abertura do seio urogenital. O falo é formado pelo alongamento do tubérculo genital. Um sulco uretral revestido por endoderme surge na superfície ventral do falo e é contínuo com a abertura do seio urogenital (BEIGUELMAN, 1982; MAIZELS, 1998).

A diferenciação da gônada primordial em testículo ou ovário e a diferenciação da genitália externa e interna dependem do sexo genético do embrião, o qual é determinado pelo cromossomo X do óvulo e pela presença de

um cromossomo Y ou X no espermatozóide, resultando respectivamente em um zigoto 46,XY (genótipo masculino) ou um zigoto 46,XX (genótipo feminino) (BEIGUELMAN, 1982; MANDELL, 1998).

A diferenciação sexual básica é a feminina, portanto se não houver nenhum fator que iniba o desenvolvimento dos ductos de Muller ou diferencie os ductos de Wolff, o indivíduo terá diferenciação feminina (JOST, 1947; ALLEN, 1985).

A diferenciação testicular é controlada principalmente pelo cromossomo Y, onde o gene SRY (Sex-determining Region on the Y chromosome), anteriormente denominado TDF (testis determining factor), localizado na região 1A1 do braço curto do cromossomo Y é fator fundamental na determinação testicular. Vários outros genes, no cromossomo X ou em autossomos, participam também da diferenciação sexual masculina, controlando ou sendo controlado pelo SRY (DONAHOE e POWELL, 1993; SCHINITZER e DONAHOE, 2001).

1.2- DIFERENCIAÇÃO SEXUAL MASCULINA

As células da região medular dos cordões sexuais primitivos diferenciam-se em células de Sertoli em torno da sétima semana, na presença do SRY e dos outros determinantes gênicos da diferenciação testicular normal, como os genes SOX9, SF-1 e DAX-1, entre outros (HACKEL et al., 2002). As células de Sertoli agrupam-se formando cordões que englobam as células sexuais primitivas, das quais derivam as espermatogônias. Os túbulos seminíferos são originados do desenvolvimento desses cordões. A partir da oitava semana, células derivadas do mesênquima diferenciam-se em células de Leydig. Após a diferenciação testicular, o restante da diferenciação masculina será determinado pelos hormônios por ele produzidos (BEIGUELMAN, 1982; DONAHOE e POWELL, 1993).

A partir da sétima semana, as células de Sertoli produzem uma glicoproteína de alto peso molecular que induz a regressão dos ductos de Müller por auto-digestão, chamada de hormônio anti-mülleriano (HAM). Este hormônio age por difusão célula a célula, ligando-se ao receptor específico, tornando cada

testículo responsável pela destruição do ducto de Müller do seu lado. Uma vez iniciado sua degeneração, ela segue até o final mesmo com o desaparecimento do testículo (JOSSO, 1992; MANDELL, 1998).

A produção de testosterona é iniciada a partir da oitava e nona semanas e permite a diferenciação dos ductos de Wolff em epidídimo, deferente, vesícula seminal e ducto ejaculatório, através de sua ação local (GRUMBACH e DUCHARME, 1960). A testosterona é convertida pela enzima 5 alfa-redutase tipo 2 em dihidrotestosterona, a qual viriliza a genitália externa a partir da nona semana de gestação, promovendo a diferenciação do tubérculo genital em glândula, alongamento do falo, fusão das pregas genitais para formar a uretra e fusão das saliências labioescrotais para dar origem à bolsa escrotal. A migração testicular inicia-se por volta da vigésima oitava e completa-se em torno da trigésima segunda semana (BEIGUELMAN, 1982; MANDELL, 1998; MACIEL-GUERRA et al., 2002).

1.3- DIFERENCIAÇÃO SEXUAL FEMININA

Em um embrião com ausência do SRY, bem como de outros determinantes gênicos formadores de testículo, as gônadas permanecem indiferentes até a décima semana, quando se inicia a diferenciação em ovários. A região cortical dos cordões sexuais primitivos desenvolve-se e as células mesenquimatosas diferenciam-se em células foliculares. Estas envolvem as células germinativas primordiais dando origem às ovogônias. A partir da décima sexta semana as ovogônias são envolvidas por células epiteliais achatadas, dando origem aos folículos primordiais, ovócitos primários e finalmente os folículos primários (BEIGUELMAN, 1982; MANDELL, 1998).

A permanência ovariana é dada pela presença de dois cromossomos X íntegros, caso contrário, ocorre degeneração da gônada com desaparecimento folicular (gônada disgenética).

Com a ausência do HAM, os ductos de Müller diferenciam-se em útero, trompas e porção superior da vagina. A ausência de andrógenos determina a regressão dos ductos de Wolff. Na falta da dihidrotestosterona, o tubérculo genital

origina o clitóris, as pregas genitais, os pequenos lábios, as saliências labioescrotais, os grandes lábios, o seio urogenital, a porção inferior da vagina e a uretra feminina (BEIGUELMAN, 1982; MAIZELS, 1998; MACIEL-GUERRA et al., 2002).

1.4- DIFERENCIAÇÃO SEXUAL ANORMAL

Inúmeros distúrbios da diferenciação sexual podem ocorrer, culminando geralmente com uma ambigüidade genital.

Uma genitália é considerada ambígua quando houver um ou mais dos seguintes achados ao exame clínico (DANISH, 1982; DAMIANI, 1995; AAP, 2000):

- Genitália de aparente aspecto masculino: gônadas não palpáveis ou pequenas (menor que 0,8 cm), microfalo; hipospadia e/ou presença de massa inguinal.
- Genitália de aparente aspecto feminino: gônada(s) palpável (is); clitoromegalia (diâmetro clitoriano maior que 0.6 cm ou protrusão além dos lábios maiores); presença de massa inguinal e/ou fusão labial.

Existem diversas classificações que reúnem os vários distúrbios de diferenciação sexual, porém a proposta por ALLEN (1985) é baseada na histologia gonadal e ordenada de acordo com a etiologia.

- Hermafroditismo Verdadeiro (testículo e ovário)
- Disgenesia Gonadal Mista (gônada em fita e testículo)
- Pseudo-hermafroditismo Masculino (somente testículo)
- Pseudo-hermafroditismo Feminino (somente ovário)

O Hermafroditismo Verdadeiro (HV) é um diagnóstico anatomopatológico com a demonstração de tecido testicular e ovariano. Não possui característica clínica própria, podendo apresentar-se desde um homem normal e fértil até uma mulher normal e fértil. A genitália externa varia em aparência desde um fenótipo feminino com clitoromegalia até um homem com hipospadia e gônadas assimétricas. O cariótipo mais comum (60%) é o 46, XX, porém este dado não é constante em todos os estudos (GUERRA JÚNIOR et al., 1998). Quando diagnosticado em idade precoce, o sexo de criação preferencial é o feminino, adequando-se a genitália ao fenótipo e mantendo a porção ovariana das gônadas para conseguir a puberdade espontânea e até fertilidade (DONAHOE e POWELL, 1993)

As Digenesias Gonadais e o hermafroditismo são de diagnóstico histológico. Na forma Pura (46,XX ou 46,XY), o fenótipo é feminino, sem ambigüidade genital e possui duas gônadas em fita (disgenéticas). A forma Mista apresenta-se com ambigüidade genital, o cariótipo em geral é o mosaicismo 45,X / 46,XY, existe risco de transformação neoplásica das gônadas, e a opção de criação é a feminina (HENSLE e KENNEDY, 1998).

O Pseudo-hermafroditismo Masculino (PHM) corresponde ao grupo mais diversificado e caracteriza-se por indivíduos com ambigüidade genital, cariótipo 46,XY e tecido testicular exclusivo.

A inadequada e insuficiente virilização do feto pode ser resultado de uma variedade de defeitos na síntese de andrógenos, falência de resposta tecidual ao estímulo androgênico ou falência na regressão dos ductos de Müller. O sexo de criação é definido pela virilização da genitália e possibilidade de diferenciação secundária espontânea e fertilidade (DONAHOE e POWELL, 1993; MANDELL, 1998).

O Pseudo-hermafroditismo Feminino (PHF) representa um grupo de indivíduos com ambigüidade genital, cariótipo 46,XX, ovários, e os genitais internos são femininos e normais. O sexo de criação, quando o diagnóstico é

precoce, é o feminino devido à possibilidade de puberdade e fertilidade normais (ALLEN, 1985; HENSLE e KENNEDY, 1998).

A principal causa de PHF é a hiperplasia congênita das supra-renais (DUCKETT e BASKIN, 1993), onde a deficiência de algumas enzimas necessárias para a síntese de cortisol, promove o aumento da produção de andrógenos com ou sem diminuição de mineralocorticóides, ocasionando virilização da genitália externa, acompanhada ou não de distúrbio hidroeletrolítico no neonato.

1.5- HIPERPLASIA CONGÊNITA DAS SUPRA-RENAIS (HCSR)

1.5.1- A glândula supra-renal

As supra-renais são formadas por duas porções (córtex e medula) distintas em estrutura, função e origem. As simpatogônias migram dos gânglios da cadeia látero-vertebral para formar a porção medular. Diferenciam-se em células glandulares que produzem adrenalina e noradrenalina. O córtex origina-se da proliferação epitelial do celoma, situado entre o mesentério dorsal e o esboço gonadal. Ao redor da quinta semana de vida intra-uterina, ocorre a primeira proliferação celular para formar o córtex fetal, e ao final do terceiro mês ocorre a segunda proliferação que irá constituir o córtex permanente. A supra-renal fetal atinge grandes dimensões, sendo maior que o rim durante algum tempo, o que se deve ao desenvolvimento acentuado do córtex fetal. Após o nascimento, ocorre regressão deste e desenvolvimento do córtex permanente (JUNQUEIRA e ZAGO, 1977).

1.5.2- Esteroidogênese

A supra-renal humana é composta pelas porções medular e cortical. A medular é responsável pela produção de aminas vasoativas, já a cortical, responde pela produção de corticosteróides, sintetizados a partir do colesterol.

A cortical é composta de três camadas distintas, sendo cada uma delas responsável pela produção específica de um perfil de esteróides. A camada externa, chamada de zona glomerulosa é responsável pela produção de

mineralocorticóides, principalmente a aldosterona, que serve para a manutenção hidroeletrólítica. Os glicocorticóides são produzidos pela zona fasciculada (central) e são responsáveis pela homeostase da glicose e integridade vascular. A camada interna, zona reticulada, secreta esteróides sexuais (MILLER, 1991).

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), produzido pela hipófise e o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), produzido pelo hipotálamo, controlam a secreção de cortisol pelas supra-renais. A concentração sérica de cortisol atua sobre o eixo, inibindo a liberação de ACTH e CRH num processo de retrocontrole negativo, reduzindo, portanto, a produção de cortisol pela supra-renal.

As etapas da esteroidogênese são dependentes de várias reações enzimáticas, cujas enzimas catalisadoras responsáveis pela síntese de cortisol a partir do colesterol são: P450scc (colesterol desmolase), 3 β -OH-esteróide-desidrogenase, P450c21 (21-Hidroxilase), P450c11 (11- β Hidroxilase) e P450c17(17-Hidroxilase). As enzimas, seus genes e suas respectivas localizações cromossômicas estão representados na tabela 1 (SPEISER, 2001).

Tabela 1-Nomenclatura utilizada para as enzimas responsáveis pela esteroidogênese, seus Genes e respectivas localizações cromossômicas.

ENZIMA	GENE	LOCUS
Star	CYP11A	8p11.2
3 β -OH-desidrogenase	3 β -HSD II	1p13.1
21-Hidroxilase	CYP21B	6p21.3
11- β Hidroxilase	CYP11B1	8q21
17-Hidroxilase	CYP17	10q24.3

Diversas anormalidades decorrentes das deficiências enzimáticas podem ocorrer na esteroidogênese supra-renal, tendo como resultado, a produção deficiente e o acúmulo dos precursores do cortisol e da aldosterona.

1.5.3- Defeitos da esteroidogênese

A deficiência de qualquer uma das enzimas da esteroidogênese supra-renal acarreta diminuição dos níveis de cortisol, com perda do retrocontrole negativo do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e conseqüente aumento da produção de ACTH e subseqüente estímulo cortical supra-renal. Este erro inato do metabolismo dos esteróides supra-renais é chamado de Hiperplasia Congênita das Supra-Renais (HCSR).

Estes defeitos são transmitidos por herança autossômica recessiva, com grande variabilidade genotípica, fenotípica e na produção hormonal (PANG et al., 1979).

Somente as deficiências de três passagens enzimáticas poderão ocasionar virilização da genitália externa feminina em decorrência do acúmulo de andrógenos. São elas: deficiência de 3β -OH-esteróide-desidrogenase, deficiência de 21-Hidroxilase e deficiência de 11β -Hidroxilase .

A deficiência de 3β -OH-esteróide-desidrogenase, de apresentação muito rara, compromete a síntese de aldosterona, através do bloqueio da conversão da pregnenolona em progesterona, cortisol através do bloqueio da conversão de 17-OH pregnenolona em 17-OH progesterona e de andrógenos através do bloqueio da conversão de dehidroepiandrosterona em androstenediona. Podem ser perdedores de sal, ocorre virilização da genitália feminina e os meninos são pouco virilizados (MILLER,1991).

A deficiência da enzima 11β -hidroxilase, responsável por apenas cinco por cento dos casos de HCSR, acarreta defeito na conversão de desoxicorticosterona e 11-desoxicortisol em corticosterona e cortisol, respectivamente. O seu gene está localizado no braço longo do cromossomo 8, o

qual codifica também as enzimas CMO I e II, responsáveis pela síntese de aldosterona. São normalmente meninas virilizadas, acompanhadas de hipertensão arterial (WAJNRAJCH E NEW, 2001).

A deficiência da enzima 21-hidroxilase é responsável por cerca de noventa e cinco por cento dos casos (MILLER, 1991), acarreta defeito na conversão da progesterona em desoxicorticosterona e da 17-OH progesterona em 11-desoxicortisol.

A HCSR devido à deficiência de 21-hidroxilase é a principal causa de ambigüidade genital neonatal e está presente em torno de um entre quinze mil nascidos vivos (SPEISER, 2001).

Existem três manifestações clínicas desta deficiência enzimática: A **forma clássica não perdedora de sal (NPS)**, caracterizada pelo acúmulo androgênico, ambigüidade genital na menina, sem perda de sal, e pseudo-puberdade precoce virilizante em ambos os sexos após o nascimento se não forem tratados. A **forma clássica perdedora de sal (PS)**, que corresponde a 75% dos casos das formas clássicas, apresenta-se com ambigüidade genital na menina e genitália normal no menino, hipercalemia e hiponatremia. Devido ao excesso de andrógenos, ocorrerão no período pós-natal, virilização progressiva, maturação esquelética, acne, pilificação pubiana, hirsutismo, irregularidade menstrual e infertilidade. A terceira e última forma de apresentação é a **forma não clássica**, sendo uma das doenças autossômicas recessivas mais comumente encontradas (0,1% da população geral). Não apresentam ambigüidade genital, nem perda de sal, sendo as manifestações do hiperandrogenismo como acne e pubarca, evidenciadas próximas da puberdade (MILLER, 1991; SPEISER, 2001; WAJNRAJCH E NEW, 2001; LEMOS-MARINI e MELLO, 2002)

1.5.4- Forma Clássica de HCSR (Deficiência da 21-Hidroxilase)

A enzima 21-Hidroxilase é uma enzima oxidativa da família do citocromo P450. Foi isolada por KOMINANI et al. em 1980 no gene bovino e por WHITE et al., em 1984 no gene humano.

O gene da 21-Hidroxilase está mapeado no braço curto do cromossomo 6, ligada ao complexo de histocompatibilidade (HLA). Possui duas cópias (CYP21A e CYP21B), porém somente o CYP21B tem expressão gênica. Este pode sofrer alterações moleculares causadas por deleções ou conversões em larga escala ou, ainda, microconversões ou mutações de ponto, estas últimas responsáveis por 75% dos casos (MILLER e LEVINE, 1987; PAULINO et al., 1999; SPEISER, 2001), acarretando deficiência da enzima com bloqueio da hidroxilação dos precursores da aldosterona e do cortisol, com conseqüente acúmulo de 17-OH progesterona e andrógenos. As deficiências de mineralocorticóides e cortisol, acarretarão distúrbio hidroeletrolítico muitas vezes severo e o acúmulo de andrógenos será responsável pela virilização da genitália, pelo distúrbio do crescimento, pela precocidade da pilificação e infertilidade.

A **Perda de Sal** é caracterizada pela hiponatremia e hipercalemia, excreção inapropriada de sódio pela urina e baixo nível sérico de aldosterona (MILLER, 1991; WAJNRAJCH e NEW, 2001). Os lactentes podem sofrer crises supra-renais nos primeiros meses de vida, cursando com hipovolemia e hipoglicemia. Os meninos por não apresentarem ambigüidade genital, comumente não são diagnosticados e ao desenvolverem choque, apresentam maior risco de morte (WAJNRAJCH e NEW, 2001). As crises de perda de sal são confundidas no período neonatal com estenose hipertrófica do piloro, podendo ocorrer no mesmo período e manifestarem-se por vômitos e desidratação. Deverão ser diferenciadas pela presença de acidose e hipercalemia na HCSR e alcalose com hipocalemia na estenose pilórica (SPEISER, 2001).

O grau de ambigüidade genital neonatal não indica a probabilidade ou o potencial para a perda de sal (WAJNRAJCH e NEW, 2001).

A diferenciação da genitália interna feminina não sofre influência do hiperandrogenismo promovido pela HCSR, devido à diferenciação da supra-renal ocorrer após a décima primeira semana, período no qual já ocorreram as diferenciações ovarianas e ductos reprodutivos internos, além da necessidade da alta concentração local da testosterona para diferenciação dos ductos de Wolff

(SCHNITZER e DONAHOE, 2001). A ausência do HAM desencadeia a diferenciação normal dos ductos de Müller até 4/5 da vagina proximal. Entretanto, a influência androgênica sobre a genitália externa feminina, promove o aumento clitoriano, fusão labioescrotal de diversos graus e formação de seio urogenital (SUG), todos diretamente proporcionais ao grau de hiperandrogenismo. As virilizações da genitália externa feminina foram classificadas por PRADER (1954), sendo o tipo I, caracterizado pela clitoromegalia, o tipo II pela fusão labioescrotal parcial, o tipo III por um seio urogenital em formato de funil na comissura da vulva, tipo IV por um seio urogenital terminando na base do falus (hipospadia penoescrotal) e o tipo V por uma uretra peniana (Figura 1).

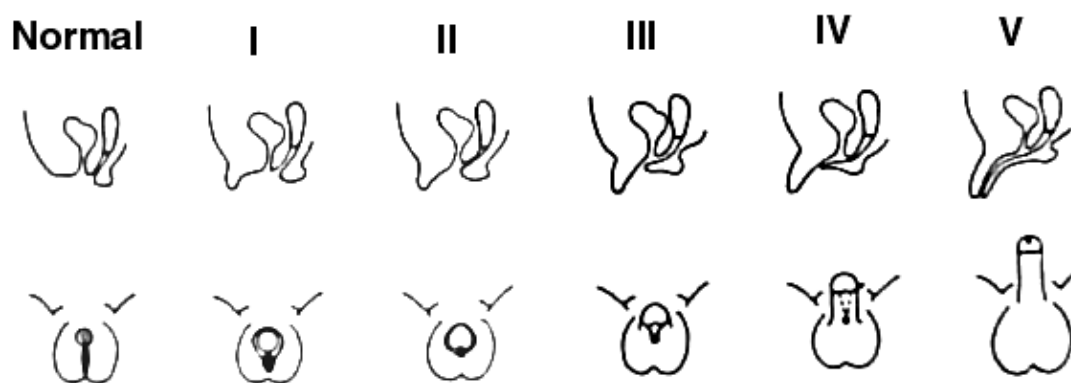


Figura 1-Classificação dos graus de virilização da genitália externa feminina (PRADER, 1954).

Os conceitos sobre a anatomia vaginal na HCSR foram descritos por HENDREN e CRAWFORD em 1969. A vagina pode terminar ao longo do seio urogenital (SUG), sendo considerada “Alta” quando encontra o seio urogenital proximal ao esfíncter (seio urogenital longo) e “baixa” quando o encontro é distal (seio urogenital curto) (Figura 2).

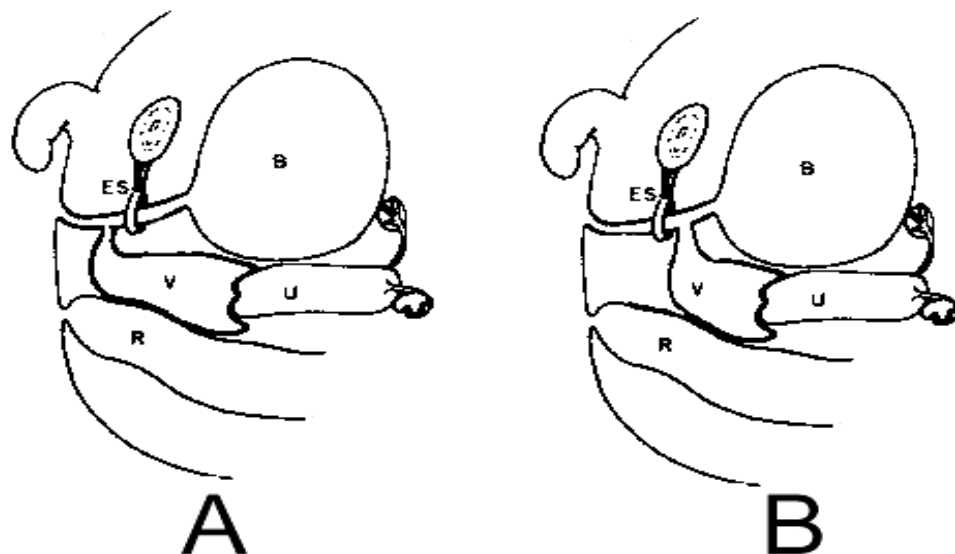


Figura 2-Representação esquemática de um corte sagital de uma menina portadora de ambigüidade genital. Em **A**, Observa-se que a vagina termina próximo ao períneo (vagina baixa), já em **B**, a terminação vaginal situa-se próximo do colo vesical (vagina Alta) (HENDREN e DONAHOE, 1980).

No genótipo masculino, os sinais de hiperandrogenismo ocorrem normalmente após os seis meses de vida, muito embora possa ocorrer macrogenitossomia neonatal (MILLER, 1991).

O Diagnóstico neonatal de HCSR forma clássica deve ser suspeitado na presença de ambigüidade genital sem gônadas palpáveis ou na presença de distúrbios hidroeletrólíticos com hiponatremia, hipercalemia e acidose metabólica, e confirmado com a dosagem sérica do ACTH, da 17-OH progesterona (P450c21), do 11-desoxicortisol (P450c11), da dehidroepiandrosterona e/ou da pregnenolona (3 β -OH-esteróide-desidrogenase), androstenediona e testosterona (hiperandrogenismo), e atividade de renina plasmática (perda de sal). É necessária a avaliação do cariótipo para a definição correta do sexo. O estudo molecular específico confirmará o diagnóstico e será útil para o aconselhamento

genético dos indivíduos não-afetados e o diagnóstico pré-natal em futuras gestações dos pais do indivíduo afetado (WAJNRAJCH e NEW, 2001).

Por tratar-se de uma doença autossômica recessiva, as famílias afetadas podem apresentar uma chance de 25% de uma gravidez resultar em um neonato afetado. Este dado é de extrema importância devido à possibilidade do diagnóstico intra-uterino e do tratamento precoce, antes da diferenciação sexual fetal, evitando a virilização da genitália feminina e por conseguinte as correções cirúrgicas (MILLER, 1991; MERCADO et al., 1995; WAJNRAJCH E NEW, 2001).

O diagnóstico pré-natal pode ser realizado em fetos de famílias afetadas em torno da décima semana de gestação, através da amostra de vilosidade coriônica para análise do cariótipo e DNA fetais (MERCADO et al., 1995) ou posteriormente em torno da décima quinta semana através da amniocentese para a dosagem de 17OH-progesterona ou análise do DNA das células fetais (PANG et al., 1985) .

A partir da confirmação diagnóstica de gestação, o tratamento com dexametasona deverá ser administrado à gestante para impedir precocemente o acúmulo fetal de esteróides sexuais, evitando assim a virilização da genitália feminina. (MERCADO et al., 1995; WAJNRAJCH E NEW, 2001). Com a confirmação diagnóstica de sexo masculino ou menina não afetada (análise do DNA), por volta da nona semana (vilosidade coriônica) ou 15 semanas (amniocentese), interrompe-se o tratamento pré-natal. Já as gestantes possuindo fetos do sexo feminino e afetado, continuarão a receber dexametasona até a confirmação neonatal. (MERCADO et al., 1995).

O principal objetivo do tratamento endócrino pós-natal é a reposição dos hormônios deficientes. A terapia com glicocorticóides foi iniciada em 1949 e é utilizada até hoje (WAJNRAJCH e NEW, 2001). Objetiva-se na reposição do cortisol (hidrocortisona), promover a diminuição do ACTH, com subsequente diminuição da atividade cortical da supra-renal, resultando na diminuição da produção de andrógenos, a qual evita posterior virilização, retarda a maturação esquelética e impede a alteração do fenótipo feminino (MILLER, 1991). As

dosagens séricas de 17-OH progesterona, androstenediona, testosterona e a atividade da renina plasmática são usadas para monitorar o controle bioquímico dos pacientes com deficiência de 21-hidroxilase (LEMOS-MARINI e MELLO, 2002).

Pacientes com HCSR forma perdedora de sal (deficiência de 3 β -desidrogenase e 21-hidroxilase), necessitam de reposição de mineralocorticóide (fludrocortisona) e a ingestão de sal é liberada (SPEISER, 2001).

A genitália feminina externa ambígua pode apresentar-se no período neonatal, como Prader I (alargamento clitoriano maior que 0,6mm) até Prader V, com falus de aspecto masculino normal e uretra peniana. Devido à variedade de apresentações, a HCSR deve ser suspeitada nos recém nascidos com genitália ambígua e sem gônadas palpáveis.

O neonato portador de ambigüidade genital representa uma urgência em Cirurgia Pediátrica e portanto deve ser prontamente atendido, pois a partir do diagnóstico etiológico, cabe à equipe cirúrgica, a responsabilidade da adequação da genitália ao sexo designado pela família em conjunto com a equipe interdisciplinar (PAGON, 1987; MACIEL-GUERRA et al., 2002).

1.6-GENITOPLASTIA

A Genitoplastia Feminizante compreende a redução clitoriana, confecção dos grandes e pequenos lábios e correção do seio urogenital através da separação da uretra e vagina.

O objetivo do tratamento cirúrgico consiste na adequação fenotípica da genitália feminina. As meninas com a forma clássica da HCSR, diagnosticadas no período neonatal vêm sendo conduzidas de modo que o fenótipo seja precocemente re-adequado ao genótipo e portanto o sexo de criação seja o feminino. (NEWMAN et al., 1992a; DIAMOND e SIGMUNDSON, 1997; WAJNRAJCH E NEW, 2001). Em contrapartida, nas meninas extremamente virilizadas (Prader IV e V), não diagnosticadas precocemente e criadas como

meninos, a reversão do sexo após os dois anos de vida torna-se um assunto extremamente controverso. DIAMOND e SIGMUNDSON (1997) propõem que, crianças portadoras de virilizações extremas da HCSR (Prader V), sejam criadas como meninos.

A adequação genital deve levar em conta a possibilidade de função sexual adequada e fertilidade. Se o sexo cromossômico e gonadal forem compatíveis com fertilidade, então a adequação genital é feita para preservar a fertilidade (PAGON, 1987).

Recentemente alguns artigos têm sido publicados manifestando-se contrários à re-adequação genital (SHOBER, 1998a; ISNA, 2003). No entanto, a maioria dos autores ainda defende a adequação do fenótipo feminino ao genótipo 46, XX, preservando a produção endógena de hormônios e a fertilidade (PAGON, 1987; CORAN e POLLEY, 1993; AAP, 2000; MEYER-BAHLBURG, 2001, WAJNRAJCH E NEW, 2001).

O momento ideal para a adequação da genitália também é foco de intensa discussão, existindo grupos que defendem a correção precoce em um tempo (HENDREN e CRAWFORD, 1969; BISSADA et al., 1987; PASSERINI-GLAZEL, 1989; GONZALEZ e FERNANDES, 1990; NEWMAN et al, 1992a; DUCKETT e BASKIN, 1993; DONAHOE e GUSTAFSON, 1994; HENDREN e ATALA, 1995; JONG e BOEMERS, 1995; PASSERINI-GLAZEL, 1999; AAP, 2000; FARKAS et al., 2001), outros que preferem a redução clitoriana precoce e introitoplastia ao redor dos dois anos (SNYDER et al., 1983; OESTERLING, et al., 1987; POWELL et al., 1995; WAJNRAJCH e NEW, 2001), os que preconizam a clitoroplastia precoce e introitoplastia ou vaginoplastia na adolescência (SOTIROPOULOS et al., 1976; AZZIZ et al., 1986; ALIZAI et al., 1999; KREGGE et al., 2000; CREIGHTON e MINTO, 2001) e os que defendem a adequação tardia após consentimento livre e esclarecido do próprio indivíduo (SCHOBER, 1998a; ISNA, 2003).

A realização da clitoro-vaginoplastia neonatal tem sido defendida por alguns autores e ancorada no fato da estimulação estrogênica materna e placentária promover uma vagina distendida e cheia de muco esbranquiçado,

tornando factível a dissecação e exteriorização vaginal (JONG e BOEMERS, 1995; PASSERINI-GLAZEL, 1999).

1.6.1- Clitoroplastia

A ressecção clitoriana completa, ou melhor, a sua amputação foi preconizada por vários autores como opção terapêutica para crianças portadoras de clitoromegalia até a metade do século vinte (HENDREN e CRAWFORD, 1969), sendo respaldados por relatos de satisfação sexual após a amputação clitoriana (SCHOBBER, 1998b).

Com o reconhecimento da importância do clitóris como órgão erótico sensorial, vem se procurando alternativas para a sua preservação. Inicialmente a técnica utilizada foi de simples sepultamento do mesmo sob o púbis. Esta técnica, conquanto apresentasse resultados estéticos satisfatórios, ocasionava freqüentemente episódios de ereção dolorosa tendo sido abandonada (LATTIMER, 1961; KUMAR et al., 1974; RANDOLPH et al., 1981; SCHOBBER, 1998b). KUMAR, em 1974, descreveu detalhadamente sobre remoção do tecido corporal e a preservação neurovascular dorsal, com o objetivo de manter alguma sensação.

A partir desses estudos algumas alternativas técnicas foram propostas, visando à preservação do feixe neurovascular associado à redução da glândula clitoriana, para se obter um resultado funcional e cosmético aceitáveis (KUMAR et al., 1974; MOLLARD et al., 1981; KOGAN et al., 1983; BASKIN et al., 1999; BASKIN, 1999).

1.6.2- Introitoplastia

A técnica e oportunidade de correção do seio urogenital ou Introitoplastia dependem da forma de apresentação. A grande maioria dos casos (95%) apresenta-se como Prader I-III e caracteriza-se pela presença de abertura vaginal distal ao esfíncter e próximo à pele perineal (vagina baixa), tornando sua

exteriorização simples e com excelente resultado (FORTUNOFF et al., 1964; SPENCE e ALLEN, 1973; HENDREN e DONAHOE, 1980; DUMANIAN e DONAHOE, 1991; POWELL et al., 1995). Entretanto, nas meninas intensamente virilizadas (Prader IV e V) a vagina pode entrar no seio urogenital proximalmente ao esfíncter urinário externo, originando um seio urogenital longo. Nestes casos, a dissecação e o abaixamento vaginal devem ser cuidadosos para evitar-se a lesão do esfíncter urinário (HENDREN e CRAWFORD, 1969; HENDREN e DONAHOE, 1980; GONZALEZ e FERNANDES, 1990; DUMANIAN e DONAHOE, 1991; DONAHOE e GUSTAFSON, 1994; BUSTORFF-SILVA e MIRANDA, 2002).

A introitoplastia tem sido historicamente realizada através de uma incisão perineal em “U” invertido proposta por FORTUNOFF et al. (1964), complementada por HENDREN e CRAWFORD (1969) nos casos de vagina alta e modificada por SCHNITZER e DONAHUE (2001), com a associação dos retalhos. A alta incidência de complicações tardias relacionadas ao intróito vaginal mostrou a necessidade de modificações e adaptações na técnica (NEWMAN et al., 1992a; BAILEZ et al., 1992; CREIGHTON et al., 2001).

1.6.3- Retalhos Perineais

Recentemente, diversos retalhos cutâneos foram idealizados e adicionados ao procedimento, na tentativa de reduzir a alta incidência de estenose pós-operatória do novo intróito vaginal, com resultados animadores (PELLERIN et al., 1989; WEE e JOSEPH, 1989; BELLOLI et al., 1997; SCHNITZER e DONAHOE, 2001; FREITAS-FILHO, et. al., 2003).

A circulação cutânea é formada por artérias músculo-cutâneas e ramos cutâneos diretos. As artérias cutâneas diretas encontram-se acima da fascia muscular e são acompanhadas por um par de veias (DANIEL e WILLIAMS, 1973).

Os retalhos cutâneos foram classificados por MCGREGOR e MORGAN (1973) em retalhos axiais (pediculado) e retalhos ao acaso. Os retalhos axiais possuem um único pedículo artério-venoso anatomicamente reconhecido ao longo dos mesmos, e seu comprimento e sua sobrevivência dependem do território

irrigado pela artéria. Em contrapartida, os retalhos ao acaso não apresentam pedículo vascular demonstrável e seu suprimento sanguíneo é mantido pela base através do plexo vascular cutâneo, o que restringe sua utilização, pois o seu comprimento deve ser proporcional à sua base. Os retalhos em ilha, miocutâneos e retalhos livres microvasculares são variações que obedecem aos mesmos princípios (McGREGOR e MORGAN, 1973; DANIEL e WILLIAMS, 1973).

A vascularização perineal foi muito bem estudada por GIRALDO et al. (1997) que definiram o território da artéria perineal superficial (APS) através de dissecação e injeção arterial seletiva em cadáveres. A APS emerge no períneo através do canal de Alcok e divide-se em artéria labial posterior externa (ALPE) e interna. A ALPE origina-se próxima a raiz do músculo ísquio-cavernoso e direciona-se através da região perineal anterior abaixo da borda lateral do lábio maior (WEE e JOSEPH, 1989; GIRALDO et al., 1997).

As três principais anastomoses vasculares perineais são: anastomose súpero-interna, localizada na zona lateral da sínfise púbica e comunica a artéria pudenda externa profunda com o ramo interno da APS, anastomose súpero-externa, localizada súpero-lateralmente ao lábio maior e comunica o ramo perineal da artéria pudenda externa profunda com a ALPE e anastomose lateral, a qual comunica o plexo labial com artérias músculo-cutâneas, provenientes da artéria femural circunflexa (WEE e JOSEPH, 1989; GIRALDO et al., 1997).

Os retalhos cutâneos perineais foram baseados nesta extensa rede de anastomoses, utilizando principalmente o território da APS. WEE e JOSEPH (1989) confeccionaram um retalho perineal pediculado como retalho ilhado, baseado no território da APS, lateralmente ao lábio maior para a realização de neovagina tendo observado boa viabilidade do mesmo e discreta cicatriz na área doadora. A partir deste trabalho, inúmeros autores utilizaram o retalho acima com nomenclaturas distintas, muito embora tenham obedecido aos mesmos princípios anatômicos (GIRALDO et al., 1994, JOSEPH, 1997 e MONSTREY et al., 2001). Estes retalhos em ilha foram principalmente utilizados em agenesias vaginais, já que são retalhos longos e permitem a substituição vaginal em toda sua extensão.

DUMANIAN e DONAHOE (1992) confeccionaram um retalho bilateral axial baseado também na APS, com prolongamento das incisões em direção às nádegas e o denominaram de retalho de nádega bilateral rodado.

A utilização do retalho em ilha na genitoplastia de meninas portadoras de HCSR foi proposta por JOSEPH em 1997 (retalho de Singapura), o qual reservou sua utilização para procedimentos que necessitavam de abaixamento vaginal, sem mencionar sobre a plástica redutora dos grandes lábios.

Baseando-se nas características da anatomia perineal, utilizando o território da artéria perineal superficial e os princípios técnicos descritos do retalho de “Singapura”, foi idealizado há aproximadamente dez anos, na Disciplina de Cirurgia Pediátrica da UNICAMP, um retalho em ilha, de pele labioescrotral, o qual conservava retalhos de pele resultante das múltiplas incisões da genitoplastia convencional, retalhos esses que eram descartados com a finalidade de reduzir grandes lábios (ROBERTS e HUTSON, 1997). Este retalho foi empregado tanto para diminuir o aspecto escrotal dos grandes lábios, quanto para fornecer revestimento cutâneo adicional para o novo intróito vaginal em meninas que apresentavam a vagina distante da pele perineal (MIRANDA et al., 2002). O propósito da sua utilização foi diminuir a tensão na sutura cutâneo-mucosa, distanciar a abertura vaginal da uretral, ampliar o intróito vaginal e promover uma solução de continuidade na sutura circular entre o períneo e a vagina (Figura 3).

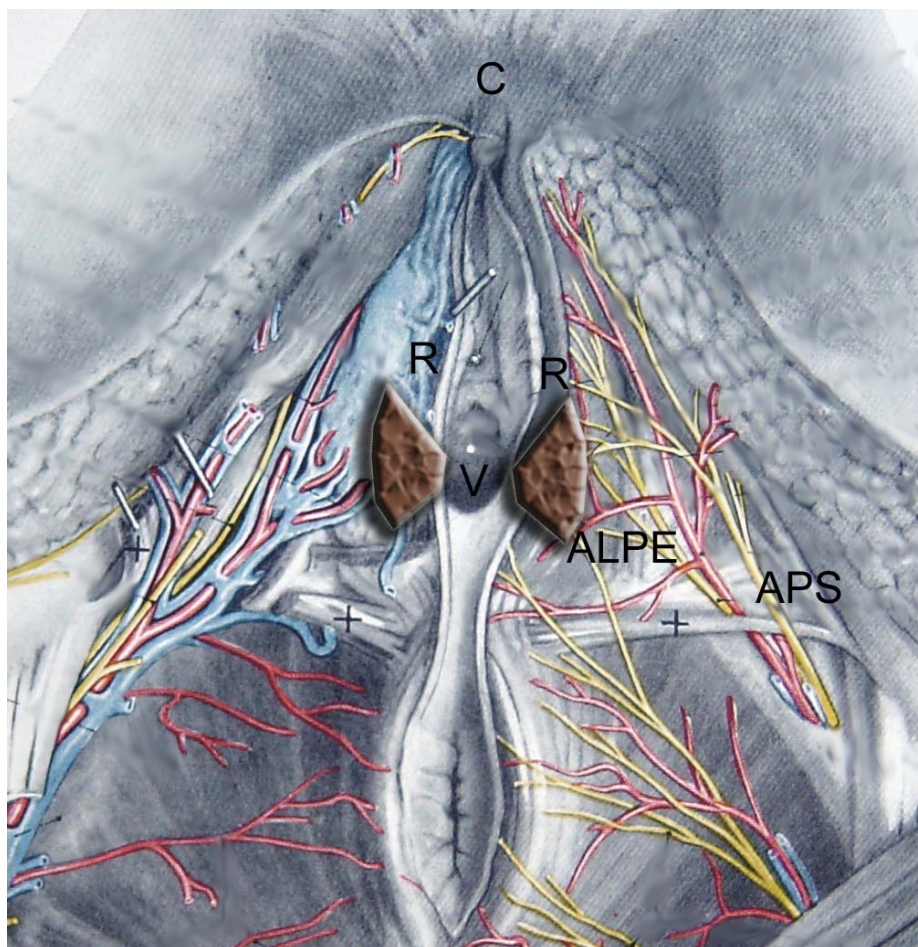


Figura 3- Representação esquemática da anatomia perineal superficial. Observa-se a Artéria perineal superficial (**APS**) e seu ramo, a Artéria labial posterior externa (**ALPE**), fornecendo suprimento sanguíneo ao retalho labioescrotal (**R**), próximo ao óstio vaginal (**V**) e abaixo do clitóris (**C**) (modificado de STAUBESAND, 1993).

1.7- JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O conceito de que a ambigüidade genital deve ser encarada como uma emergência médica, foi introduzido por PAGON (1987), com a consagrada frase “É menino ou menina? Quando esta questão não pode ser rapidamente respondida, trata-se de uma emergência médica” . Daí surgiu a consciência da necessidade da determinação do sexo genético e gonadal para a atribuição de um

sexo de criação, pois até esse momento, o principal determinante era a aparência genital externa.

O surgimento de vários relatos de inadequação sexual após adequação cirúrgica da genitália durante a infância levantou a importância dos aspectos psicológicos e sociais envolvidos na atribuição de um gênero (SHOBER, 1988b; DIAMOND, 1999) e apontou para a necessidade da avaliação interdisciplinar das crianças intersexuais, na tentativa de minimizar as discordâncias entre os vários aspectos que compõem o gênero e evitar as insatisfações pessoais (GUERRA JUNIOR, 1997).

Recentemente tem ocorrido um aumento no número de publicações especializadas e também de manifestações de grupos ativistas questionando a necessidade e a validade da correção dos estados intersexuais na infância (SHOBER, 1998a). Um dos argumentos utilizado pelos partidários da não correção é relacionado à ocorrência de complicações pós-operatórias (atrofia clitoriana e/ou estenose do neo-intróito), que poderiam comprometer de forma grave a futura vida sexual das pacientes (CREIGHTON e MINTO, 2001). Portanto, o conhecimento adequado da incidência e gravidade destas complicações, ajudaria a objetivar os argumentos que permeiam a importante discussão a cerca dos aspectos éticos, psicológicos e antropológicos deste delicado tema.

A equipe de Cirurgia Pediátrica, integrada nesta proposta de atendimento interdisciplinar, utilizando uma modificação na metodologia empregada (CREIGHTON et al., 2001), procurou estabelecer critérios que expressassem de forma objetiva os resultados pós-operatórios da genitoplastia feminizante e assim avaliar os seus resultados cosméticos, com a finalidade de rever as técnicas cirúrgicas utilizadas, analisando as complicações e contribuindo para a qualidade de atendimento às crianças portadoras de estados intersexuais.



...peguei-o nos braços e corremos para o hospital onde foi reanimado e ali permaneceu vários dias com diagnóstico de Hiperplasia Adrenal Congênita perdedora de sal, o médico passou a tratar hidrocortisna.

E assim o tempo foi passando, eu comecei a preocupar com aquele problema que eu achava que era menos sério, os testículos que não estavam na bolsa escrotal.

2-OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são:

Gerais

- Avaliar os resultados anatômicos e cosméticos das genitoplastias feminizantes realizadas em meninas portadoras de HCSR

Específicos

- Investigar a possível correlação dos achados clínicos pré-operatórios e da idade à cirurgia com os resultados anatômicos pós-operatórios
- Descrever a técnica e avaliar o resultado anatômico do emprego de um retalho em ilha desenvolvido no nosso serviço, para ampliação do neo-intróito vaginal.



Mãe, houve um engano, seu filho não é filho, mas
sim filha, do sexo feminino. O mundo parecia cair
sobre mim. Olhei para meu marido, ele olhou para
mim e olhamos para a criança.

Eu abracei aquela criança linda com onze meses de
idade...

**3-PACIENTES E
MÉTODOS**

3.1- PACIENTES

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas e baseou-se na análise dos prontuários de vinte e sete meninas portadoras de HCSR.

No período de outubro de 1993 até o início de 2003, quarenta e três meninas portadoras de HCSR por deficiência clássica da enzima 21-hidroxilase foram submetidas à cirurgia para correção de ambigüidade genital. Destas, foram incluídas no estudo, vinte e sete que atendiam aos seguintes critérios: serem meninas portadoras de HCSR com ambigüidade genital Prader III, IV ou V, submetidas a genitoplastia feminizante entre 1993 e 2003. Todas, exceto uma, foram acompanhadas no Ambulatório do Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS), Ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

3.2- IDADE

A idade de início do acompanhamento no ambulatório do GIEDDS variou de 3 dias a 5 anos (mediana de 40 dias). A idade da primeira cirurgia variou de 6 meses a 5,5 anos (mediana de 27 meses).

3.3- APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Dezenove casos foram encaminhados por apresentarem franca ambigüidade genital (Prader III e IV), sete por apresentarem genitália francamente masculinizada com as gônadas não palpáveis (Prader IV e V) e um caso por apresentar ausência de intróito vaginal.

A forma perdedora de sal foi encontrada em 23 meninas (85 %) e a ambigüidade tipo Prader III em 59,2 % (Tabela 2)

Tabela 2-*Distribuição dos pacientes de acordo com a apresentação clínica na Forma Perdedora de Sal (PS) e Não Perdedora de Sal (NPS) e classificação de Prader*

	PS	NPS	TOTAL (%)
PRADER III	13	3	16 (59,2)
PRADER IV	9	1	10 (37)
PRADER V	1	0	1 (3,7)

3.4- EXAMES LABORATORIAIS

Controle Hormonal

Todas as meninas foram submetidas às dosagens séricas de 17 hidroxiprogesteronona, androstenediona, sódio e potássio. Todas as pacientes estavam em terapia de reposição hormonal com hidrocortisona, sendo que naquelas com formas perdedoras de sal foi associada a 9- α -fludrocortisona. Além disso, as pacientes tinham controlados periodicamente os níveis séricos de 17 hidroxiprogesteronona, androstenediona, testosterona e atividade da renina plasmática, além de acompanhamento do desenvolvimento pondo-estatural.

De acordo com os resultados dessas avaliações periódicas as crianças foram classificadas como estando sob controle adequado ou inadequado. Estes foram considerados adequados quando os resultados das dosagens hormonais permaneceram próximos dos níveis normais na maioria das avaliações ambulatoriais. Três meninas que apresentavam inicialmente controle inadequado passaram a ser controladas adequadamente durante a evolução.

Tabela 3-*Distribuição da forma clínica, classificação de Prader e qualidade do controle endocrinológico no pós-operatório das vinte e sete meninas.*

Paciente	Forma Clínica	Prader	Controle
1	PS	III	Adequado
2	PS	III	Adequado
3	PS	IV	Adequado
4	NPS	IV	Inadequado
5	PS	IV	inad./Adequado
6	NPS	III	Inad./Adequado
7	PS	IV	Adequado
8	PS	IV	inad./Adequado
9	PS	V	Adequado
10	PS	III	Adequado
11	PS	IV	Adequado
12	PS	IV	Adequado
13	PS	III	Adequado
14	PS	IV	Adequado
15	PS	III	Adequado
16	PS	IV	Inadequado
17	NPS	III	Inadequado
18	NPS	III	Adequado
19	PS	IV	Adequado
20	PS	III	Inadequado
21	PS	III	Adequado
22	PS	III	Adequado
23	PS	III	Adequado
24	PS	III	Inadequado
25	PS	III	Inadequado
26	PS	III	Adequado
27	PS	III	Adequado

Controle de infecção urinária

Foram realizados exames de urina tipo 1 e urocultura em todas as meninas tanto no período que antecedeu a cirurgia, quanto durante o acompanhamento pós-operatório.

Exames de genética

O cariótipo 46,XX, foi confirmado em todas exceto em uma na qual foi encontrado cariótipo 45,X/ 46,XX (HCSR e Síndrome de Turner – MACIEL-GUERRA et al., 1997). Em apenas uma criança não foi realizada a confirmação molecular da HCSR com alteração nos dois alelos do gene CYP21B (ARAÚJO et al., 1996; PAULINO et al., 1999).

3.5- EXAMES RADIOLÓGICOS

Quatorze meninas foram submetidas à ultra-sonografia abdominal e pélvica no início da investigação para a avaliação da genitália interna. A presença de útero e anexos foi comprovada em oito (57%) meninas.

A genitografia foi realizada através da cateterização do seio urogenital em dezenove meninas e os diagnósticos radiológicos foram: inconclusivos em três, SUG com vagina baixa em onze, somente contraste vaginal em duas, uretra masculina em uma e SUG com vagina alta em uma. Os três exames inconclusivos foram devido à impossibilidade de preenchimento do SUG com contraste e o achado intra-operatório revelou a presença de vagina alta em duas e baixa em uma. A presença de SUG com vagina baixa foi o diagnóstico radiológico mais freqüente (onze meninas), no entanto, em duas meninas, o achado intra-operatório revelou a presença de um SUG intermediário (Figura 4) Em três meninas a cateterização do orifício perineal contrastou somente uma cavidade sugestiva de vagina e todas eram portadoras de vagina baixa, constatado no intra-operatório. Em uma menina, ocorreu opacificação somente da uretra, sem evidência de SUG e portanto o diagnóstico radiológico foi de uretra masculina. Em

apenas uma menina, foi possível a comprovação radiológica do SUG longo (vagina alta), confirmada no ato operatório (Tabela 4).

Todas as crianças foram acompanhadas com radiografia de punho e mão esquerda para se determinar a idade óssea

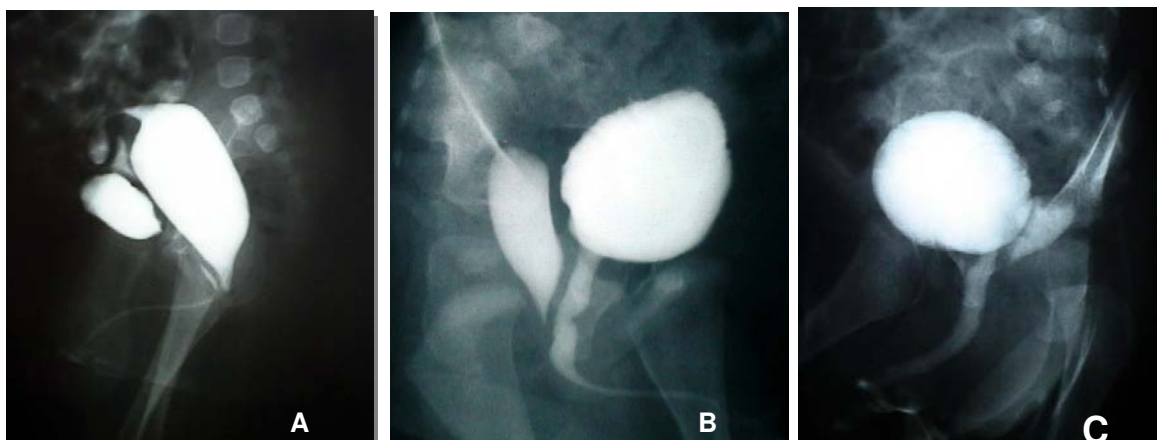


Figura 4- Genitografias de meninas portadoras de HCSR. Em **A**, Observa-se que a vagina termina próximo ao períneo (vagina baixa), em **B**, a vagina encontra-se distante do períneo e do colo vesical (intermediária); já em **C**, a terminação vaginal situa-se próximo do colo vesical (vagina Alta)

Tabela 4-*Distribuição em relação ao diagnóstico radiológico pré-operatório e o achado cirúrgico das dezenove meninas submetidas à genitografia.*

Paciente	Genitografia	Genitoplastia
2	SUG-Baixa	SUG-Baixa
3	Inconclusivo	SUG-Alta
4	Inconclusivo	SUG-Baixa
6	SUG-Baixa	SUG-Baixa
7	Vagina	SUG-Baixa
8	Uretra Masculina	SUG-Alta
10	SUG-Baixa	SUG-Baixa
12	Vagina	SUG-Baixa
13	Vagina	SUG-Baixa
15	SUG-Baixa	SUG-Baixa
16	SUG-Baixa	SUG-Baixa
18	SUG-Baixa	SUG-Baixa
19	Inconclusivo	SUG-Alta
20	SUG-Baixa	SUG-Baixa
21	SUG-Baixa	SUG-Intermediária
22	SUG-Baixa	SUG-Baixa
23	SUG-Baixa	SUG-Baixa
26	SUG-Baixa	SUG-Intermediária
27	SUG-Alta	SUG-Alta

3.6- REGISTRO CIVIL

As sete crianças encaminhadas como meninos, foram avaliadas pela equipe multidisciplinar que inclui médicos, psicólogos, representantes da medicina legal e assistente social. Após confirmação diagnóstica de HCSR, a decisão de liberar o registro civil para o sexo feminino foi tomada em conjunto com a família e o poder judicial.

3.7- PRÉ-OPERATÓRIO

As meninas foram encaminhadas do GIEDDS para a consulta com o Cirurgião Pediátrico visando o esclarecimento dos procedimentos de internação e cirúrgico. Nesta consulta foram também solicitados os exames laboratoriais pré-operatórios (hemograma, e dosagem de sódio e potássio séricos).

Seguindo o protocolo de prevenção de insuficiência adreno-cortical intra-operatória do setor de Edocrinologia Pediátrica e considerando o procedimento cirúrgico como um estresse grave, foram administrados 50 mg de hidrocortizona, por via endovenosa, duas horas antes da cirurgia e 100 mg de hidrocortizona, por via endovenosa, durante o procedimento. Nos dois dias subseqüentes, após início da ingesta via oral, o triplo da dose de manutenção foi mantido, assim como o retorno do análogo da aldosterona nas FPS.

3.8- ANESTESIA

Todas as meninas foram submetidas a intubação oro-traqueal seguida de bloqueio epi-dural e anestesia geral balanceada, de acordo com a conduta do Departamento de Anestesia do Hospital de Clínicas da Unicamp. A antibioticoprofilaxia cirúrgica foi realizada com cefalosporina de primeira geração, iniciada após a anestesia e mantida por quarenta e oito horas.

3.9- ENDOSCOPIA URINÁRIA E GENITAL

A pan-endoscopia gênito-urinária foi realizada em dezesseis meninas, precedendo o ato cirúrgico e consistiu na aferição do comprimento do seio-urogenital, relação entre o esfíncter urinário externo e o óstio da vagina (proximal ou distal), comprimento vaginal, uretroscopia e cistoscopia. Ao fim do procedimento foi deixada uma sonda Folley cateterizando a bexiga nas portadoras de vagina baixa e quando foi encontrada vagina alta, optou-se pelo cateterismo vaginal para auxiliar a sua dissecação.

3.10- GENITOPLASTIA

A genitoplastia foi realizada em um estágio, iniciando-se pela introitoplastia e em seguida a clitoroplastia (KUMAR et al. 1974). A introitoplastia foi realizada pela técnica de FORTUNOFF et al. (1964) e quando necessária, a vaginoplastia foi realizada pela técnica proposta por HENDREN e CRAWFORD (1969). Nos casos em que se antecipou que poderia haver tensão nas suturas da introitoplastia foi associada uma alternativa técnica a qual consistiu na confecção de dois retalhos laterais labioescrotais em ilha para ampliar o óstio vaginal.

Clitoroplastia - *Após tração glandar e incisão sub coronal com extensão ventral paralela à placa uretral, realizou-se o descolamento prepucial até a sínfise púbica. A dissecação do feixe vâsculo-nervoso foi iniciada através de duas incisões laterais paralelas na fáscia de Buck e túnica albugínea e completada com o descolamento cauteloso do feixe e exposição do corpo cavernoso hipertrofiado. O tecido cavernoso foi então ressecado desde o púbis até a base da glande e suas superfícies de secção foram anastomosadas com sutura contínua de fio mono-filamentar absorvível. A redução glandar clitoriana foi realizada através de duas ressecções laterais na glande e sutura epitelial. A partir de 1999, BASKIN et al. demonstraram que a inervação glandar clitoriana é maior na região dorsal e extremidade da glande, portanto, a redução glandar foi realizada ventralmente em cinco meninas . O prepúcio clitoriano dividido foi suturado à glande e sua extremidade fixada próxima da uretra (HENDREN e DONAHOE, 1980).*

Introitoplastia - *O retalho em “U” invertido proposto por FORTUNOFF et al. (1964) foi empregado isoladamente em 13 meninas portadoras de vagina baixa. Nestas crianças procedeu-se à abertura do seio urogenital ventralmente até encontrar o ápice do retalho em “U” invertido e iniciou-se o descolamento fâscio-cutâneo até sua base. Após reparo dos bordos do SUG, realizou-se a abertura do mesmo com o eletro-cautério até o encontro da vagina. O ápice do retalho em “U” foi então suturado ao novo intróito vaginal com sutura de pontos separados de fios absorvíveis número 5-0.*

Abaixamento Vaginal - Em seis crianças portadoras de vagina alta, o abaixamento vaginal proposto por HENDREN & CRAWFORD (1969) foi associado à introitoplastia. Inicialmente estas crianças foram submetidas à endoscopia urogenital para cateterização uretral e vaginal. O SUG foi aberto somente nas crianças com genitália Prader IV e V, para o melhor posicionamento uretral. Nas demais, procedeu-se somente a incisão em “U” invertido e a dissecação profunda do períneo, em direção cranial e anteriormente ao reto para encontrar a vagina. Com o auxílio do balão da sonda vaginal, realizou-se a dissecação cautelosa da vagina e uretra com o objetivo de preservar o esfíncter uretral externo e a vascularização vaginal distal. Após a separação do SUG, a uretra foi fechada com sutura separada do mesmo fio e a vagina dissecada proximalmente para completar o abaixamento. Após a descida vaginal, foi realizada uma incisão posterior para a ampliação do orifício e para receber o ápice do retalho em “U” invertido.

Retalhos labioescrotais em ilha - A decisão quanto à utilização dos retalhos labioescrotais em ilha foi tomada no momento da anastomose cutâneo-vaginal e baseou-se na perspectiva de existência de tensão nesta sutura. Os retalhos labioescrotais foram utilizados em 4 das 6 crianças submetidas ao abaixamento vaginal e em 8 das 21 em que foi realizada somente introitoplastia. O retalho também foi utilizado durante duas re-operações, sendo uma para corrigir a persistência do SUG e outra para estenose vaginal completa. Estes retalhos, situados na margem lateral e inferior das proeminências labioescrotais, foram confeccionados a partir das incisões liberadoras dos grandes lábios e receberam suprimento sanguíneo da artéria labial posterior externa (ALPE), originada da artéria perineal superficial (APS). Esta se comunica superiormente com a artéria pudenda externa profunda (APEP) e lateralmente com a artéria femoral circunflexa (AFC), formando uma rede anastomótica a qual permite uma multiplicidade de retalhos axiais. Estes retalhos foram confeccionados de maneira a deslizar medialmente e encontrar o neo-intróito vaginal. Foram realizadas duas incisões laterais na parede da vagina para o avanço dos retalhos, promovendo uma interrupção da sutura circular cutâneo-vaginal. Após a sutura dos retalhos à

vagina, os grandes lábios foram transpostos sobre o pedículo dos retalhos, avançando-os inferiormente até a base do retalho em “U” invertido (Figura 5)

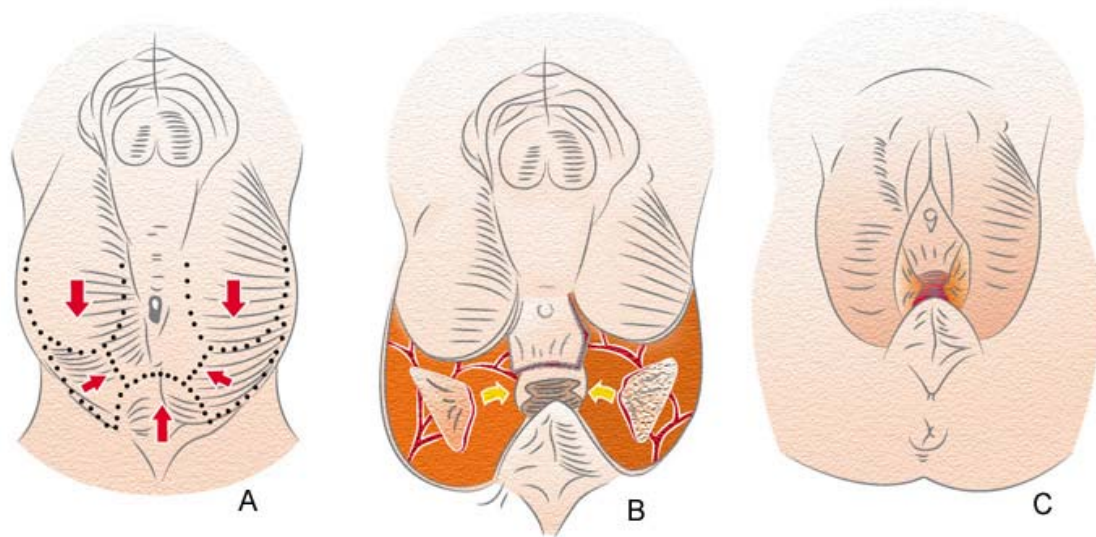


Figura 5- Representação esquemática da demarcação dos retalhos (A). Nota-se em B, o retalho posterior de FORTUNOFF, o retalho ilhado anterior e o retalho labioescrotal com seu suprimento sanguíneo. Observa-se em C, o aspecto final da integração dos retalhos.

3.11- MANEJO PÓS-OPERATÓRIO

Todas as crianças permaneceram com sondagem vesical por três dias e realizou-se seguimento ambulatorial semanal. Somente nas submetidas ao abaixamento vaginal o molde vaginal de látex foi mantido por uma semana e calibração vaginal com vela de Hegar nos primeiros três meses.

3.12- ACOMPANHAMENTO

O período de acompanhamento pós-operatório variou de 10 meses a 9,3 anos (média de 4,8 anos e mediana de 4.4 anos). Nenhuma menina perdeu seguimento no período analisado

3.13- AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS ANATÔMICOS

O exame físico foi realizado com o consentimento da criança ou responsável, acompanhamento familiar e somente com a região genital desnuda.

A análise dos resultados anatômicos foi realizada seguindo critérios de normalidade para a genitália feminina (RILEY e ROSENBLOOM, 1980; COWELL, 1981) e consistiu na avaliação ambulatorial da morfologia pós-operatória do clitóris, pequenos lábios, grandes lábios, uretra e intróito vaginal.

Avaliação Clitoriana - *O clitóris foi considerado NORMAL quando não foi possível sua visualização com a coxa aduzida e seu diâmetro foi menor que seis milímetros; AUSENTE quando não foi possível sua visualização; PEQUENO quando a glândula foi menor que seis milímetros e GRANDE quando visualizado com a coxa aduzida ou glândula maior que seis milímetros e EXCESSIVO quando associado ao aumento do corpo clitoriano. A hipertrofia clitoriana foi considerada anormalidade menor, porém a atrofia foi considerada maior por não ser corrigível.*

Avaliação dos pequenos e grandes lábios - *Para a avaliação vulvar, as coxas foram abduzidas e os pequenos lábios foram avaliados quanto à simetria e tamanho, não devendo ultrapassar o intróito vaginal para serem considerados NORMAIS. Já os grandes lábios enrugados ou abaulados foram considerados anormais e os planos considerados adequados. O excesso de tecido labial foi considerado como anormalidade menor e sua ausência ou escassez como maior.*

Avaliação do meato uretral e intróito vaginal - *O intróito vaginal foi considerado TÓPICO quando sua abertura foi visualizada separada da uretra e não estava totalmente fechada. A ESTENOSE COMPLETA do mesmo foi definida pela presença de intróito perineal totalmente fechado e a persistência do SUG foi definido como a existência de orifício perineal único. A persistência do SUG foi considerada como menor e a estenose vaginal completa como maior.*

Portanto, a necessidade de procedimento corretivo complexo ou impossibilidade de correção classifica a anormalidade como maior.

3.14- AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS COSMÉTICOS

Os resultados cosméticos foram classificados como Ótimo (genitália feminina de aspecto normal), Bom (genitália apresentando uma anormalidade anatômica menor), Satisfatório (genitália apresentando duas anormalidades anatômicas menores), Insatisfatório (genitália com uma anormalidade maior ou duas anormalidades, sendo uma anormalidade maior e uma menor) e Ruim (genitália de aspecto anormal apresentando duas maiores ou três anormalidades anatômicas) (CREIGHTON et al, 2001).

3.15- RECOMENDAÇÃO PARA TRATAMENTO

A partir dos resultados cosméticos foi proposta uma recomendação para tratamento adicional, a qual variou desde nenhum tratamento adicional, redução clitoriana, Labioplastia, Dilatação vaginal, introitoplastia e até Vaginoplastia.



Olha mãe, quando ela tiver seus 12, 13 anos, irá menstruar através do pênis, que não é pênis, mas sim Falus com cerca de 2,5 cm de comprimento.

O que me diz, decida!

4-RESULTADOS

4.1- AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

Nenhuma criança apresentou complicação endócrina, decorrente do procedimento cirúrgico.

O primeiro retorno pós-operatório foi realizado após uma semana e teve como objetivo, avaliar as complicações infecciosas decorrentes do procedimento. Somente uma menina (paciente 3) necessitou re-internação por suspeita de infecção da ferida operatória e evoluiu sem confirmação do processo infeccioso somente com assepsia local.

A deiscência da sutura dos grandes lábios ocorreu na extremidade do retalho em seis meninas sendo tratada com medidas conservadoras em todos os casos. A deiscência dos pequenos lábios foi encontrada em somente uma menina (paciente 2), a qual necessitou de tratamento cirúrgico.

4.2- RE-OPERAÇÕES

Na primeira fase do acompanhamento, foi diagnosticada estenose do meato uretral em uma menina (paciente 5), a qual necessitou de meatotomia após insucesso na dilatação ambulatorial. A deiscência dos pequenos lábios foi outra causa de re-operação em apenas uma menina (paciente 2) e somente uma menina (paciente 14) foi submetida a duas re-operações do intróito devido à estenose e infecção urinária recorrente.

Após análise cosmética, duas meninas consideradas como resultado cosmético ruins foram submetidas à nova introitoplastia.

4.3- INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

A infecção do trato urinário foi comprovada com exame de urina e urocultura em dezesseis meninas (59.2 %) no pré-operatório e em apenas sete no pós-operatório (25.9 %) (Tabela 5)

Tabela 5- *Distribuição das crianças em relação à incidência de infecção do trato urinário (ITU) e a apresentação de Prader. Em duas meninas* a ITU foi somente pós-operatória*

Prader	ITU pré	ITU pós
III	9	4*
IV	6	2
V	1	1
Total	16	7

Duas meninas apresentaram o primeiro episódio de ITU no período pós-operatório. A primeira (paciente 14) desenvolveu estenose do SUG e conseqüente micção vaginal e infecção urinária, sendo submetida a dois procedimentos para ampliar o intróito e subseqüentemente foi diagnosticado instabilidade do detrusor à urodinâmica e a segunda apresentou infecção urinária baixa sem malformação associada. Quatro meninas persistiram com episódios de ITU mesmo após a correção do seio urogenital (SUG) e apenas uma persistiu com infecção urinária e SUG. Após investigação com uretrocistografia miccional, evidenciou-se refluxo vésico ureteral de baixo grau apenas em uma. Entretanto, todas evoluíram com controle das infecções após período de profilaxia com antibiótico.

4.4- AVALIAÇÃO CLITORIANA

A redução clitoriana com preservação neuro-vascular dorsal foi realizada em todas as meninas no mesmo tempo cirúrgico. A avaliação pós-operatória resumiu-se ao aspecto anatômico clitoriano. Nenhuma necrose clitoriana foi observada imediatamente após o procedimento cirúrgico, entretanto, com o seguimento constatou-se redução do tamanho do clitóris em quatro meninas (14,8%) e dentre estas, constatou-se ausência glândula na superfície vulvar em duas (7,4%).

Seis meninas apresentavam aumento clitoriano residual (22%), sendo que em duas foi considerado excessivo (7,4%). A anatomia clitoriana foi considerada normal em dezessete meninas (62%) (Figura 6).

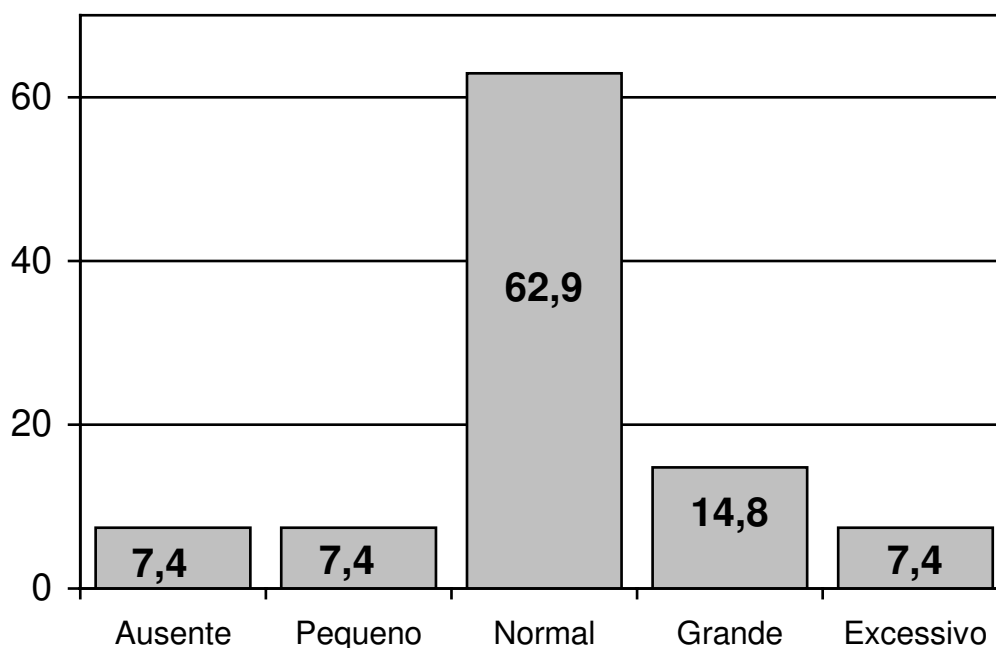


Figura 6- Representação gráfica dos resultados da anatomia clitoriana encontrada no seguimento (valores expressos em porcentagem)

4.5- AVALIAÇÃO DOS PEQUENOS E GRANDES LÁBIOS

Os pequenos lábios foram considerados grandes em apenas duas meninas (7,4%), sendo que em uma foi necessária re-operação para corrigir uma deiscência. A persistência do enrugamento dos grandes lábios foi demonstrada em sete meninas (25,9%), sendo portanto a anormalidade anatômica mais freqüente.

4.6- AVALIAÇÃO DO MEATO URETRAL E INTRÓITO VAGINAL

A persistência do SUG foi confirmada em três meninas (11,1%). Em duas meninas (pacientes 21 e 26) nas quais o diagnóstico radiológico pré-operatório havia sido de vagina baixa, o achado cirúrgico foi de seio urogenital intermediário, porém, a opção cirúrgica foi somente a realização do retalho de FORTUNOFF et al. (1964).

Apenas uma menina (paciente 5) apresentou estenose do meato uretral e foi submetida à meatotomia.

A visualização do neo-intróito vaginal em posição tópica foi possível em vinte e duas meninas (81,4%). Em contrapartida, duas meninas (pacientes 5 e 27) portadoras de vagina alta, submetidas ao abaixamento vaginal apresentaram estenose total do neo-intróito vaginal. A primeira menina (paciente 5) foi submetida ao abaixamento vaginal associado ao retalho labioescrotal em ilha e evoluiu com deiscência dos retalhos com boa resposta ao tratamento conservador. Esta paciente respondeu às dilatações vaginais com vela de Hegar no primeiro mês. No entanto, após perda do seguimento por um período longo retornou com estenose completa do neo-intróito vaginal.

A segunda menina (paciente 27) foi submetida somente ao abaixamento vaginal e também apresentou deiscência dos retalhos tendo evoluído com estenose refratária às dilatações (Figura 7).

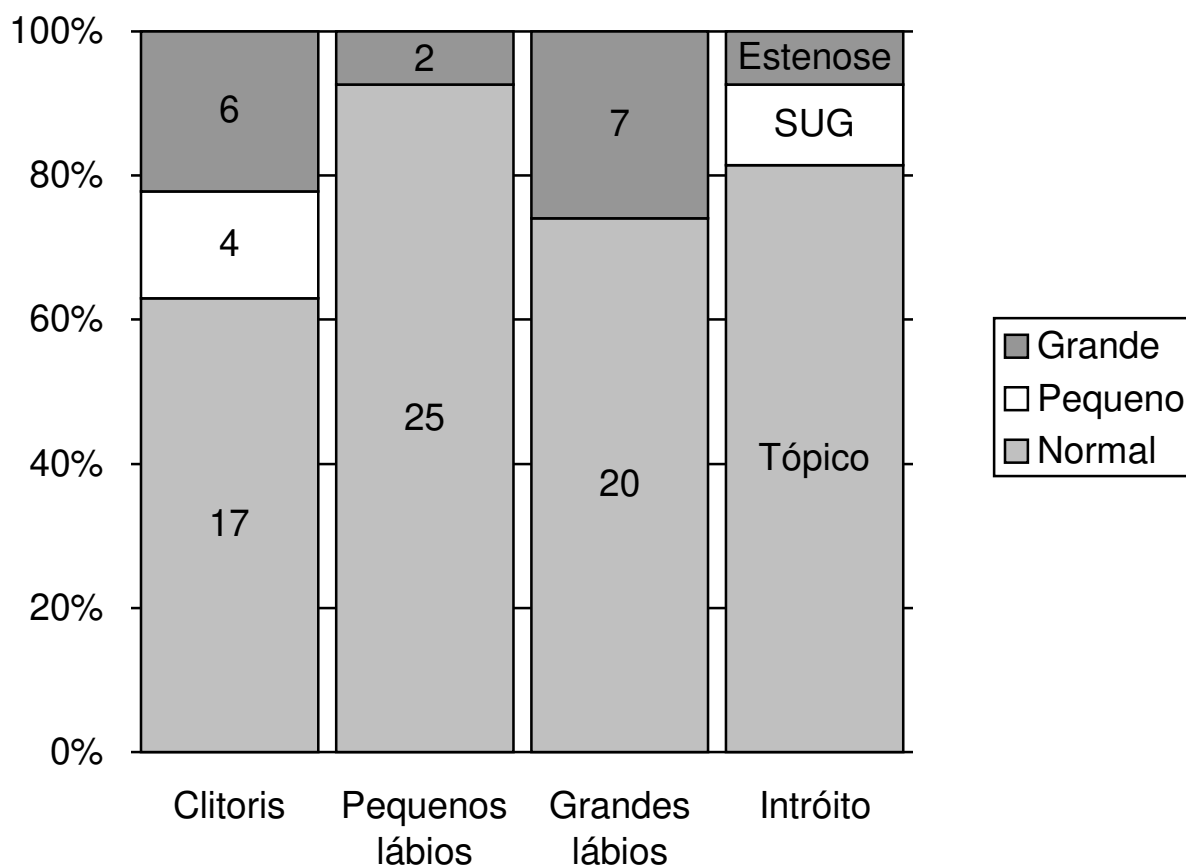


Figura 7- Representação gráfica da freqüência de anormalidades anatômicas no acompanhamento. Na coluna relativa ao intróito, os eventos foram nomeados na coluna.

4.7- RESULTADOS COSMÉTICOS

Os resultados cosméticos traduziram o aspecto global da genitália e direcionaram para uma possível necessidade de re-adequação cirúrgica.

Os resultados foram considerados ótimos em onze casos (40,7%), bons em seis casos (22,2%), satisfatórios em cinco (18,5%), insatisfatórios em três (11,1%) e finalmente, considerados como ruins em dois casos (7,4%) (Figura 8).

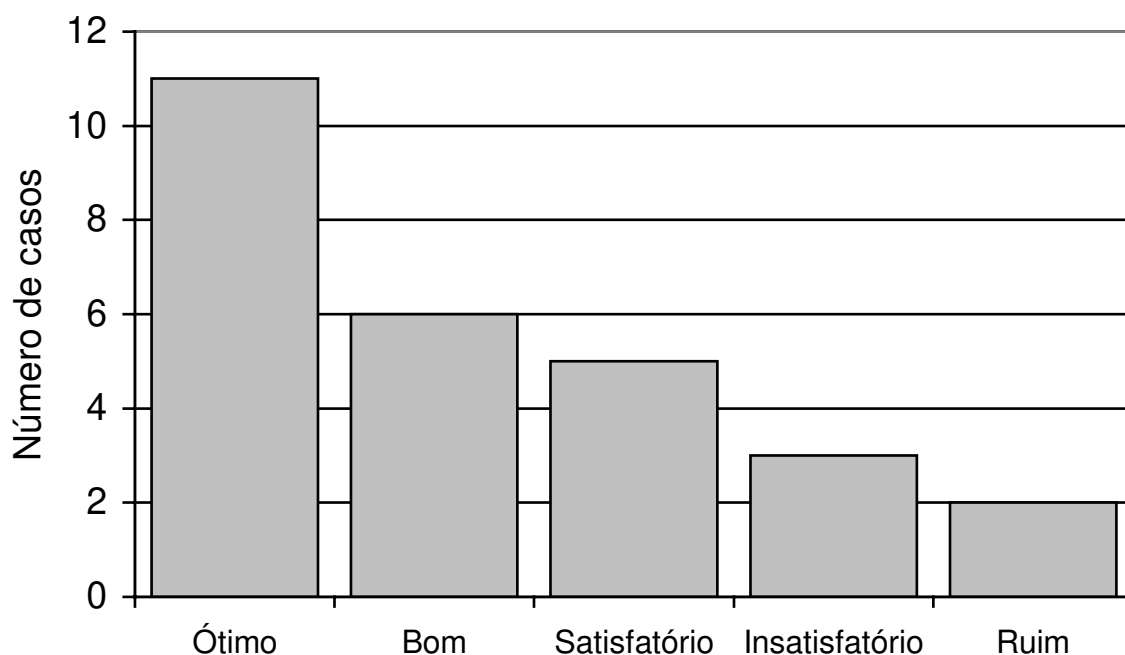


Figura 8- Representação gráfica da freqüência dos resultados cosméticos no acompanhamento

4.8- FATORES ASSOCIADOS AOS RESULTADOS CIRÚRGICOS

Diversos fatores como idade, grau de virilização da genitália (Prader), qualidade do controle clínico e tipo de retalho empregado foram avaliados para se determinar a interferência sobre o resultado cosmético.

Associação entre o controle clínico e o resultado da clitoridoplastia.

O controle clínico adequado, demonstrado com a normalização da 17OH-progesterona e Androstenediona foi conseguido em 18 meninas (66,6%). Entretanto, mesmo com o controle clínico adequado, observou-se o aumento clitoriano em três (16,6%). Dentre as nove meninas com controle inadequado, observamos três que normalizaram os níveis hormonais, porém permaneceram

longo período sob estímulo androgênico. O aumento clitoriano foi observado em três delas (33,3%), Esta diferença não se mostrou significativa (teste exato de Fisher, $p=0,6279$).

Associação entre idade na genitoplastia e resultado cosmético.

Não foi observada diferença estatística entre os grupos, muito embora, a maioria dos resultados considerados ótimos foram obtidos nas meninas submetidas à genitoplastia na faixa etária entre seis e trinta e seis meses (Teste de Fischer OBS vs. R, $p=0,5799$, NS) (Tabela 6)

Tabela 6- Distribuição em relação à idade (meses) na realização da genitoplastia e o resultado cirúrgico.

Idade	Ótimo	Bom	Satisfatório	Insatisfatório	Ruim	Total
06-12	2	-	1	-	-	3
13-24	3	-	1	2	1	7
25-36	5	3	2	-	-	10
37-48	1	2	-	-	1	4
49 +	-	1	1	1	-	3
Total	11	6	5	3	2	27

Associação entre grau de virilização e resultado cosmético

Obviamente que quanto menor a virilização (Prader III), mais simples é a adequação cirúrgica, entretanto, observamos duas meninas portadoras de ambigüidade Prader III com resultados cosméticos considerados ruins (Tabela 7).

Tabela 7- Distribuição em relação ao grau de virilização segundo classificação de Prader e o resultado cosmético

Prader	Ótimo	Bom	Satisfatório	Insatisfatório	Ruim	Total
III	8	3	2	-	2	15
IV	3	3	2	3	-	11
V	-	-	1	-	-	1
Total	11	6	5	3	2	27

Associação entre uso de retalho perineal e os resultados cirúrgicos.

O retalho labioescrotal foi utilizado em oito meninas portadoras de vagina baixa e quatro portadoras de vagina alta. Mesmo com a doação de pele para a confecção do neo-intróito, três meninas (25%) ainda apresentaram excesso residual de grandes lábios. Entre quinze meninas submetidas à introitoplastia sem a utilização do retalho labioescrotal, quatro (26,6%) apresentaram excesso residual de grandes lábios.

A persistência do SUG não foi encontrada nas meninas nas quais foi utilizado o retalho labioescrotal. Em contrapartida, a sua persistência foi evidenciada em três meninas (20%), nas quais este retalho não foi empregado, sendo duas com vagina intermediária e uma com vagina baixa (Figura 9).



Figura 9- Representação gráfica das complicações ocorridas no neo-intróito vaginal, em relação à utilização ou não do retalho labioescrotal

Nenhum retalho labioescrotal evoluiu com necrose, porém em uma menina (paciente 5) portadora de vagina alta, ocorreu deiscência total da sutura cutâneo-mucosa, com estenose vaginal completa após interrupção do segmento pós-operatório por um longo período. Uma outra menina (paciente 27) portadora de vagina alta na qual não foi utilizado o retalho em ilha também evoluiu com deiscência e estenose tardia.

Uma vez que os retalhos foram confeccionados a partir das incisões labio-escrotais convencionais, a confecção destes não acrescentou nenhuma cicatriz adicional.

4.9- NECESSIDADE DE TRATAMENTO CIRÚRGICO ADICIONAL

A partir do ano de 2000, todas as meninas foram re-avaliadas quanto à necessidade de tratamento adicional.

Os onze resultados cosméticos considerados ótimos ficaram isentos de recomendação adicional. Os bons resultados (uma anormalidade anatômica menor) foram: uma menina com pequenos lábios em excesso, três meninas com

grandes lábios “escrotalizados” , uma menina com persistência de SUG e uma menina com clitoromegalia. Nestes, após decisão familiar, a adequação foi retardada até a puberdade ou até a apresentação de sintomas associados à alteração. A conduta conservadora também foi adotada para os resultados satisfatórios (duas anormalidades anatômicas menores), os quais foram encontrados em cinco meninas, sendo a hipertrofia clitoriana evidenciada em todas, associando-se em três o excesso de grandes lábios, em uma a persistência do SUG e em uma o excesso dos pequenos lábios

Das três meninas que apresentaram resultados cosméticos insatisfatórios (duas anormalidades, sendo uma maior), somente uma (paciente 5) foi considerada passível de correção. Esta paciente apresentou estenose completa do óstio vaginal. Devido à instabilidade social familiar, foi recomendado controle ultra-sonográfico anual da vagina e a realização de vaginoplastia próximo da puberdade. As outras meninas (pacientes 4 e 12) apresentaram atrofia do clítoris não sendo portanto possível abordagem cirúrgica.

Duas crianças apresentaram resultados ruins (duas maiores ou três anormalidades anatômicas):

A primeira menina (paciente 26) inicialmente tratada somente com retalho posterior (Fortunoff), muito embora apresentasse vagina intermediária, evoluiu com associação de atrofia clitoriana, grandes lábios excessivos e persistência de SUG. Após solicitação familiar, esta paciente foi submetida (após 5 anos da primeira cirurgia) à exploração clitoriana com a constatação da atrofia glândula. A persistência do SUG e o excesso dos grandes lábios foram corrigidos com o auxílio dos retalhos labioescrotais em ilha, cuja confecção propiciou a redução da escrotalização labial e forneceu pele para a confecção do neo-intróito. No acompanhamento, obteve-se a separação vaginal completa com boa integração do retalho à vagina, porém a permanência da atrofia clitoriana. O resultado cosmético final foi considerado insatisfatório, mesmo com a re-adequação labial e do SUG, devido à presença de uma anormalidade maior (atrofia clitoriana).

A segunda menina (paciente 27), inicialmente com diagnóstico de vagina alta tratada com o abaixamento vaginal desenvolveu atrofia clitoriana e estenose vaginal completa. Esta paciente foi submetida à re-operação dois anos após o primeiro procedimento. A glândula clitoriana foi considerada pequena, porém presente e o introito vaginal totalmente obstruído. Optou-se pela realização de neo-introitooplastia, utilizando-se os retalhos labioescrotais em ilha para o revestimento cutâneo do neo-introito. A evolução foi excelente, com separação completa do SUG e perfeita integração do retalho, sem maiores seqüelas cicatriciais no períneo. O resultado cosmético foi considerado bom (uma anormalidade menor corrigível), devido a ausência de recobrimento do neo-introito pelos grandes lábios.



Doutor, quem sabe o que deve ser feito é o senhor, eu nunca vi homem menstruar, quem menstrua é mulher e se ela é mulher, vamos consertar o que esta errado. No mesmo momento ele me parabenizou por minha decisão e encaminhou minha "filha", que desde o dia que nasceu meu coração de mãe achava em silêncio parecida com uma menina.

5-DISCUSSÃO

5.1- DEFINIÇÃO DO SEXO DE CRIAÇÃO

A identidade sexual do indivíduo (gênero) é definida por diversos aspectos: genotípico (cromossômico), gonadal, fenotípico (hábito corporal e anatomia genital), hormonal (efeitos do estrógeno ou testosterona nos tecidos alvos), legal (certidão de nascimento) e social (a percepção própria e a relação com outro indivíduo). Os problemas na identificação do gênero podem ser originados por discordâncias entre estes aspectos (SHOBER, 1998b).

O desenvolvimento emocional, cognitivo e da imagem corporal podem ser afetados profundamente tanto pela alteração genital como pelas múltiplas cirurgias reconstrutivas (LOBE et al., 1987; CORAN et al., 1991; BAILEZ et al., 1992; PASSERINI-GLAZEL, 1999).

O diagnóstico precoce correto e o esclarecimento familiar através da equipe interdisciplinar são os primeiros passos para a identificação sexual da criança portadora de genitália ambígua (PAGON, 1987; MACIEL-GUERRA e GUERRA, 2002).

Com o diagnóstico pré-natal da HCSR em fetos de risco, ocorreu um avanço significativo no tratamento, pois possibilitou a administração de corticóide à gestante, com o intuito de evitar a hiper-estimulação androgênica e conseqüentemente obter uma menina sem ambigüidade genital (PANG et al., 1985; MERCADO et al., 1995).

Os primeiros meses de vida extra-uterina são reservados para o correto diagnóstico e a adequação sexual, pois aparentemente, a consciência sexual não está estabelecida (ZAONTZ e PACKER, 1997; GUERRA JUNIOR, 1997). Em virtude destes conceitos, alguns autores acreditam que este período de neutralidade sexual permite que a adequação da genitália externa ao sexo de criação seja realizada nesta fase sem muitas seqüelas psicológicas (SHOBER, 1998b; PASSERINI-GLAZEL, 1999).

A Academia Americana de Pediatria divulgou em 1996 que a identidade sexual é fruto do aprendizado social e exemplifica que crianças, nas quais o sexo genético não é claramente refletido na genitália externa (hermafroditismo), podem

ser designados para qualquer sexo com sucesso se o processo se iniciar antes dos dois anos e meio de idade (AAP, 1996).

DIAMOND (1999) não concorda com esta teoria, pois acredita que existam evidências suficientemente fortes que a contestam. A primeira, é a evidência de indivíduos trans-sexuais, os quais não se identificam sexualmente com a genitália (normal) e segundo o autor, são indivíduos “mentalmente intersexuais”. Outra evidência é a emergência de grupos de suporte de intersexo (ISNA), formados por indivíduos operados quando crianças e que atualmente encontram-se insatisfeitos com o resultado obtido e finalmente, os inúmeros relatos de re-adequações sexuais que não evoluíram satisfatoriamente. A grande maioria destes, são relatos de designação sexual feminina em indivíduos com cariótipo 46, XY, cuja genitália era ambígua ou foi traumatizada (DIAMOND, 1999).

A despeito da discordância de opiniões com relação à adequação sexual dos indivíduos pseudo-hermafroditas masculinos, a maioria dos autores concorda com a adequação sexual feminina para os indivíduos pseudo-hermafroditas femininos portadores de HCSR, pois são maiores as possibilidades de preservação da fertilidade, identificação com o gênero feminino e função sexual adequada, (PAGON, 1987; SCHOBBER, 1998b; AAP, 2000; SCHNITZER e DONAHOE, 2001; WAJNRAJCH e NEW, 2001).

Entretanto, MULAİKAL et. al (1987), realizaram um estudo com mulheres portadoras de HCSR cujas cirurgias foram realizadas entre as décadas de trinta e cinquenta e relataram uma alta incidência de mulheres inférteis, com intróitos inadequados e solteiras. Os autores concluem que estes resultados são decorrentes tanto da não aderência ao tratamento de reposição hormonal, quanto dos resultados insatisfatórios da introitoplastia.

Em contrapartida, alguns autores do Oriente Médio (SRIPATHI et. al., 1997; OZBEY, 1998) relatam casos de meninas extremamente virilizadas e freqüentemente diagnosticadas tardiamente, que foram criadas como meninos e submetidas à ablação da genitália interna, assim como a correção da hipospadia.

A justificativa de tal conduta baseia-se tanto no fato da apresentação e diagnóstico tardios (média 49.5 meses) como na valorização social do sexo masculino existente nesses países (SRIPATHI et. al., 1997; OZBEY, 1998).

Na Yugoslávia, KRSTIC et al.(1995) relataram sobre um paciente de genótipo 46, XX, com HCSR criado como homem, que aos trinta anos possui um falo de seis centímetros sem ereção e com prótese testicular. Outros pontos desfavoráveis do sexo de criação masculino em indivíduos com cariótipo XX, são a esterilidade e a reposição hormonal com testosterona, a qual apresenta efeitos indesejáveis.

Alguns grupos representativos de pacientes, como a ISNA (Sociedade de intersexo da América do Norte) “que é devotada a acabar com a vergonha, a segregante e não desejada cirurgia genital”, preconizam a não correção precoce da ambigüidade até que o paciente possa decidir por ele mesmo (ISNA, 2003).

SCHOBBER (1998a) acredita que a identidade, a orientação e o desenvolvimento sexuais são escolhas individuais e pessoais, recomendando a genitoplastia somente quando existir a possibilidade do consentimento informado e firme convicção. Entretanto, não existem estudos de acompanhamento sobre as repercussões pessoais e sociais a respeito do desenvolvimento dos indivíduos com intersexo não operados.

A adequação genital realizada após os dezoito meses de vida, em decorrência do início da consciência sexual, necessita da avaliação dos diversos fatores que compõem o gênero, principalmente nas meninas extremamente virilizadas (MEYER-BAHLBURG, 2001). DIAMOND e SIGMUNDSON (1997) acreditam que a exposição androgênica excessiva pré e pós-natal indicam uma completa masculinização cerebral, com evidências de que o “cérebro tem o mesmo potencial que a genitália para responder aos hormônios sexuais” (FEDERMAN, 1987) e sugerem que “pessoas” com cariótipo, XX e HCSR, cujas genitálias são extremamente virilizadas, devem ser criadas como meninos (DIAMOND e SIGMUNDSON, 1997).

Esta recomendação também está baseada em extrapolações de achados dos efeitos da exposição pré e pós-natal do hiperandrogenismo sobre a diferenciação sexual cerebral e do comportamento de mamíferos da espécie *Crocuta crocuta*. As fêmeas destes mamíferos selvagens (Hiena Pintada) desenvolveram, além do monomorfismo genital (extremamente virilizadas), agressividade, maior tamanho e dominação sobre os machos (YALCINKAYA et al., 1993; DRENTH, 2000; MULLER e WRANGHAM, 2002).

No entanto, estas considerações teóricas necessitam de estudos clínicos randomizados de acompanhamento a longo prazo para melhor análise (MEYER-BAHLBURG, 2001).

5.2- MOMENTO DA ADEQUAÇÃO CIRÚRGICA AO SEXO DE CRIAÇÃO

A correção cirúrgica da ambigüidade genital vem sofrendo mudanças em decorrência da importância do diagnóstico precoce, evolução do instrumental e técnica cirúrgica (PASSERINI-GLAZEL, 1999; SCHNITZER e DONAHOE, 2001).

Atualmente, a Academia Americana de Pediatria recomenda a redução clitoriana com preservação funcional e introitoplastia nas vaginas baixas tão logo inicie a reposição hormonal, porém, o abaixamento vaginal (vaginas altas) deve ser adiado até um ano de vida ou mais tarde (AAP, 2000).

Alguns autores sugerem que a correção cirúrgica da genitália deve ser realizada tão logo quanto possível, antes dos dois anos de vida e principalmente quando existe a evidência da interferência do aumento clitoriano com a identidade sexual feminina, (DUCKETT e BASKIN, 1993; MEYER-BAHLBURG, 2001; WAJNRAJCH e NEW, 2001).

A genitoplastia em um estágio é vantajosa quando comparada com a clitoroplastia e labioplastia precoces e vaginoplastia retardada, na experiência de SCHNITZER e DONAHOE (2001). Estes defendem que na cirurgia simultânea, é possível a mobilização de tecido perineal não cicatrizado para promover um

intróito amplo. Outro aspecto favorável é que, sendo a pelve da criança menor, a mobilização da vagina torna-se mais fácil que no adulto.

PASSERINI-GLAZEL (1999) defende a realização da genitoplastia em um estágio, ao redor dos dois meses de vida, devido à estimulação estrogênica materna promover uma vagina larga, vascularizada, mais superficial, com paredes mais grossas e de fácil manipulação. JONG e BOEMERS (1995) preconizam a realização da clitorovaginoplastia neonatal, pois a estimulação estrogênica materna e placentária promove uma vagina distendida e cheia de muco esbranquiçado, tornando factível a dissecação e exteriorização vaginal.

Por outro lado, diversos autores questionam a necessidade da correção precoce, amparados no alto índice de complicações e a necessidade de cirurgias corretivas múltiplas ocorridas a longo prazo nas meninas submetidas a genitoplastia feminizante (AZZIS et al., 1986; ALIZAI et al., 1999; CREIGHTON et al., 2001). SOTIROPOULOS et al. (1976) sugerem que a vaginoplastia deve ser retardada até a puberdade, pois o estímulo hormonal torna a vagina mais proeminente e funcional, facilitando o reparo cirúrgico.

É aceitável que a total adequação da genitália na infância, sem qualquer necessidade de procedimentos tardios seria benéfica em comparação com outras propostas cirúrgicas. Porém, não existem dados na literatura que comprovem existir diferenças nos resultados psicológicos e funcionais da genitoplastia precoce em um estágio comparada com a clitoroplastia precoce e vaginoplastia retardada e tampouco em relação à manutenção da ambigüidade na infância e correção após consentimento (MEYER-BAHLBURG, 2001).

Apesar do recente direcionamento em torno da conduta conservadora nas ambigüidades genitais, sugerindo que a correção da ambigüidade deveria ser realizada após consentimento e firme convicção e que a cirurgia vaginal poderia ser retardada (CREIGHTON e MINTO, 2001), a orientação atual com relação a genitoplastia feminizante nas meninas portadoras de HCSR é a correção precoce e em um tempo, com o intuito de amenizar e até eliminar os problemas psicológicos e sociais ocasionados pela dissociação do fenótipo com o genótipo,

sem pôr em risco a finalidade do tratamento, que se resume em obter um órgão genital externo de aparência anatômica adequada ao gênero e sexualmente funcional (PASSERINI-GLAZEL, 1999; HENDREN e ATALA, 1995; JONG e BOEMERS, 1995; SCHNITZER e DONAHOE, 2001).

Em nossa casuística, não observamos diferenças quando se comparou a idade da criança na genitoplastia com resultado cosmético. Contrariamente aos que defendem a genitoplastia retardada, encontramos somente um resultado cosmético ótimo (14,2%), em sete meninas submetidas a genitoplastia acima de três anos. Porém, encontramos dez resultados ótimos (50%) em vinte meninas abaixo de três anos (tabela 6). Deste modo, a justificativa da não realização da genitoplastia nos primeiros anos de vida, não pode estar fundamentada na maior incidência de complicações.

5.3-JUSTIFICATIVA CLÍNICA DA ADEQUAÇÃO CIRÚRGICA

Alguns autores acreditam também na existência de uma indicação clínica para a realização da introitoplastia precoce. Eles defendem que o seio urogenital seja responsável pela alta incidência de infecções do trato urinário destas meninas e sugerem que a separação vaginal do trato urinário previne a recorrência destas infecções (HENDREN e CRAWFORD, 1969; DAVID et al., 1970; JONG e BOEMERS, 1995; DASGUPTA et al., 2003).

Outro indicativo da associação entre infecção urinária e remanescente mulleriano, é que a presença do utrículo prostático anormal (homólogo masculino da vagina), freqüentemente acarreta infecção, incontinência e obstrução urinária nos casos de hipospadias e intersexo. Nos utrículos maiores, o tratamento cirúrgico é recomendado (CIFTCI et al., 1999).

O acúmulo de urina na vagina e conseqüente contaminação da via urinária, inicialmente demonstrado por HENDREN e CRAWFORD (1969), continuam sendo uma das principais causas de indicação de reparo cirúrgico precoce.

A associação de infecção urinária e HCSR também foi relatada por DAVID et al. (1970) em aproximadamente metade das meninas estudadas. Estas infecções foram repetidas, graves e atribuídas em grande parte à persistência do SUG. Portanto, a separação uretral e a eliminação da retenção urinária vaginal foram justificativas para a correção cirúrgica precoce.

Recentemente, DASGUPTA et al (2003) relataram um caso de persistência do seio urogenital em um indivíduo 46,XX, portador de HCSR criado como menino. Este SUG foi considerado foco de inúmeros episódios de infecção urinária, sendo necessária sua ressecção para a interrupção das infecções. JONG e BOEMERS (1995), operaram quatorze meninas tardiamente, com idade em torno de quatro anos, as quais apresentaram “sérios problemas psicológicos e urinários”. A infecção urinária foi evidenciada em dez destas meninas, sendo quatro portadoras de infecções recorrentes, duas sofriam de urge-incontinência e duas apresentavam incontinência após micção. A causa destes achados foi atribuída a persistência do SUG, demonstrada pela diminuição dos sintomas após sua correção. BAILEZ et al. (1992) também concordam com a necessidade da vaginoplastia na infância quando da existência de infecção urinária e acúmulo de urina na vagina.

Em nossa casuística, a infecção do trato urinário foi comprovada com exame de urina e urocultura em dezesseis meninas (59.2%) no pré-operatório, persistindo em apenas cinco no pós-operatório (18,5%). A investigação com uretrocistografia miccional, evidenciou refluxo vésico ureteral de baixo grau somente em uma, sendo que nas demais não foi possível determinar a causa. Em duas meninas o primeiro episódio de ITU ocorreu após a cirurgia.

A primeira evoluiu com recorrência e estenose do SUG, seguido de infecção urinária, necessitando de duas re-operações do intróito vaginal para cessação das infecções, porém, evoluiu com urge-incontinência e após avaliação urodinâmica, foi constatada instabilidade do detrusor. A segunda menina apresentou infecção urinária baixa sem malformação associada. Entretanto, ambas evoluíram com controle das infecções após período de profilaxia com

antibiótico. Deste modo, acreditamos que as meninas portadoras de HCSR devem ser investigadas quanto à ocorrência de infecção urinária e que a correção precoce do SUG, favorece a descontaminação do trato urinário inferior.

5.4- AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS COSMÉTICOS DA GENITOPLASTIA

Por motivos óbvios, os resultados funcionais da cirurgia clitoriana e vaginal só são possíveis de avaliar após o início da atividade sexual, sendo plausível somente a avaliação cosmética durante a infância.

Embora esta avaliação possa parecer a princípio subjetiva, a classificação utilizada no presente trabalho é resultante da avaliação anatômica de cada estrutura separadamente e, portanto, traduz de forma objetiva os resultados globais da genitoplastia orientando para a necessidade ou não de re-adequações.

Numa análise baseada na presença de anormalidades genitais maiores e menores, incluindo a avaliação vaginal sob anestesia, CREIGHTON et al. (2001) encontraram resultados cosméticos ruins em 41% dos casos sendo que as re-operações foram mais freqüentes nestas crianças. Esses autores assinalam que a maioria dos resultados cosméticos outrora relatados como bons ou excelentes (OESTERLING et al., 1987; PASSERINI-GLAZEL, 1989; GONZALEZ e FERNANDES, 1990; DONAHOE e GUSTAFSON, 1994; JONG e BOEMERS, 1995; FARKAS et al., 2001; FARKAS e CHERTIN, 2001) poderiam ter sido superestimados, pois a metodologia empregada para a análise cosmética não foi relatada.

No presente estudo os resultados cosméticos foram considerados insatisfatórios ou ruins em 18,5% dos casos, devido à presença de uma ou mais anormalidades maiores, as quais em geral foram incorrigíveis, como discutido a seguir.

Avaliação do clitóris

O desenvolvimento das técnicas de preservação do feixe vâsculo-nervoso dorsal reacendeu a preocupação em verificar a correlação entre os resultados anatômicos e os resultados funcionais da clitoroplastia. NEWMAN et al. (1992b) avaliaram nove mulheres com média de idade de 21 anos e obtiveram resultados anatômicos considerados excelentes em sete e somente uma relatou que não apresentava orgasmo. GEARHART et al. (1995), realizaram medida intra-operatória do potencial evocado, demonstrando que a transmissão nervosa estaria preservada e, portanto, permitiria uma função sexual normal na vida adulta. Estes resultados foram contestados por CHASE (1996) que relatou o caso de uma das pacientes (membro da ISNA) participantes desse estudo, a qual apresenta completa ausência de sensação e orgasmo.

ALIZAI et al. (1999), consideraram o resultado da cirurgia clitoriana insatisfatório, tendo encontrado atrofia clitoriana em 25% dos casos, provavelmente secundária à isquemia. Estes autores consideram que a secção corporal poderia comprometer a nutrição glandar, pois o suprimento sanguíneo ficaria dependente somente do feixe dorsal (PASSERINI-GLASSEL, 1989; ALIZAI et al., 1999).

Os nossos resultados da clitoroplastia foram considerados bons em 62,9% dos casos, passíveis de re-adequação em 22,2% (hipertrofia) e atróficos em 14,8%. Estes resultados são comparáveis aos encontrados por outros autores (ALIZAI et al., 1999; CREIGHTON et al. 2001), e comprovam que a redução clitoriana não é isenta de complicações. Assim, o esclarecimento familiar a respeito das possíveis seqüelas irreversíveis, é imprescindível tanto para a realização da clitoroplastia redutora como para as re-operações.

NEWMAN et al. (1992b) acreditam que, nos casos de insucesso, a re-operação clitoriana pode ser realizada sem complicações. Em contrapartida, outros autores como CREIGHTON et al. (2001), defendem que repetidas cirurgias clitorianas podem representar sério risco para a função sexual.

O crescimento clitoriano pós-operatório foi utilizado como indicador do controle clínico (LEMON-MARINI e MELLO, 2002). O aumento clitoriano foi observado ao longo do acompanhamento em seis meninas (22%), sendo que três delas (33,3%) foram consideradas como adequadamente controladas e três com controle inadequado (17,6%). O aumento clitoriano pós-operatório foi devido à estimulação androgênica continuada, mesmo em crianças com reposição hormonal adequada, sendo um achado comumente observado e relatado por CREIGHTON et al. (2001) em até 39% dos casos operados.

Deste modo, é fundamental que a família seja informada sobre esta possibilidade, no sentido de evitar re-operações, deixando a decisão da nova redução clitoriana após livre consentimento, pois concordamos que a re-operação clitoriana pode representar sério risco para a função sexual (CREIGHTON et al. 2001).

Avaliação dos pequenos e grandes lábios

A confecção dos pequenos lábios mostrou-se necessária para a simetria genital. No presente trabalho utilizou-se o prepúcio dividido medianamente e transposto inferiormente para a sua confecção (HENDREN e DONAHOE, 1980; SNYDER et al., 1983; SCHNITZER e DONAHOE, 2001).

PASSERINI-GLAZEL (1989), obteve bom aspecto labial utilizando a totalidade do prepúcio em associação com o seio urogenital aberto.

Alguns autores concordam que “os delicados lábios menores são difíceis de simular” (NEWMAN et al., 1992a) e divergem quanto à necessidade do retalho prepucial ter que circundar o intróito (SNYDER et al., 1983) ou chegar somente até a uretra (HENDREN e DONAHOE, 1980; SCHNITZER e DONAHOE, 2001).

Acreditamos que na presença de vagina baixa, o suprimento cutâneo local para o neo-intróito é suficiente e, portanto, o pequeno lábio pode terminar próximo do meato uretral. Porém, quando a terminação vaginal encontra-se distante do períneo, todo e qualquer retalho, seja prepucial ou labioescrotal deve

ser mobilizado em direção ao neo-intróito e, deste modo, o retalho de prepúcio deve ser fixado ao intróito ou próximo a ele (SNYDER et al., 1983).

Os grandes lábios foram tratados de maneira uniforme pelos diversos autores, sendo o retalho labioescrotal de deslizamento (“Y-V”) o mais utilizado para se obter uma aparência feminina (HENDREN e DONAHOE, 1980; OESTERLING et al., 1987; DONAHOE e GUSTAFSON, 1994; HENDREN e ATALA, 1995).

A proeminência labioescrotal em crianças muito virilizadas pode simular um escroto normal e este aspecto rugoso pode persistir mesmo após a labioplastia. Alguns autores preconizam a remoção distal do retalho labial com o intuito de evitar esta aparência indesejada (OESTERLING et al., 1987; ROBERTS e HUTSON, 1996). CREIGHTON et al. (2001), encontraram um terço dos casos com persistência do aspecto escrotal dos grandes lábios. Este resultado mostra que esta “complicação” é freqüentemente negligenciada. Nossos resultados apontam nesta direção, pois foi possível demonstrar excesso de grandes lábios em um quarto das meninas (n = 7).

Oitenta e cinco por cento das meninas com persistência dos grandes lábios rugosos apresentavam Prader IV e V, demonstrando que a persistência pode ser devido ao excesso de tecido labioescrotal não removido no momento da labioplastia. Entretanto, a associação de hipertrofia clitoriana e excesso de grandes lábios no período pós-operatório (3 em 7 - 42,8%) pode sugerir que os últimos também respondam com hipertrofia ao estímulo contínuo androgênico.

Avaliação do intróito vaginal

O retalho perineal posterior foi desenvolvido por FORTUNOFF et al. em 1964 e é utilizado até hoje, como técnica isolada nas vaginas baixas ou associado às diversas técnicas de mobilização e ampliação do intróito vaginal (SNYDER et al., 1983; HENDREN e DONAHOE, 1980; GONZALEZ e FERNANDES, 1990; LUDWIKOWSKI et al., 1999; SCHINITZER e DONAHOE, 2001).

A reconstrução vaginal na HCSR avançou muito com a publicação de HENDREN e CRAWFORD em 1969, que definiu os conceitos de “vagina alta” e

“vagina baixa” e ressaltou a importância do esfíncter urinário externo, cuja preservação é fundamental para a continência urinária pós-operatória. Assim sendo, para se evitar a lesão esfínteriana nas correções de vaginas altas, é recomendado que se realize um abaixamento vaginal, (SCHNITZER e DONAHOE, 2001).

Como somente cinco por cento das meninas portadoras de HCSR apresentam vagina alta, a maioria pode ser tratada exclusivamente com retalho perineal (DUMANIAN e DONAHOE, 1991). Na presente casuística, observamos que 22,2% (n = 6) apresentavam SUG longo (vagina intermediária ou alta). Esta alta incidência pode ser esclarecida devido à eleição de meninas com fusão labioescrotal (ambigüidade Prader III ou maior) e, portanto, maior virilização genital.

Observando que independentemente da técnica de reconstrução vaginal a incidência de estenose do intróito ainda permanecia alta, alguns autores idealizaram retalhos cutâneos perineais para a confecção da vagina distal.

A conformação tipo Omega do retalho de FORTUNOFF et al. (1964) foi mencionada por JENAK et al. (2001) e publicada por FREITAS-FILHO et al. (2003). Esta modificação consistiu no estreitamento da base do retalho posterior para melhor conformação do intróito e alargamento de seu ápice para obter um segmento vaginal mais longo e largo, porém, o próprio autor concluiu que o seguimento foi curto para a avaliação da ocorrência de estenose (FREITAS-FILHO et al. 2003).

Outra modificação importante, sugerida por PELLERIN et al. (1989) e ratificada por DONAHOE e GUSTAFSON (1994), foi a introdução do retalho anterior em ilha, o qual circunda a uretra e desliza inferior e internamente, para encontrar e ampliar o intróito vaginal na sua face anterior (SCHNITZER e DONAHOE, 2001).

Os pioneiros na confecção do retalho podendo da coxa foram WEE e JOSEPH (1989). Estes autores realizaram um importante estudo da vascularização perineal, mais precisamente do território da artéria perineal

superficial e confeccionaram o retalho axial em ilha baseado neste suprimento vascular. Inicialmente, este retalho foi utilizado para a substituição vaginal e posteriormente na genitoplastia feminizante de meninas portadoras de HCSR, com resultados descritos como satisfatórios (JOSEPH, 1997).

DUMANIAN e DONAHOE (1991), propuseram a utilização do mesmo retalho perineal, agora não mais em ilha, para a correção de vaginas altas. No entanto, a aparência perineal nas fotos publicadas faz crer que esta técnica origina uma quantidade muito grande de cicatrizes perineais.

Os retalhos perineais, baseados nas ramificações da artéria pudenda interna, propostos por WEE e JOSEPH (1989) foram utilizados amplamente para correção de atresia vaginal (GIRALDO et al., 1994) e fístulas genitais complexas (MOSTREY et al., 2000), porém a presença de pilificação no neo-intróito vaginal foi uma complicação freqüentemente relatada com a utilização destes retalhos. Segundo KARACAOGLAN (1997), esta complicação pode ser facilmente solucionada com a depilação elétrica pré-operatória.

No nosso serviço desenvolvemos uma alternativa técnica que propõe que, ao contrário de descartar o excesso de pele para se obter uma boa aparência dos grandes lábios como sugerido por outros autores (OESTERLING et al., 1987; ROBERTS e HUTSON, 1996), este seja preservado e transformado em retalho em ilha para a confecção do neo-intróito, sem aumento do número de incisões. A utilização do retalho labioescrotal em ilha nas doze meninas estudadas promoveu uma melhor adaptação dos retalhos labiais, perineais e vaginais, diminuindo a tensão da anastomose cutâneo-vaginal e promovendo uma solução de continuidade nesta anastomose circular (Figura 10).



Figura 10- Representação fotográfica da demarcação dos retalhos perineais e labioescrotais, as incisões e o aspecto pós-operatório imediato.

Recentemente, PENÃ (1997) descreveu uma técnica para mobilizar e abaixar o SUG associado às cloacas e LUDWIKOWSKI et al. (1999) expandiram a aplicação desta técnica para as crianças sem malformação anorretal associada.

A mobilização total do SUG foi utilizada por FARKAS et al. (2001) desde 1991 sem restrições com relação à posição vaginal, entretanto, JENAK et al. (2001) acreditam que esta mobilização não deva ser realizada nos SUG maiores que três centímetros. Em nosso serviço não tivemos a oportunidade de utilizar este procedimento nas HCSR, porém, acreditamos que possa ser considerado como opção terapêutica para a correção do SUG.

A avaliação pós-operatória da vagina necessita da cooperação da criança, sendo impossível a avaliação da complacência do intróito e mensuração vaginal sem o auxílio da anestesia.

ALIZAI et al., (1999) e CREIGTON et al. (2001) relataram suas experiências em longo prazo com genitoplastias e observaram após avaliação sob anestesia, que os resultados tardios da vaginoplastia foram insatisfatórios em 13/14 (92,8%) e em 36 de 44 (81,8%) respectivamente, evidenciando um alto índice de complicações relacionadas ao intróito.

Acreditamos que a avaliação sob anestesia não se faz necessário até a puberdade, sendo provavelmente um risco desnecessário e antiético, uma vez que a constatação de estenoses ou deficiências de complacência do intróito vaginal,

não implicarão necessariamente em conduta imediata. Recomendamos no entanto que este seja realizado próximo da puberdade para evitar complicações relacionadas à criptomenorreia. Nesta fase, o resultado cosmético é provavelmente mais importante tanto do ponto de vista de satisfação da família, quanto da identificação da criança.

É muito importante, no entanto, avaliar cuidadosamente a persistência pós-operatória do orifício perineal único, a qual pode desencadear manifestações urinárias obstrutivas ou infecciosas. Esta persistência foi relatada por ALIZAI et al. (1999) em 42,8% dos seus casos.

A análise dos nossos resultados demonstrou 3 casos (11%) de persistência do SUG, sendo que todas ocorreram em crianças nas quais não foi utilizado o retalho labioescrotal para ampliação do intróito.

5.5- RE-OPERAÇÕES

A estenose do intróito vaginal é uma complicação tardia freqüentemente relatada na literatura, atingindo até 90% dos casos (AZZIZ et al., 1986; BAILEZ et al., 1992; ALIZAI et al., 1999; KREGGE et al., 2000; CREIGTON et al. 2001).

JONES et al. (1976) revisaram oitenta e quatro crianças submetidas a genitoplastia na década de sessenta e observaram que trinta por cento destas necessitaram dois ou até três procedimentos cirúrgicos corretivos. Entretanto, estes autores observaram que a estenose do intróito foi resolvida com um simples procedimento de abertura do intróito vaginal após a puberdade.

Outros autores concordam que a falência da exteriorização vaginal no primeiro tempo pode ser corrigida posteriormente na adolescência, com um procedimento de revisão mínimo, eficaz (BAILEZ et al. 1992; DONAHOE e GUSTAFSON, 1994) e com menor estresse psicológico (BISSADA et al., 1987). O seguimento pós-operatório deve ser cuidadoso, com dilatações periódicas para evitar a estenose e se ela ocorrer, a re-operação vaginal deve ser retardada até a puberdade para se evitar as complicações psicológicas decorrentes das múltiplas

re-operações e aproveitar o estímulo hormonal desta fase (BAILEZ et al. 1992). Uma alternativa à re-operação é a dilatação vaginal progressiva com molde acrílico, realizada no período de início da atividade sexual, a qual permite um alongamento vaginal e conseqüentemente uma atividade sexual satisfatória (COSTA et al., 1997).

Na primeira fase do acompanhamento, foram realizadas duas re-operações menores (meatotomia e labioplastia) e duas re-operações do intróito devido à estenose e infecção urinária recorrente.

Após análise cosmética, duas meninas apresentaram resultados classificados como ruins e foram encaminhadas ao programa de re-adequação da genitália antes do período aceito como ideal (adolescência). Nada pôde ser feito com relação às atrofias clitorianas, porém, ambas foram submetidas à ampliação do intróito e separação uretral com o auxílio dos retalhos labioescrotais em ilha. A avaliação pós-operatória revelou uma perfeita integração dos retalhos e correção total do SUG sem a análise da complacência do intróito, a qual será realizada em idade apropriada.

Totalizando, foram realizadas seis re-operações (cinco meninas) em um total de vinte e sete genitoplastias. A maioria das crianças (81,5%) foi submetida somente a um procedimento cirúrgico, sendo que a necessidade de re-adequação será reconsiderada na puberdade

A melhora da técnica cirúrgica e a formação de equipe multidisciplinar, são decisivas para o sucesso cirúrgico (LOBE et al., 1987). Estes autores acreditam que no passado, as complicações eram decorrentes do diagnóstico e cirurgia tardios e dos procedimentos estagiados realizados por cirurgiões de diversas especialidades e sugerem que tratamento precoce e a formação de um time de especialistas são fundamentais para a obtenção de bons resultados. PASSERINI-GLAZEL (1999) reforça a idéia de que as complicações ora relatadas em estudos de longo acompanhamento, são decorrentes de cirurgias realizadas no passado e agora é chegado o momento para a realização de estudos prospectivos que analisarão os resultados da cirurgia no final do século.

A apropriada definição do sexo, redução conservadora do clitóris e escolha da reconstrução vaginal de acordo com a gravidade da malformação, foram lições aprendidas por NEWMAN et al. (1992a) durante 25 anos no manejo da ambigüidade genital. Estes autores concluem que o diagnóstico precoce é benéfico para os portadores de intersexo, que um programa efetivo de reabilitação cirúrgica pode ser empregado nos primeiros meses de vida e que tanto a criança quanto a família necessitam de acompanhamento psicológico, evitando o ajuste tardio, a falência sexual e o estresse físico.

AZZIZ et al. (1986) analisaram o sucesso tardio da cirurgia vaginal relacionado com a idade na cirurgia e não encontraram diferença estatística entre os procedimentos realizados antes de um ano de vida e aqueles realizados tardiamente.

Assim sendo, acreditando ser esta a conduta mais adequada e com menor trauma materno-infantil, sugerimos que a genitoplastia feminizante deve ser realizada tão logo quanto possível nas meninas portadoras de “vagina baixa”, retardando a vaginoplastia nas portadoras de “vagina alta” para o início do segundo ano de vida.

O retalho labioescrotal por nós proposto, facilmente confeccionado a partir dos retalhos remanescentes da liberação dos grandes lábios, deve ser reservado para os casos de seio urogenital longo, ou seja, como coadjuvante das técnicas já consagradas, nas quais não se obteve uma completa exteriorização vaginal.

5.6- CONSIDERAÇÕES FINAIS

A necessidade de determinar precocemente o sexo da criança com ambigüidade genital está relacionada, não só às exigências formais de registro civil, como também, à incapacidade da sociedade em lidar com os estados ambíguos (SHOBER, 1998b).

A comunidade médica, de alguma forma, se adaptou a esta "imposição" social, desenvolvendo métodos e técnicas para adequar a anatomia genital ao sexo escolhido.

É importante notar que, por causa das características especiais do problema, essa escolha sempre se fez sem a participação do maior interessado. Acreditamos que com a evolução da sociedade, devam existir esforços no sentido de aceitar e incluir crianças portadoras de alguns estados intersexuais (especialmente os portadores de PHM) durante as fases iniciais da sua vida, proporcionando assim uma oportunidade para que a sua identidade sexual seja apoiada nas expectativas do próprio indivíduo e nas suas aspirações sexuais.

Já nas crianças portadoras de HCSR detectada na infância, poucas dúvidas existem a cerca da escolha do sexo de criação, já que, quando adultas, existe a possibilidade da fertilidade. Acredita-se atualmente que a adequação genital ao sexo de criação é fundamental para a identificação sexual e que deveria ser realizada precocemente e com o mínimo de agressão para que não ocorra interferência com o desenvolvimento sexual.

Em recente resolução, o Conselho Federal de Medicina regulamentou sobre as normas técnicas necessárias para a abordagem de pacientes portadores de anomalias de diferenciação sexual.

A investigação, nessas situações, deve ser realizada por uma equipe multi-profissional, englobando várias especialidades: cirurgia, endocrinologia, radiologia, psiquiatra infantil, pediatria, clínica, genética e outras, na dependência da necessidade do paciente. O maior objetivo dessa equipe não é apenas descobrir qual é a etiologia da anomalia da diferenciação sexual, mas também obter uma definição racional sobre o sexo de criação mais recomendável (RESOLUÇÃO CFM Nº 1.664/2003).

Finalmente, o aspecto cosmético da genitália é necessário para a iniciação de uma identidade sexual, porém insuficiente para a consolidação do gênero. Portanto, o acompanhamento psicológico, endocrinológico e cirúrgico são fundamentais para a prevenção, detecção, e adequação de anormalidades que possam interferir com este importante aspecto da vida do paciente.



Chegou o dia de internar minha filha para fazer a cirurgia(...)

E o mais difícil, eu estava tirando de letra, que era enfrentar a sociedade, a qual minha filha havia sido apresentada, registrada e batizada como menino.

6- CONCLUSÕES

- Os resultados anatômicos da cirurgia clitoriana foram bons, porém ocorreram casos de atrofia clitoriana
- A persistência do aspecto enrugado dos grandes lábios merece maior atenção tanto no momento da labioplastia (evitar a persistência) quanto no acompanhamento (detectar a recorrência)
- A exteriorização vaginal foi possível na maioria dos casos.
- Os resultados cosméticos foram considerados ótimos, bons ou satisfatórios em cerca de 80% das meninas, demonstrando que apesar de factível a técnica não é isenta de complicações.
- O controle clínico da HCSR, a idade na realização da genitoplastia e o grau de virilização não tiveram influência nos resultados pós-operatórios desta amostra.
- A correção do seio-urogenital parece estar relacionada à diminuição dos episódios de infecção urinária no pós-operatório
- O retalho labioescrotal em ilha mostrou-se de simples confecção, reprodução e apresentou excelente viabilidade
- O retalho labioescrotal em ilha pode ser empregado em re-operações que visam a ampliação do intróito e principalmente quando existe necessidade de revisão dos grandes lábios.



... eu havia levado um par de brincos para colocar na minha filha e eu pedi para o Dr. colocar nela para mim.

Ele levou os brincos com ele. Eu fiquei pensando, aquele médico vai perder os brincos e nem vai se lembrar de colocá-los em minha filha.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. **Pediatrics**. Apr 97(4):590-4,1996.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. Committee on Genetics. **Pediatrics**. Jul;106(1 Pt 1):138-42, 2000.

ALLEN, T. Disorders of sexual differentiation. In KELALIS, P.P.; KING, L.R.; BELMAN, A.B. eds: **Clinical and Pediatric Urology**, 2nd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, p. 904-21, 1985.

ALIZAI, N.K.; THOMAS D.F.; LILFORD R.J.; BATCHELOR A.G.; JOHNSON N. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? **J Urol**. May;161(5):1588-9, 1999.

ARAÚJO, M.; SANCHES, M.P.; SUZUKI, L.A.; GUERRA JR, G.; FARAH, S.B. ; MELLO, M.P. Molecular analysis of CYP-21 and C4 genes in Brazilian families with the classical forms of the steroid 21-hydroxylase deficiency. **Braz J Med Biol Res**. Jan; 29 (1): 1-13, 1996.

AZZIZ, R.; MULAİKAL, R.M.; MIGEON, C.J.; JONES, H.W. JR; ROCK, J.A. Congenital adrenal hyperplasia: long-term results following vaginal reconstruction. **Fertil Steril**. Dec;46(6):1011-4, 1986.

BAILEZ, M.M; GEARHART, J.P.; MIGEON, C.; ROCK, J. Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt-wasting adrenal hyperplasia. **J Urol**. Aug;148(2 Pt 2):680-2; discussion 683-4, 1992.

BASKIN, L.S. Fetal genital anatomy reconstructive implications. **J Urol**. Aug; 162(2): 527-9, 1999.

BASKIN, L.S.; EROL, A.; LI, Y.W.; LIU, W.H.; KURZROCK, E.; CUNHA, G.R. Anatomical studies of the human clitoris. **J Urol**. Sep; 162(3 Pt 2): 1015-20, 1999.

BEIGUELMAN, B. A diferenciação sexual normal e anômala e as aberrações dos cromossomos sexuais. In: **Citogenética Humana**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,. p. 243-301, 1982.

BELLOLI, G.; CAMPOBASSO, P.; MUSI, L. Labial skin-flap vaginoplasty using tissue expanders. **Pediatr Surg Int.** Feb;12(2-3):168-71, 1997.

BISSADA, N.K.; SAKATI, N.; WOODHOUSE, N.J.; MORCOS, R.R. One-stage complete genital reconstruction for patients with congenital adrenal hyperplasia. **J Urol.** Apr;137(4):703-5, 1987.

BUSTORFF-SILVA, J.M. ; MIRANDA, M.L. Correção cirúrgica das ambigüidades genitais durante a infância. In: MACIEL-GUERRA, A.T. & GUERRA, G. **Menino ou menina. Os distúrbios da diferenciação do sexo.** 1ª Ed. Campinas: Manole, p. 222-231, 2002.

CHASE, C. Letter of response. Measurement of pudendal evoked potentials during feminizing genitoplasty: technique and applications. **J Urol.** Sep;156(3):1139-40, 1996.

CIFTCI, A.O.; SENOCAL, M.E.; BUYUKPAMUKCU, N.; HICSONMEZ, A. Abnormal prostatic utricle configuration in hypospadias and intersex patients. **Eur J Pediatr Surg.** Jun;9(3):167-72, 1999.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Emenda: dispõe sobre as normas técnicas necessárias para o tratamento de pacientes portadores de anomalias de diferenciação sexual. Resolução CFM Nº 1.664/2003.

CORAN, A.G.; POLLEY, T.Z. Surgical management of ambiguous genitalia in the infant and child. **J Pediatr Surg.** Jul;26(7):812-20, 1991.

COSTA, E.M.; MENDONCA, B.B.; INACIO, M.; ARNHOLD, I.J.; SILVA, F.A.; LODOVICI, O. Management of ambiguous genitalia in pseudohermaphrodites: new perspectives on vaginal dilation. **Fertil Steril.** Feb; 67(2): 229-32, 1997.

COWELL, C.A. The gynecologic examination of infants, children, and young adolescents. **Pediatr Clin North Am.** May;28(2):247-66, 1981.

CREIGHTON, S.M.; MINTO, C.L. Managing intersex: Most vaginal surgery in childhood should be deferred. **BMJ** ;323:1264-1265, 2001.

CREIGHTON, S.M.; MINTO, C.L.; STEELE, S.J. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminizing surgery for ambiguous genitalia done in childhood. **Lancet**. Jul14;358(9276):124-5, 2001.

DAMIANI, D. Estados intersexuais. **Pediatr. Mod.**, 31, p.945-80, 1995.

DANIEL, R.K. ; WILLIAMS, F.R.C.S., The free transfer of skin flaps by microvascular anastomoses. An experimental study and a reappraisal. **Plast Reconstr Surg**. Jul; 52(1) :16-31, 1973.

DANISH, R.K. Intersex problems in the neonate. **Indian J Pediatr**. 49, p.555-75, 1982.

DASGUPTA, R.; SCHNITZER, J.J.; HENDREN, W.H.; DONAHOE, P.K. Congenital adrenal hyperplasia: surgical considerations required to repair a 46,XX patient raised as a boy. **J Pediatr Surg**. Aug;38(8):1269-73, 2003.

DAVID, M.; BERTRAND, J.; MOLLARD, P.; FREYCON, F.; MICHEL, M.; CHASSIGNOL, S.; JEUNE, M. Infection urinaire et hyperplasie surrénale congénitale. **Ann Pediatr**. Feb 2;17(2):111-25, 1970.

DIAMOND, M. Pediatric management of ambiguous and traumatized genitalia. **J Urol**. Sep;162:1021-28, 1999.

DIAMOND, M. ; SIGMUNDSON, K. Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. **Arch Pediatr Adolesc Med**. Oct;151(10):1046-50, 1997.

DONAHOE, P.K.; POWELL, D.M. Treatment of intersex abnormalities. In: ASHCRAFT, KW- **Pediatric Surgery**. Philadelphia, WB Saunders. p740-65, 1993.

DONAHOE, P.K.; GUSTAFSON, M.L. Early one-stage surgical reconstruction of the extremely high vagina in patients with congenital adrenal hyperplasia. **J Pediatr Surg**. Feb;29(2):352-8, 1994.

DRENTH, J.J. The story of the spotted hyena and the hermaphrodite: biological order and enigma. **J Psychosom Obstet Gynaecol**. Jun;21(2):121-4, 2000.

DUCKETT, J.W.; BASKIN, L.S: Genitoplasty for intersex anomalies. **Eur. J. Ped.** , suppl. 2, 152:s80, 1993.

DUMANIAN, G.A. ; DONAHOE, P.K. Bilateral rotated buttock flaps for vaginal atresia in severely masculinized females with adrenogenital syndrome. **Plast Reconstr Surg.** Sep;90(3):487-91, 1992.

FARKAS, A.; CHERTIN, B.; HADAS-HALPREN, I. 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases. **J Urol.** Jun;165(6 Pt 2):2341-6, 2001.

FARKAS, A. ; CHERTIN, B. Feminizing genitoplasty in patients with 46XX congenital adrenal hyperplasia. **J Pediatr Endocrinol Metab.** Jun;14(6):713-22, 2001.

FEDERMAN, D.D. Psychosexual adjustment in congenital adrenal hyperplasia. **N Engl J Med.** Jan 22;316(4):209-11, 1987.

FORTUNOFF, S., LATTIMER, J.K. ; EDSON, M. Vaginoplasty technique for female pseudohermaphrodites. **Surg Gynec & Obst.**, 118: 545, 1964.

FREITAS FILHO, L.G.; CARNEVALE, J.; MELO, C.E.; LAKS, M.; CALCAGNO SILVA, M. A posterior-based omega-shaped flap vaginoplasty in girls with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. **BJU Int.** Feb;91(3):263-7, 2003.

GEARHART, J.P.; BURNETT, A.; OWEN, J.H. Measurement of pudendal evoked potentials during feminizing genitoplasty: technique and applications. **J Urol.** Feb; 153(2):486-7, 1995.

GIRALDO, F.; GASPAR, D.; GONZALEZ, C.; BENGOCHEA, M.; FERRON, M. Treatment of vaginal agenesis with vulvoperineal fasciocutaneous flaps. **Plast Reconstr Surg.** Jan;93(1):131-8, 1994.

GIRALDO, F.; MORA, M.J.; SOLANO, A.; ABEHSERA, M.; FERRON, M.; SMITH, J.M. Anatomic study of the superficial perineal neurovascular pedicle: implications in vulvoperineal flap design. **Plast Reconstr Surg.** Jan;99(1):100-8, 1997.

GONZALEZ, R.; FERNANDES, E.T. Single-stage feminization genitoplasty. **J Urol.** Apr;143(4):776-8, 1990.

GRUMBACH, M.M. ; DUCHARME, J.R. The effects of androgens on fetal sexual development: androgen-induced female pseudohermaphroditism. **Fertil Steril.** Mar-Apr;11:157-80, 1960.

GUERRA JUNIOR, G. **Análise da resolução de 163 casos de ambigüidade genital em atendimento interdisciplinar no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas de 1989 a 1995.** Campinas, 1997. (Tese-Doutorado-UNICAMP)

GUERRA JUNIOR, G.; MELLO, M.P.; ASSUMPCAO, J.G.; MORCILLO, A.M.; MARINI, S.H.; BAPTISTA, M.T.; PAIVA E SILVA, R.B.; MARQUES-DE-FARIA, A.P.; MACIEL-GUERRA, A.T. True hermaphrodites in the southeastern region of Brazil: a different cytogenetic and gonadal profile. **J Pediatr Endocrinol Metab.** Jul-Aug;11(4):519-24, 1998.

HACKEL, C., MELLO, M.P. ; GUERRA, G. Genes envolvidos. In: MACIEL-GUERRA, A.T. & GUERRA, G. **Menino ou menina. Os distúrbios da diferenciação do sexo.** 1ª Ed.. Campinas: Manole,. p. 18-23, 2002.

HENDREN, W.H.; ATALA, A. Repair of the high vagina in girls with severely masculinized anatomy from the adrenogenital syndrome. **J Pediatr Surg.** Jan; 30(1): 91-4, 1995.

HENDREN, W.H.; CRAWFORD, J.D. Adrenogenital syndrome: the anatomy of the anomaly and its repair. Some new concepts. **J Pediatr Surg.** Feb; 4(1): 49-58, 1969.

HENDREN, W.H.; DONAHOE, P.K. Correction of congenital abnormalities of the vagina and perineum. **J Pediatr Surg.** Dec;15(6):751-63, 1980.

HENSLE, T.W.; KENNEDY W.A. Surgical management of intersexuality. In: WALSH P.C.- **Campbell's Urology.** WB Saunders,. p.2155-71, 1998.

INTERSEX SOCIETY OF NORTH AMERICA. ISNA's Recommendations for Treatment. Disponível em <<http://isna.org/library/recommendations.html>>. Acesso em 16 jun, 2003.

JENAK, R.; LUDWIKOWSKI, B.; GONZALEZ, R. Total urogenital sinus mobilization: a modified perineal approach for feminizing genitoplasty and urogenital sinus repair. **J Urol**. Jun;165(6 Pt 2):2347-9, 2001.

JONES, H.W. JR; GARCIA, S.C.; KLINGENSMITH, G.J. Secondary surgical treatment of the masculinized external genitalia of patients with virilizing adrenal hyperplasia. **Obstet Gynecol**. Jul;48(1):73-5, 1976.

JONG TP, BOEMERS TM. Neonatal management of female intersex by clitorovaginoplasty. **J Urol**. Aug;154(2 Pt 2):830-2, 1995.

JOSEPH, V.T. Pudendal-Thigh flap vaginoplasty in the reconstruction of genital anomalies **J Pediatr Surg**. Jan 32(1): 62-65, 1997.

JOSSO, N. Anti-mullerian hormone and Sertoli cell function. **Horm Res**. 38 (2):72-6, 1992.

JOST, A. Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de lapyn. **Arch. d' Anat. Micr. Morphol. Exper.**, 36: 271-315, 1947.

JUNQUEIRA, L.C.U. ; ZAGO, D. Sistema nervoso. In: **Fundamentos de embriologia humana**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977.

KARACAOGLAN, N. Hair growth in the vagina after reconstruction with pudendal thigh flaps in congenital vaginal agenesis. **Plast Reconstr surg**. Nov; 100(6): 1618, 1997.

KOGAN, S.J.; SMEY, P.; LEVITT, S.B. Subtunical total reduction clitoroplasty: a safe modification of existing techniques. **J Urol**. Oct;130(4):746-8, 1983.

KOMINAMI. S.; OCHI, H.; KOBAYASHI, Y.; TAKEMORI, S. Studies on the steroid hydroxylation system in adrenal cortex microsomes. Purification and characterization of cytochrome P-450 specific for steroid C-21 hydroxylation. **J Biol Chem**. Apr 25;255(8):3386-94, 1980.

KREGE, S.; WALZ, K.H.; HAUFFA, B.P.; KORNER, I.; RUBBEN, H. Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. **BJU Int.** Aug;86(3):253-8; discussion 258-9, 2000.

KRSTIC, Z.; PEROVIC, S.; RADMANOVIC, S.; NECIC, S.; SMOLJANIC, Z.; JEVTIC, P. Surgical treatment of intersex disorders. **J Pediatr Surg.** Sep;30(9):1273-81, 1995.

KUMAR, H.; KIEFER, J.H.; ROSENTHAL, I.E.; CLARK, S.S. Clitoroplasty: experience during a 19-year period. **J Urol.** Jan;111(1):81-4, 1974.

LATTIMER, J.K. Relocation and recession of enlarged clitoris with preservation of the glans: an alternative to amputation. **J Urol.** 80:113-116, 1961.

LEMO-MARINI, S.H.; MELLO, M.P. Pseudo-hermafroditismo feminino. In: MACIEL-GUERRA, A.T. & GUERRA, G. **Menino ou menina. Os distúrbios da diferenciação do sexo.** 1ª Ed. Campinas: Manole,. p. 61-81, 2002.

LOBE, T.E.; WOODALL, D.L.; RICHARDS, G.E.; CAVALLO, A.; MEYER, W.J. The complications of surgery for intersex: changing patterns over two decades. **J Pediatr Surg.** Jul;22(7):651-2, 1987.

LUDWIKOWSKI, B.; OESCH HAYWARD, I.; GONZALEZ, R. Total urogenital sinus mobilization: expanded applications. **BJU Int.** May;83(7):820-2, 1999.

MACIEL-GUERRA, A.T.; GUERRA JR, G. Menino ou menina. Os distúrbios da diferenciação do sexo. Campinas: Manole, 2002. 327. p. v.1

MACIEL-GUERRA, A.T.; GUERRA JR., G.; MARINI, S.H.V.L.; BAPTISTA, M.T.M.; MARQUES-DE-FARIA, A.P. Female pseudohermaphroditism due to classical 21-hydroxylase deficiency in a girl with Turner syndrome. **Clin Genet** 51: 351-353, 1997.

MACIEL-GUERRA, A.T., SILVA, R.B.P.; GUERRA, G. Determinação e diferenciação sexuais normais. In: **Menino ou menina. Os distúrbios da diferenciação do sexo.** Campinas: Manole,. p. 4-17, 2002

- MAIZELS, M. – Normal and anomalous development of the urinary tract. In: WALSH P.C.- **Campbell's Urology**. WB Saunders, p1545-1596, 1998.
- MANDELL, J. – Sexual differentiation: Normal and abnormal. In: WALSH P.C.- **Campbell's Urology**. WB Saunders,. p2145-54, 1998.
- MCGREGOR, I.A. ; MORGAN, G. Axial and random pattern flaps. **Br J Plast Surg**. Jul;26(3):202-13, 1973.
- MEYER-BAHLBURG, H.F.L. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. **Endocrinol Metab Clin North Am**. Mar;30(1):155-71, 2001.
- MERCADO, A.B.; WILSON, R.C.; CHENG, K.C. Extensive personal experience: Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. **J Clin Endocrinol Metab** 80: 2014-20, 1995.
- MILLER, WL. Congenital adrenal hyperplasia. **Endocrinol Metab Clin North Am**. 20: 721-49, 1991.
- MILLER, W.L. ; LEVINE, L.S. Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. **J. Pediatr.**, 111: 1-17, 1987.
- MIRANDA, M.L.; OLIVEIRA-FILHO, A.G.; BITTENCOURT, D.G.; GUERRA, G.; BUSTORFF-SILVA, J.M. Retalho cutâneo labioescrotal em ilha na genitoplastia femininizante. In: V Congresso Brasileiro de Urologia Pediátrica. **Anais, Rev. Goiana Med**. nov. 1(44): 106, 2002
- MOLLARD, P.; JUSKIEWENSKI, S.; SARKISSIAN, J. Clitoroplasty in intersex: a new technique. **Br J Urol**. Aug; 53(4):371-3, 1981.
- MONSTREY, S.; BLONDEEL, P.; VAN LANDUIT, K.; VERPAELE, A.; TONNARD, P.; MATTON, G. The versatility of the pudendal fasciocutaneous flap used as an island flap. **Plast Reconstr Surg** 107: 719, 2001.
- MULAIKAL, R.M.; MIGEON, C.J.; ROCK, J.A. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **N Engl J Med**. Jan 22; 316(4):178-82, 1987.

MULLER, M.N.; WRANGHAM, R. Sexual mimicry in hyenas. **Q Rev Biol.** Mar;77(1):3-16, 2002.

NEWMAN, K.; RANDOLPH, J.; ANDERSON, K. The surgical management of infants and children with ambiguous genitalia. Lessons learned from 25 years. **Ann Surg.** Jun;215(6):644-53, 1992a.

NEWMAN, K.; RANDOLPH, J.; SHAUN, P. Functional results in young women having clitoral reconstruction as infants. **J.Pediatr.Surg.** Feb;27(2):180-3; discussion 183-4, 1992b.

OESTERLING, J.E.; GEARHART, J.P.; JEFFS, R.D. A unified approach to early reconstructive surgery of the child with ambiguous genitalia. **J Urol.** Oct;138(4 Pt 2):1079-82, 1987.

OZBEY, H. Gender assignment in female congenital adrenal hyperplasia. **Br J Urol.** Jan;81(1):180-1, 1998.

PAGON, R.A. Diagnostic approach to the newborn with ambiguous genitalia. **Pediatr Clin North Am.** Aug; 34(4):1019-31, 1987.

PANG, S.; LEVINE, L.S.; CHOW, D.; FAIMAN, C.; NEW, M.I. Serum androgen concentrations in neonates and young infants with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. **Clin.Endocrinol.**, 11: 575-84, 1979.

PANG, S.; POLLACK, M.S.; LOO, M.; GREEN, O.; NUSSBAUN, R.; CLAYTON, G.; DUPONT, B.; NEW, M.I. Pitfalls of prenatal diagnosis of 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 61: 89-97, 1985.

PAULINO, L.C.; ARAUJO, M.; GUERRA, G.; MARINI, S.H.V.L.; De MELLO, M.P. Mutation distribution and CYP21/C4 locus variability in Brazilian families with classical form of the 21-hydroxylase deficiency. **Acta Paediatr** 88: 275-83, 1999.

PASSERINI-GLAZEL, G. A new 1-stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites. **J Urol.** Aug; 142(2 Pt 2):565-8, 1989.

PASSERINI-GLAZEL, G. Feminizing genitoplasty. **J Urol.** May;161(5):1592-3, 1999.

PELLERIN, D.; NIHOUL-FEKETE, C.; LORTAT-JACOB, S. La chirurgie de l'ambigüité sexuelle: expérience de 298 cas. **Bull Acad Natl Med**, Mai 173 (5): 555-62, 1989.

PEÑA, A. Total urogenital mobilization. An easier way to repair cloacas. **J Pediatr Surg.** Feb;32(2):263-7; discussion 267-8, 1997.

POWELL, D.M.; NEWMAN, K.D.; RANDOLPH, J. A proposed classification of vaginal anomalies and their surgical correction. **J Pediatr Surg.** Feb;30(2):271-5; discussion 275-6, 1995.

PRADER, A. Der genitalbefund beim pseudohermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen syndroms. **Helv. Paediatr. Acta.**, 9: 231-248, 1954.

RANDOLPH, J.; HUNG, W.; RATHLEV, M.C. Clitoroplasty for females born with ambiguous genitalia: a long-term study of 37 patients. **J Pediatr Surg.** Dec;16(6):882-7, 1981.

ROBERTS, J.P. ; HUTSON, J.M. Reduction of scrotalized skin improves the cosmetic appearance of feminizing genitoplasty. **Pediatr Surg Int.** Feb; 12(2-3): 228-9, 1997.

RILEY, W.J.; ROSENBLOOM, A.L. Clitoral size in infancy. **J Pediatr.** May;96(5):918-9, 1980.

SCHNITZER, J.J. ; DONAHOE, P.K. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. **Endocrinol Metab Clin North Am.** Mar; 30(1): 137-54, 2001.

SCHOBBER, J.M. – Feminizing genitoplasty for intersex. In: STRINGER, M.D., DE MOURIQUAND, P., OLDHAM, K.DT, HOWARD, E.R.- **Pediatric Surgery and Urology: Long term outcomes**. London: WB Saunders. p 549-56 1998a.

SCHOBBER, J.M. Early feminizing genitoplasty or watchful waiting. **J Pediatr Adolesc Gynecol.** Aug;11(3):154-6, 1998b.

- SNYDER, H.M.RD.; RETIK, A.B.; BAUER, S.B.; COLODNY, A.H. Feminizing genitoplasty: a synthesis. **JUrol.** May;129(5):1024-6, 1983.
- SOTIROPOULOS, A.; MORISHIMA, A.; HOMSY, Y.; LATTIMER, J.K. Long-term assessment of genital reconstruction in female pseudohermaphrodites. **J Urol.** May; 115(5): 599-601, 1976.
- SPEISER, P.W. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. **Endocrinol Metab Clin North Am.** Mar; 30(1): 31-59, 2001.
- SPENCE, J.M. ; ALLEN, T.D. Genital reconstruction in the female with the adrenogenital syndrome. **Br J Urol**, 45:126-130, 1973.
- SRIPATHI, V.; AHMED, S.; SAKATI, N.; AL-ASHWAL, A. Gender reversal in 46 XX congenital virilizing adrenal hyperplasia. **Br J Urol.** May;79(5):785-9,1997.
- STAUBESAND, J. **Sobotta atlas de anatomia humana**. 19. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. 2 v.
- WAJNRAJCH, M.P. ; NEW, M.I. Defects of adrenal steroidogenesis. In: DeGROOT, LJ; JAMESON, JL. **Endocrinology**. 4th ed., Philadelphia WB Saunders. p1721-33, 2001.
- WEE, J.T.K. ; JOSEPH, V.T. A new technique of vaginal reconstruction using neurovascular pudendal-thigh flap: A preliminary report. **Plast Reconstr Surg** 83:703-709, 1989.
- WHITE, P.C.; NEW, M.I.; DUPONT, B. HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective gene encoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation. **Proc Natl Acad Sci U S A.** Dec; 81(23): 7505-9, 1984.
- YALCINKAYA, T.M.; SIITERI, P.K.; VIGNE, J.L.; LICHT, P.; PAVGI, S.; FRANK, L.G.; GLICKMAN, S.E. A mechanism for virilization of female spotted hyenas in utero. **Science**. Jun 25; 260(5116):1929-31, 1993.
- ZAONTZ, M.R. ; PACKER, M.G. Abnormalities of the external genitalia. **Pediatr Clin North Am.** Oct; 44(5): 1267-97, 1997.



Meu Deus! Eu nunca esqueço aquele momento. Para mim foi como se minha filha tivesse nascido novamente, pois eu havia entregado na sala de cirurgia uma criança loirinha de cabelos lisos e de repente ali na sala de recuperação estava uma loirinha de cabelos cacheados, linda e mais, o Dr. não esquecer de colocar os brincos.

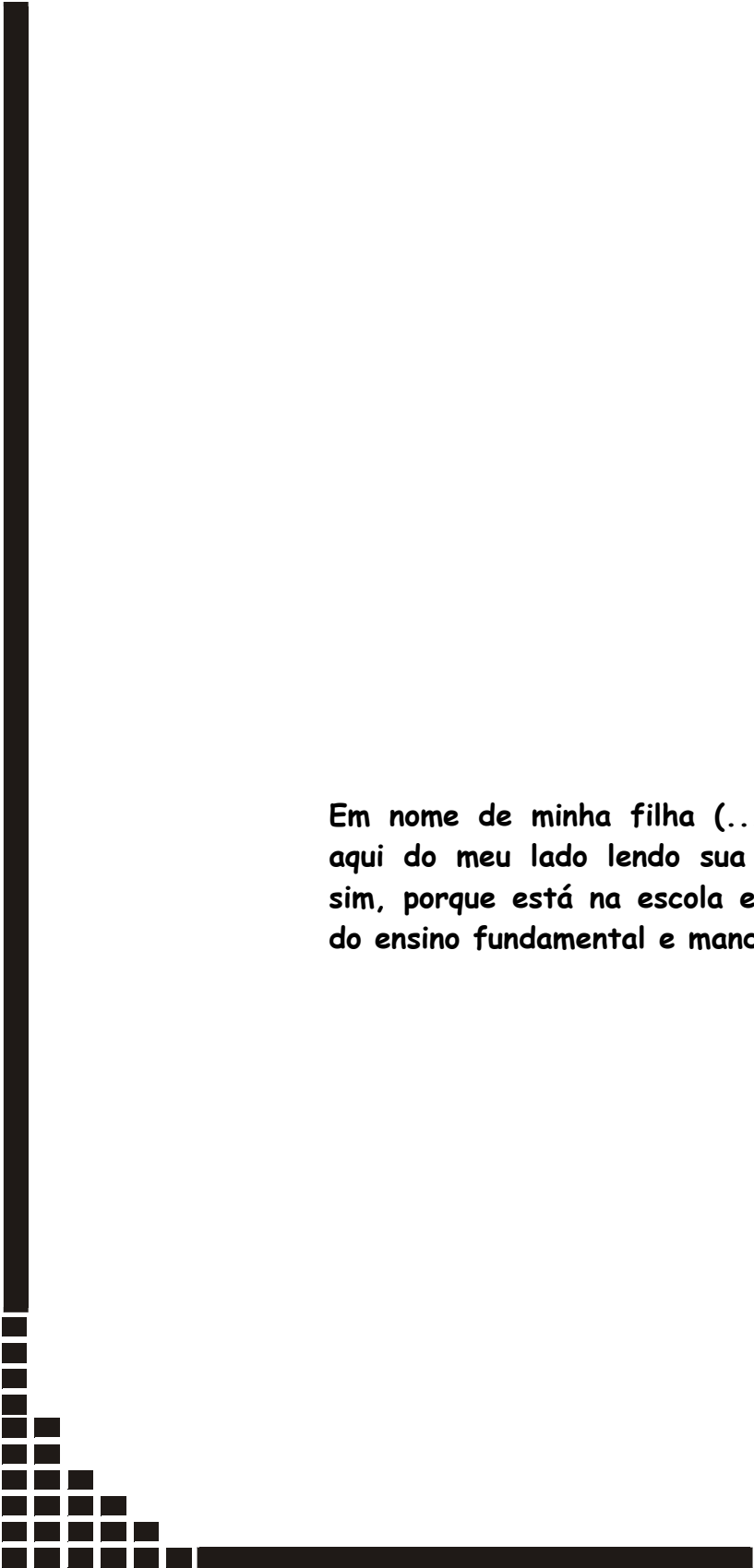
8- BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Dicionário Aurélio Eletrônico 2000 [CD-ROM]. São Paulo: Nova Fronteira, 2000

List of journals indexed in index medicus. Washington (US): Dept. of Health, Education and Welfare, Public Health Service; 2003. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>

MACIEL-GUERRA, A.T. ; GUERRA, G. Menino ou menina. Os distúrbios da diferenciação do sexo. Campinas : Ed. Manole, 2002. 327. p. v.1

Normas, Procedimentos e orientações para publicação de Dissertações e Teses da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Diretoria de Apoio Didático Científico e Computacional, UNICAMP, Campinas, 2003.



Em nome de minha filha (...) que está emocionada aqui do meu lado lendo sua própria história, lendo sim, porque está na escola e está na terceira série do ensino fundamental e manda um beijão para você.

9- ANEXOS

Anexo 1: Termo de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas, SP
☎ (0__19) 3788-8936
fax (0__19) 3788-8925
✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 19/08/03
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 301/2003

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "GENITOPLASTIA FEMININIZANTE EM MENINAS PORTADORAS DE HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Márcio Lopes Miranda.

INSTITUIÇÃO: Departamento de Pediatria - FCM - UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 01/07/2003

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 19/08/04

II - OBJETIVOS

Avaliação do controle clínico da hiperplasia adrenal e dos aspectos estéticos da genitoplastia. Avaliação do grau de satisfação familiar. Avaliação dos resultados cirúrgicos nas diferentes técnicas de introitoplastia.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo retrospectivo de análise dos prontuários de 40 meninas portadoras de hiperplasia adrenal congênita acompanhadas de 1993 a 2003 pelo Grupo Interdisciplinar de Estudos da Determinação e Diferenciação do Sexo (GIEDDS) da UNICAMP. As meninas incluídas no estudo foram submetidas a genitoplastia femininizante em 1 estágio e a introitoplastia realizada por duas técnicas distintas. Os resultados cosméticos tardios serão analisados segundo protocolo instituído no serviço. O projeto deve ser concluído em catorze semanas.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Esta terceira versão do projeto apresenta a correção das falhas apontadas nos pareceres anteriores. O projeto tem uma revisão bibliográfica, definição de objetivos, justificativa e hipóteses satisfatórias, e conta com um protocolo de pesquisa adequado. Há uma justificativa para a amostragem que será utilizada e uma discussão aceitável dos aspectos éticos do projeto. Não há necessidade de Termo de Consentimento por se tratar de estudo retrospectivo baseado apenas em consulta ao prontuário das pacientes, sem

qualquer risco ou constrangimento para elas. A instituição oferece as condições adequadas à realização do estudo. O protocolo de pesquisa satisfaz todas as exigências da Resolução CNS 196/96, sendo então recomendada sua aprovação.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito 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 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

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 (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). 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. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 19 de agosto de 2003.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Anexo 2: Relação dos pacientes.

Paciente	DN	Genitoplastia	Prader	forma	Cirurgia	Resultado
1	11/12/95	21/08/98	III	PS	I+R+C	O
2	13/06/92	08/09/94	III	PS	I+R+C	B
3	29/05/01	22/03/02	IV	PS	I+R+V+C	O
4	07/01/93	30/10/98	IV	NPS	I+R+C	I
5	20/12/00	03/05/02	IV	PS	I+R+V+C	I
6	05/01/91	11/04/94	III	NPS	I+R+C	B
7	06/02/91	07/04/94	IV	PS	I+R+C	O
8	18/02/98	26/01/01	IV	PS	I+R+V+C	S
9	08/09/93	13/01/95	V	PS	I+R+C	S
10	20/10/92	14/11/97	III	PS	I+R+C	B
11	04/08/99	01/12/00	IV	PS	I+R+V+C	O
12	10/03/98	05/11/99	IV	PS	I+R+C	I
13	28/07/99	22/09/00	III	PS	I+C	O
14	09/08/91	19/11/93	IV	PS	I+C	B
15	29/09/94	18/04/97	III	PS	I+C	O
16	01/04/90	03/11/94	IV	PS	I+C	S
17	18/04/98	27/10/00	III	NPS	I+C	O
18	26/11/94	07/02/97	III	NPS	I+C	O
19	12/04/96	19/03/99	IV	PS	I+V+C	B
20	24/09/90	07/10/93	III	PS	I+C	B
21	08/01/00	21/07/00	III	PS	I+C	S
22	14/02/95	10/05/96	III	PS	I+C	O
23	26/02/93	29/09/95	III	PS	I+C	S
24	05/05/00	11/01/02	III	PS	I+C	O
25	20/03/02	27/09/02	III	PS	I+C	O
26	01/01/96	05/12/97	III	PS	I+C	R
27	21/08/98	15/09/00	III	PS	I+V+C	R

I+R+C: Introitoplastia, retalho labioescrotal e clitoroplastia

I+R+V+C: Introitoplastia, retalho labioescrotal, abaixamento vaginal e clitoroplastia

O - Ótimo; B - Bom; S – Satisfatório; I – Insatisfatório; R - Ruim

Anexo 3: Carta de aceitação do trabalho “Labioscrotal Island Flap in Feminizing Genitoplasty” para publicação na revista *Journal of Pediatric Surgery*.

JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY

Jay L. Grosfeld, M.D.
Editor-in-Chief

J.W. Riley Hospital for Children
702 Barnhill Drive - Suite 2500
Indianapolis, Indiana 46202
Tel: (317) 274-5716
Fax: (317) 274-5777

May 1, 2003

Márcio Lopes Miranda, MD
Pediatric Surgery Unit and Pediatric Endocrinology
Americo de Campos 1118
Cidade Universitária
Campinas - SP 13083-040
Brazil

RE: 03-56

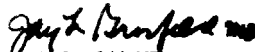
Dear Dr. Lopes Miranda:

I am pleased to inform you that your revised paper titled “**Labioscrotal Island Flap in Feminizing Genitoplasty**” has been accepted for publication in the *Journal of Pediatric Surgery*. The editors wish to thank you and your co-authors for submitting this manuscript to the *Journal*.

The cost of color publication for figures is **\$1,200** for one figure and **\$125** for each additional figure. Please advise if you wish to bear the cost of publishing the two color figures you submitted with your revised manuscript.

Enclosed is a copyright release form, which must be completed and returned to me at the above address. You will receive further information in the future in regard to galley proofs and the exact issue in which your article will be published. Thanks for your support of the *Journal*.

Very sincerely yours,



Jay L. Grosfeld, MD
Editor-in-Chief

JLG:sld

Enclosure

**Anexo 4: Trabalho “Labioscrotal Island Flap in Feminizing Genitoplasty”,
aceito para publicação na revista *Journal of Pediatric Surgery* (May 1, 2003).**

“LABIOSCROTAL ISLAND FLAP IN FEMINIZING GENITOPLASTY”

Márcio Lopes Miranda, Antônio Gonçalves de Oliveira-Filho, Sofia Helena V.
Lemos-Marini, Gil Guerra Jr., Joaquim Murray Bustorff-Silva

Division of Pediatric Surgery and Pediatric Endocrinology, State University of
Campinas, UNICAMP) – SP Brazil.

Background/Purpose: Stenosis of the vaginal introitus is the most frequent complication following genital reconstruction for ambiguous genitalia associated with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH). With the aim of enlarging the vaginal introitus, the authors present a technical modification of the introitoplasty, that uses a bilateral cutaneous island flap based on the perineal superficial branches of the internal pudendal artery.

Patients and methods: Eleven girls with CAH and Prader III to V genital ambiguity were included. Feminizing genitoplasty was performed in one stage. Bilateral cutaneous labioscrotal island flaps, based on the posterior labial artery were included in the introitoplasty. The cosmetic results of the genitoplasty were evaluated by photographic analysis of the external genitalia

Results: Integrity of the vaginal introitus, as well as excellent integration of the flap and absence of additional scars in the donor area, was assessed in all girls.

Conclusions: This modified island flap, is technically feasible and reproducible producing no additional sequels in the donor area. It uses perineal skin that is usually excised in other techniques avoiding the use of harvesting skin from adjacent areas. Thus, it can be an useful additional procedure in the introitoplasty, in association with the currently used techniques.

INDEX WORDS: Congenital Adrenal Hyperplasia, Surgery, Island flap, Genitoplasty.

INTRODUCTION

Female fetuses with congenital adrenal hyperplasia (CAH), usually present an increase of androgens starting at the eighth week of intra-uterine life, causing variable degrees of virilization which result in a clinical picture of postnatal ambiguous genitalia⁽¹⁾.

Most cases of genital ambiguity (95%) are classified as Prader I-III and are characterized by the presence of a vaginal opening situated distally to the external urethral sphincter and very close to the perineal skin, making its exteriorization technically simple and associated with excellent results ^(2,3,4). However, in extremely virilized girls (Prader IV and V), the vagina may enter the urogenital sinus proximally to the external urinary sphincter (high vagina) and in this situation, the vagina must be exteriorized very carefully in order to avoid damage to the urinary sphincter ^(5,6,7).

Vaginal pull through has historically been through an inverted “U” incision ^(2, 5). More recently, different cutaneous flaps have been included in the procedure in order to try to reduce the persistently high incidence of post operative stenosis of the new vaginal introitus ^(8,9). These flaps, that are mostly based on the anatomical distribution of the internal pudendal artery, provide a wider and more elastic vagina, less prone to late stenosis ^(4, 10, 11, 12).

We have developed an island flap that takes advantage of the original flaps resulting from the incision of the labia majora and the perineum, with the intention of enlarging the vaginal introitus and reducing the tension on the muco-cutaneous anastomosis (perineum and vagina). This flap is supplied by the superficial perineal branches of the internal pudendal artery⁽¹³⁾.

The purpose of this paper is to describe this modified perineal island flaps and report the early results of its use in eleven girls that underwent feminizing genitoplasty

PATIENTS AND METHODS

From January 1994 to January 2002, 43 girls with congenital adrenal hyperplasia underwent feminizing genitoplasty at the Division of Pediatric Surgery. The eleven girls included in this report were those with genital ambiguity graded as Prader III to V, and an elongated urogenital sinus. They underwent a one-stage feminizing genitoplasty using one of the current procedures and this modified labioscrotal flap for the neo-introitus. Follow up of these patients was done by members of the Pediatric Endocrinology Unit at the Outpatient Clinic, University Hospital, UNICAMP. Genetic investigation yielded at least one mutant allele of the CYP21B gene in ten of the eleven patients^(14, 15).

Eighty-one percent of the girls were caucasoid and the mean age at the time of surgery was 29 months (range 10-73 months); genital ambiguity was classified as Prader III in 4 children (36%), Prader IV in 6 (54%) and Prader V in one (9%). The salt-wasting variant was found in 90.9% and urinary tract infection had been confirmed before surgery in 81.8% of the girls.

All girls were on hormonal replacement therapy with glucocorticoids and in the case of the salt-wasters it was associated with 9- α -fludrocortisone. All of them presented adequate growth patterns and most of them had achieved normal levels of androstenedione, testosterone and plasmatic renin activity.

Every patient underwent initial panendoscopic examination of the genitourinary tract in order to identify the vaginal opening and its relationship to the urinary sphincter. In all patients the surgical procedure was initiated by reduction clitoroplasty⁽¹⁶⁾. In the four patients in whom a very proximally opening vagina was found, the operation included meticulous separation of the fistula from the urethra before the definitive vaginal pull-through⁽⁵⁾ could be performed. In the remaining seven patients, who were also severely masculinized but displayed a more distal

implantation of the vagina in the urogenital sinus, only an “inverted U flap”⁽²⁾ was necessary. Labioscrotal island flaps, as described below, were used to enlarge the vaginal introitus in all procedures. Two triangular labioscrotal island flaps based on the posterior labial artery have been developed using the labioscrotal skin that resulted from the initial perineal incisions. It is to be noted that this “excess skin” was usually discarded in previous operations ⁽¹⁷⁾. This flap receives the blood supply from a branch of the perineal superficial artery, which in turns originates from the internal pudendal artery as shown in figure 1 ⁽¹³⁾.

Figure 1- Schematic diagram with A- demarcation of the labioscrotal flaps; B- The completely dissected flaps with the superficial perineal artery; C- Final aspect with clitoroplasty and inward rotation of anterior, labioscrotal island flaps and Fortunoff flap.

The labioscrotal island flaps, developed from the skin of the labia majora, were displaced medially to join the vaginal neo-introitus. Two lateral incisions were made inside the vagina so that the flaps could be advanced, producing a interruption in the vaginal circular suture. After suturing the flaps to the vagina, the skin of the labia majora was advanced inferiorly until it reached the base of the inverted “U” flap (Figure 2).

A bladder catheter was kept in place for three days in the postoperative period and a vaginal stent was used for seven days. After discharge from hospital, weekly outpatient visits were scheduled and included gentle vaginal calibration during the first month.

Figure 2- A- Line drawings of operative procedure, B- Complete dissection of flaps and C- Immediate postoperative appearance

The cosmetic results were analyzed according to the established protocol, using clinical examination and photographic analysis of postoperative clitoral morphology, labia minora, labia majora, urethra and the vaginal introitus. Because of the potential need for general anesthesia, no attempt of more invasive vaginal calibration or endoscopy was done at this time.

RESULTS

Postoperative follow-up period ranged from 6 months to 8 years (mean 4.2 years). There were no endocrine complications resulting from the surgical procedure. There was one instance of a minor dehiscence of the suture of the labia majora that resolved spontaneously. Later, this patient developed a stenosis of the urethral meatus that was treated by meatotomy.

The anatomical results of the clitoroplasty were deemed satisfactory; there were no cases of necrosis of the glans and the clitoris was positioned within the labia with the thigh in an adducted position in all but one child. Analysis of sequential photographs of this case revealed that the clitoris had grown again, probably due to the incorrect use of corticosteroids.

The labia minora looked adequate in ten girls (90.9%). Main maternal complaints were related to the labia majora remaining corrugated and with excess skin in three girls (27%). In ten girls, (90.9%) it was possible to visualize the urethral meatus. None of them presented urinary incontinence.

Permeability of the vaginal introitus could be assessed in all cases by simple visualization. There was total flap integration to the surrounding skin without any evidence of necrosis (Figure 3).

Figure 3- Photographic representation of the genitalia –preoperative and late postoperative (8 years after) revealing flap integration with the vaginal introitus (Prader V- Salt-waster).

None of the girls developed urinary infection after surgery during a mean follow-up period of 4.2 years.

DISCUSSION

Techniques for vaginal reconstruction in CAH cases have progressed considerably after the publications of HENDREN & CRAWFORD in 1969 ⁽⁵⁾, that defined the concepts of high and low vagina and established the importance of preserving the external urinary sphincter in order to prevent postoperative urinary incontinence.

Perineal flaps, supplied by the branches of the internal pudendal artery⁽¹¹⁾, were initially used to correct vaginal atresia and complex genital fistulas⁽¹²⁾. Other authors^(4, 18) proposed their utilization for correcting urogenital sinus with a high implanted vaginal fistula, with encouraging results.

The labioscrotal island flaps proposed in the present report can be easily developed from the flaps that remain after the liberation of the labia majora. Some authors propose that the scrotalized labial skin should be excised in order to improve the cosmetic appearance of feminizing genitoplasty⁽¹⁷⁾. We believe that, instead of being rejected, this skin can be used to enlarge the vaginal introitus, avoiding the need to harvest skin from adjacent areas and thus reducing the number of resulting scars. It is important to point out that this technique seeks only to enlarge the introitus and should only be used when undesired suture tension at the level of the introitoplasty is expected.

Obviously, there is no need to use any flaps in cases where a distally implanted vagina is present and a simple “U” flap is enough to open the urogenital sinus. The present technique should be only performed together with the more complex techniques of genital reconstruction when either a intermediate urogenital sinus or a high implanted vagina is present.

Late vaginal stenosis is the most commonly reported complication occurring in up to 78% of the cases (19). In the present report, early postoperative vaginal calibration was initiated in all children, in an effort to prevent late stenosis.

Postoperative evaluation of vaginal stenosis may be a difficult issue. Due to their invasive nature, cystoscopy or vaginal calibration are difficult to perform periodically in every operated girl, not only because of family resistance but also due to ethical issues. As a functional vagina will only be needed later in life, it has become the usual practice in our division to perform these investigations at the onset of puberty.

According to some authors, should stenosis occur, vaginal re-operation can be postponed until puberty, to take advantage of the hormonal stimulus that occurs during this phase and also in order to minimize the psychological effects of multiple

procedures (19). Additionally, it appears that late progressive vaginal dilation with an acrylic mold initiated at the onset of sexual activity may result in vaginal elongation and consequently satisfactory sexual activity (20).

On the other hand, assessment of the cosmetic results is probably more important for family satisfaction at this stage, and also for the surgeon's critical analysis of surgical results ⁽²¹⁾. It is believed that the main goal of performing feminizing genitoplasty at an early age is to create a normal looking external genitalia that will allow the child to grow up with the least possible problems of self image. Accordingly, the sole identification of a vaginal opening in the vulva was considered, at this moment, to be a satisfactory result.

One of the major cosmetic concerns is the late development of hair in the neo-introitus, which is a commonly reported complication when perineal flaps are used. Although, some authors relate that this problem can be eliminated with preoperative epilation ⁽²²⁾, it is our opinion that this issue should be dealt with in the appropriate time.

The fact that no child developed postoperative urinary infections is probably due to the separation of fistula from vagina, ceasing the backwash of urine from the proximal fistula to the vagina. This data also seems to indicate that an early-performed neo-introitus, even if partially stenotic, can be beneficial to the child, by preventing recurrent urinary infections.

CONCLUSION

The data here present indicates that these labioscrotal island flaps can be used safely and effectively as an adjuvant to complex feminizing genitoplasty providing adequate introitus enlargement. They developed excellent integration to the surrounding tissues in the recipient area, leaving very little scarring in the donor area. These flaps use perineal skin that is usually excised in the majority of reported feminizing genitoplasties, and avoid the use of skin from adjacent areas, thus reducing the number of resulting scars.

Post puberty evaluation of these girls should be performed in order to evaluate the late results of this technique, including development of hair and vaginal stenosis.

REFERENCES:

1. Miller, W.L., Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 20: 721-49, 1991
2. Fortunoff, S., Lattimer, J.K. and Edson, M.: Vaginoplasty technique for female pseudohermaphrodites. *Surg Gynec & Obst.*, 118: 545, 1964.
3. Spence, J.M., Allen, T.D. Genital reconstruction in the female with the adrenogenital syndrome. *Br J Urol*, 45:126-130, 1973.
4. Dumanian GA, Donahoe PK. Bilateral rotated buttock flaps for vaginal atresia in severely masculinized females with adrenogenital syndrome. *Plast Reconstr Surg.* Sep;90(3):487-91, 1992.
5. Hendren WH, Crawford JD. Adrenogenital syndrome: the anatomy of the anomaly and its repair. Some new concepts. *J Pediatr Surg.* Feb; 4(1): 49-58, 1969.
6. Gonzalez R, Fernandes ET. Single-stage feminization genitoplasty. *J Urol.* Apr;143(4):776-8, 1990.
7. Donahoe PK, Gustafson ML. Early one-stage surgical reconstruction of the extremely high vagina in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Surg.* Feb;29(2):352-8, 1994.
8. Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Mar; 30(1): 137-54, 2001.
9. Pellerin D, Nihoul-Fekete C, Lortat-Jacob S. Surgery of sexual ambiguity: experience of 298 cases. *Bull Acad Natl Med*, May 173 (5): 555-62, 1989
10. Newman K, Randolph J, Anderson K. The surgical management of infants and children with ambiguous genitalia. Lessons learned from 25 years. *Ann Surg.* Jun;215(6):644-53, 1992.
11. Wee, J.T.K., Joseph, V.T. A new technique of vaginal reconstruction using neurovascular pudendal-thigh flap: A preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 83:703-709, 1989.

12. Monstrey, S., Blondeel, P., Van Landuit, K. et al. The versatility of the pudendal fasciocutaneous flap used as an island flap. *Plast Reconstr Surg* 107: 719, 2001.
13. Giraldo F, Mora MJ, Solano A, Abehsera M, Ferron M, Smith JM. Anatomic study of the superficial perineal neurovascular pedicle: implications in vulvoperineal flap design. *Plast Reconstr Surg*. Jan;99(1):100-8, 1997.
14. Araújo, M; Sanches, MP; Suzuki, LA; Guerra Jr, G; Farah, SB & Mello, MP. Molecular analysis of CYP-21 and C4 genes in Brazilian families with the classical forms of the steroid 21-hydroxylase deficiency. *Braz J Med Biol Res*. Jan; 29 (1): 1-13, 1996.
15. Paulino, LC; Araujo, M; Guerra, G; Marini, SHVL; De Mello, MP. Mutation distribution and CYP21/C4 locus variability in Brazilian families with classical form of the 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 88: 275-83, 1999.
16. Kogan SJ, Smey P, Levitt SB. Subtunical total reduction clitoroplasty: a safe modification of existing techniques. *J Urol*. Oct;130(4):746-8, 1983.
17. Roberts JP, Hutson JM. Reduction of scrotalized skin improves the cosmetic appearance of feminizing genitoplasty. *Pediatr Surg Int*. Feb; 12(2-3): 228-9, 1997.
18. Joseph, VT. Pudendal-Thigh flap vaginoplasty in the reconstruction of genital anomalies *J Pediatr Surg*. Jan 32(1): 62-65, 1997.
19. Bailez MM, Gearhart JP, Migeon C, Rock J. Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt-wasting adrenal hyperplasia. *J Urol*. Aug;148(2 Pt 2):680-2; discussion 683-4, 1992.
20. Costa EM, Mendonca BB, Inacio M, Arnhold IJ, Silva FA, Lodovici O. Management of ambiguous genitalia in pseudohermaphrodites: new perspectives on vaginal dilation. *Fertil Steril*. Feb; 67(2): 229-32, 1997.
21. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminizing surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet*. Jul14; 358(9276): 124-5, 2001.

22. Karacaoglan N . Hair growth in the vagina after reconstruction with pudendal thigh flaps in congenital vaginal agenesis. Plast Reconstr surg. Nov; 100(6): 1618, 1997.