

**Artigo de Revisão**

**Título:** Síndrome de Insensibilidade aos Androgénios

**Autor:** Daniela Filipa Soares Santos

**Data de Nascimento:** 5 de março de 1990

**Naturalidade:** Coimbra

**Afiliação:** Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Email:** danielafssantos@gmail.com

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMO .....	5
ABSTRACT .....	7
1. INTRODUÇÃO .....	9
2. METODOLOGIA .....	10
3. DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA REPRODUTOR.....	11
3.1. Gónadas e células germinativas .....	11
3.2. Ductos genitais e genitais externos .....	14
3.3. Desenvolvimento psicosexual .....	17
4. ANOMALIAS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL .....	19
5. SÍNDROME DE INSENSIBILIDADE AOS ANDROGÉNIOS .....	20
5.1. Epidemiologia .....	21
5.2. Recetor dos androgénios – características, hereditariedade e mutações.....	21
5.3. Clínica.....	29
5.4. Perfil hormonal .....	33
5.5. Diagnóstico diferencial .....	35
6. INVESTIGAÇÃO E ORIENTAÇÃO CLÍNICA .....	36
6.1. Diagnóstico .....	38
6.2. Tratamento .....	46
7. CONCLUSÃO .....	60
8. AGRADECIMENTOS.....	63
9. BIBLIOGRAFIA.....	64
ANEXOS.....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>ADS</b>	Alterações da Diferenciação Sexual
<b>ARA70</b>	<i>Androgen receptor associated coregulator 70</i>
<b>ARN</b>	Ácido Ribonucleico
<b>CYP26B1</b>	Citocromo P450, família 26, subfamília B, polipeptídeo 1
<b>DHT</b>	Dihidrotestosterona
<b>ESE</b>	Escala de Masculinização Externa
<b>FISH</b>	<i>Fluorescence in situ Hybridization</i>
<b>FSH</b>	Hormona de Estimulação Folicular
<b>HAM</b>	Hormona Anti-Mulleriana
<b>hCG</b>	Gonadotrofina Coriónica Humana
<b>HSP</b>	<i>Heat shock protein</i>
<b>INSL3</b>	<i>Insulina-like 3</i>
<b>LH</b>	Hormona Luteinizante
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>RA</b>	Recetor dos Androgénios
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>RSPO1</b>	<i>R-spondin-1</i>
<b>SF1</b>	<i>Steroidogenic Factor-1</i>
<b>SHBG</b>	Globulina de Ligação das Hormonas Sexuais
<b>SIA</b>	Síndrome de Insensibilidade aos Androgénios
<b>SIAC</b>	Síndrome de Insensibilidade Androgénica Completa
<b>SIAP</b>	Síndrome de Insensibilidade Androgénica Parcial
<b>SRY</b>	<i>Sex determining region Y</i>

**TSH**          Hormona Estimuladora da Tiróide

**T4**            Tiroxina

**WT1**         *Wilms tumor-1*

## RESUMO

A síndrome de insensibilidade aos androgénios é a uma patologia com hereditariedade ligada ao X que afeta indivíduos com cariótipo 46,XY. Trata-se da anomalia da diferenciação sexual mais frequente em indivíduos 46,XY e é causada por uma mutação no gene do recetor dos androgénios. Recorrendo a uma pesquisa atualizada da literatura, elaborou-se a seguinte revisão bibliográfica que procurou reunir o estado atual do conhecimento sobre a síndrome.

A síndrome de insensibilidade aos androgénios manifesta-se sob uma forma completa, parcial ou mínima de acordo com a alteração funcional do recetor e o grau de resistência hormonal. Os sintomas podem ir desde indivíduos com fenótipo feminino, amenorreia primária e ausência de pêlos até indivíduos com fenótipo masculino e alterações da espermatogénese, passando por diferentes graus de ambiguidade.

O diagnóstico tem em conta as características clínicas, perfil hormonal e identificação da mutação no gene do recetor. O acompanhamento destes indivíduos deve ser feito por uma equipa multidisciplinar experiente. O tratamento baseia-se na escolha do sexo, cirurgia do trato urogenital com planeamento de gonadectomia por risco aumentado de tumores, terapêutica hormonal de substituição e apoio psicológico.

Apesar das diretrizes atualmente definidas, é evidente a falta de dados em grandes amostras populacionais que as suportem, existindo questões importantes que continuam por esclarecer. A precocidade do diagnóstico e terapêutica é entendida como a abordagem mais adequada, de modo a diminuir o impacto psicológico/psiquiátrico, bem como integrar os indivíduos numa sociedade cuja definição dicotómica de género é fundamental. O prognóstico é geralmente bom, no entanto casos de insatisfação surgem, particularmente na insensibilidade parcial, levando ao desenvolvimento de novas ideias,

de que é exemplo a opção legal de escolha por um sexo indefinido, que poderão pôr em causa as diretrizes seguidas.

**Palavras-Chave:** insensibilidade aos androgénios; anomalias da diferenciação sexual; ambiguidade sexual

## ABSTRACT

Androgen insensitivity syndrome is an X-linked disease that affects 46,XY individuals caused by a mutation of the androgen receptor gene. Is the most common disorder of sexual differentiation in 46,XY. This review brings together the current state of knowledge about the syndrome and was based on an updated survey of the literature.

Androgen insensitivity syndrome has a complete, partial or minimal form according to androgen receptor functional change and degree of hormone resistance. Symptoms range from phenotypically normal women with primary amenorrhea to phenotypically normal males with impaired spermatogenesis. There are yet various forms of ambiguous genitalia.

Diagnosis is based on clinical, hormonal changes and identification of a gene receptor mutation. A multidisciplinary team follows affected individuals. The management depends of reinforcement sexual identity, urogenital tract surgery with gonadectomy planning, hormonal replacement therapy and psicological support.

Although actual guidelines, there are a lack of data with large groups to support them. The early diagnosis and treatment is seen as the most appropriate approach in order to decrease the psychological / psychiatric impact and integrate individuals in a society whose dichotomous definition of gender is critical. Prognosis is good. However cases of dissatisfaction arise in partial insensitivity, leading to development of new ideas, such as the legal option for an indefinite sex that may require a revision of the management currently seen as the more advantageous.

**Key words:** androgen insensitivity syndrome; disorder of sexual development; sexual ambiguity.

*“According to Greek mythology, the prophet Tiresias was transformed into a woman by the goddess Hera, married and had children, only to regain his masculinity 7 years later. Medical science is still greatly inferior to the powers of the Olympian gods: the management of intersex disorders remains one of the most difficult challenges a physician can face.”*

Catherine Dacou-Voutetakis



## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento sexual resulta de uma interação complexa entre os genes do indivíduo e o ambiente que o rodeia. Entende-se por determinação sexual o processo no qual as gónadas bipotenciais se diferenciam, originando testículos ou ovários. [1] A determinação sexual, que depende do sexo cromossómico do embrião, estabelece-se à custa de eventos moleculares que interferem diretamente no desenvolvimento das células germinativas, na sua migração para a crista urogenital e na formação de testículos, na presença de um cromossoma Y (46, XY), ou de ovários, na ausência de cromossoma Y e existência de um segundo X (46,XX). Assim, a determinação sexual precede a diferenciação sexual, que se entende como a resposta específica dos tecidos às hormonas produzidas pelas gónadas diferenciadas. [2]

Classicamente, a determinação e diferenciação sexual pode ser dividida em: sexo cromossómico (presença de um cromossoma X ou Y), sexo gonadal (existência de testículos ou ovários) e sexo fenotípico (presença de genitais internos e externos masculinos ou femininos). Estas características definem o sexo biológico de um indivíduo. O desenvolvimento psicosexual trata-se de um resultado imprevisível de vários fatores biológicos e influências ambientais e sociais. [1]

As alterações ou anomalias da diferenciação sexual, por definição, surgem quando o desenvolvimento assume uma via diferente da típica masculina ou feminina. Trata-se de um grupo de entidades clínicas raras que requerem um acompanhamento médico multidisciplinar especializado. Estas podem associar-se a diferentes cariótipos e, apesar da sua frequência variar de acordo com a literatura, a Síndrome de Insensibilidade aos Androgénios é a alteração do desenvolvimento sexual mais frequente em indivíduos 46,XY. [3]

A ação dos androgénios (testosterona e dihidrotestosterona) é mediada pela ligação ao respetivo recetor e é essencial para o desenvolvimento sexual masculino e feminino. [3] A síndrome, resultando de um defeito no recetor dos androgénios, traduz-se por insensibilidade ou resistência a estas hormonas com alterações fenotípicas do desenvolvimento sexual, nomeadamente ambiguidade sexual.

Atualmente continua a existir controvérsia relativamente às diretrizes para o diagnóstico e tratamento de indivíduos com alterações da diferenciação sexual. A elaboração de diretrizes de orientação para este tipo de condições tem sido dificultada pelo reduzido número de indivíduos afetados e inexistência de resultados a longo prazo do acompanhamento em grupos com número significativo de doentes.

A Síndrome de Insensibilidade aos Androgénios é uma das alterações da diferenciação sexual mais frequentes e trata-se de um grupo de patologias que lida com um dos problemas mais difíceis da prática médica, a escolha do sexo em situações de ambiguidade, justificando a escolha do tema.

Este trabalho recorre a uma revisão da literatura recente relativamente ao tema, a fim de enquadrar a síndrome de insensibilidade aos androgénios nas alterações da diferenciação sexual, sistematizar a sua origem, clínica, diagnóstico e tratamento, focando as questões-chave com as quais profissionais de saúde, indivíduos afetados e suas famílias são confrontados.

## **2. METODOLOGIA**

O presente artigo de revisão da literatura publicada baseia-se numa pesquisa atualizada realizada na base de dados da Medline/Pubmed (<http://www.pubmed.gov>) e revistas de renome como: Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, The New England Journal of Medicine, Pediatrics, The Lancet, entre outras. Foram ainda

consultados os livros de referência Williams Textbook of Endocrinology e Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, bem como diretrizes atuais sobre o tema e outras fontes bibliográficas citadas em secção apropriada.

### **3. DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA REPRODUTOR**

A avaliação, diagnóstico e acompanhamento das alterações do desenvolvimento sexual requer o conhecimento da genética e embriologia do sistema urogenital e do mecanismo de síntese e ação hormonal normal. [1]

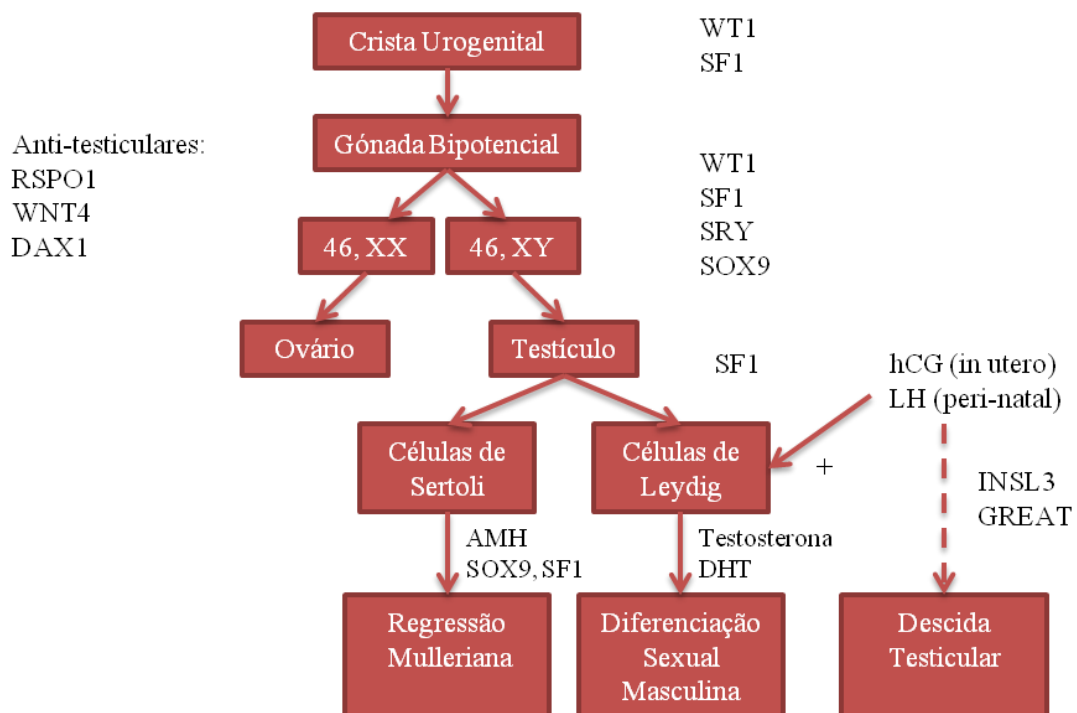
O desenvolvimento do sistema reprodutor inicia-se entre a 4ª e 5ª semana de gestação e considera-se completo com a maturação dos caracteres sexuais secundários e fertilidade, isto é, com a produção de gâmetas viáveis, após a puberdade. [1]

#### **3.1. Gónadas e células germinativas**

As gónadas primitivas resultam da condensação da região medioventral da crista urogenital (Figura 1), com origem na mesoderme intermediária e localizada na parede posterior da cavidade abdominal, aproximadamente 4 a 5 semanas após a conceção. [1] As gónadas mantêm-se indiferenciadas até aos 42 dias de gestação e possuem células germinativas, células de suporte e células esteroidogénicas. [4] Desde os primeiros meses de gestação, as células germinativas primordiais realizam divisões mitóticas sucessivas, sendo diferente o padrão de proliferação masculino e feminino. [1,2]

Aproximadamente 6 semanas após a conceção as gónadas iniciam a diferenciação em testículos. [4] O desenvolvimento dos testículos inicia-se pela expressão do gene SRY nas células de suporte, destinadas a formar as células de Sertoli. [1,5] O gene codifica uma proteína que se liga ao ADN e permite a transcrição do gene SOX9. [4] Mutações ou deleções no gene SRY conduzem a disgenesia gonadal, enquanto a sua translocação ou expressão transgénica é suficiente para induzir o

desenvolvimento de testículos em humanos e ratos XX. Por outro lado, o gene SOX9, expressado inicialmente nos cordões sexuais e posteriormente nas células de Sertoli, parece ser por si só um fator determinante para o desenvolvimento testicular. [1] Na gónada feminina, a expressão do SOX9 encontra-se suprimida. [5] Existem outros fatores necessários para o normal crescimento das gónadas masculinas, expressados exclusivamente nos testículos em desenvolvimento ou noutros tecidos. [1] Nomeadamente, WT1 que atua precocemente, regulando a expressão de outros genes, como o SF1, DAX1 e AMH. [5] O SF1 trata-se de um recetor nuclear que participa na regulação da transcrição de vários genes, envolvidos no desenvolvimento gonadal, desenvolvimento adrenal, síntese de esteróides e reprodução. Tem um papel fundamental na formação de todas as glândulas secretoras de esteróides (glândulas suprarrenais, testículos e ovários) e é necessário para a síntese de testosterona nas células de Leydig e regulação do gene da hormona anti-mulleriana nas células de Sertoli. [4]



**Figura 1:** Principais eventos envolvidos na determinação e diferenciação sexual - Adaptado de Achermann JC, Hughes IA. Disorders of Sex Development. In Melmed S,

Polonsky KS, Larsen RP, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.868-934.

Nas gónadas em desenvolvimento, as células de suporte diferenciam-se em células pré-Sertoli que se organizam e rodeiam as células germinativas. As células de Leydig formam-se, aproximadamente aos 60 dias, a partir das células esteroidogénicas. [4] As células germinativas XY param de se multiplicar e mantêm-se na fase quiescente (G0) do ciclo celular, iniciando a divisão meiótica apenas durante a espermatogénese na puberdade. [2] O desenvolvimento testicular pode ocorrer mesmo na ausência desta população de células germinativas. [1]

As células germinativas XX sofrem mitose desde os primeiros meses de gestação. [1] Entre os 77 e 84 dias (8 a 32 semanas), um número significativo entra na prófase meiótica, caracterizando a transição de oogónias para oócitos, que marca o início da diferenciação ovariana. [4] Os oócitos não completam a meiose, mantendo-se em prófase 1. [2] A meiose nas oogónias inicia-se por ação do ácido retinóico, que ativa genes envolvidos no processo de divisão celular. No sexo masculino, os testículos produzem elevados níveis de CYP26B1, uma enzima que degrada o ácido retinóico prevenindo a meiose das células germinativas masculinas. Uma vez formado o ovário, a expressão de genes adicionais é necessária para o desenvolvimento folicular, como por exemplo do recetor da FSH. A esteroidogénese inicia-se após o desenvolvimento dos folículos que contêm, rodeando o oócito, as células da granulosa, formadas a partir das células de suporte, e as células da teca, resultantes das células esteroidogénicas. [5] Às 16 semanas de gestação, existem mais de 6 milhões de oogónias e oócitos em prófase, no ovário em desenvolvimento. Cerca de 80% das oogónias sofrem apoptose e apenas 1 milhão de células germinativas estão presentes no ovário no momento do nascimento.

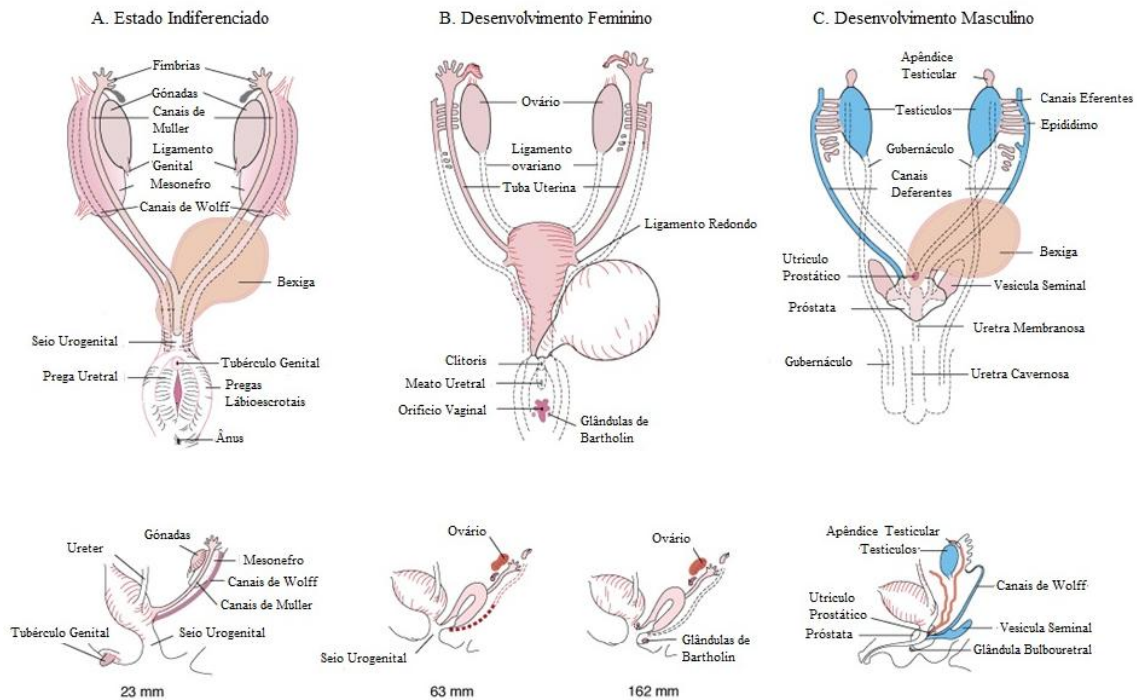
[1] A partir da puberdade a maturação dos folículos primordiais é estimulada e a divisão meiótica continua em resposta a ovulação. [1,2]

Atualmente sabe-se que a presença de células germinativas primordiais é necessária para manter a integridade das gónadas femininas e que o desenvolvimento ovariano é um processo ativo que requer a expressão de genes específicos e a presença de fatores que previnem ativamente o desenvolvimento testicular. Alguns estudos revelaram muitos dos genes implicados no desenvolvimento ovariano e folicular no rato. Sabe-se ainda que alguns são ativados depois do momento em que ocorre a determinação testicular no sexo masculino. Encontra-se ainda por esclarecer se estes genes determinam que as gónadas indiferenciadas originem ovários ou se apenas mantêm o seu desenvolvimento que se inicia devido a ausência de genes que determinam a formação de testículos. [1]

### **3.2. Ductos genitais e genitais externos**

As gónadas em desenvolvimento produzem peptídeos e hormonas esteróides que medeiam a diferenciação sexual, levando ao sexo fenotípico visto ao nascimento. [1] Esta diferenciação ocorre após a 8<sup>a</sup>/9<sup>a</sup> semana de vida fetal, momento até ao qual os genitais externos são idênticos e têm a capacidade de diferenciação em cada um dos sexos. Inicialmente, o feto contém os canais de Muller que, persistindo, originam as trompas de Falópio, o corpo e colo do útero e o terço superior da vagina e os canais de Wolff que têm o potencial de diferenciação em epidídimos, canais deferentes, vesículas seminais e canais ejaculatórios. [4] O seio urogenital origina a próstata e uretra prostática, no homem, e, na mulher, a uretra e porção inferior da vagina. [5] A morfogénese e posterior diferenciação prostática iniciam-se entre as 10 e 12 semanas de gestação, induzida pela ação dos androgénios. [6] O tubérculo genital leva à formação da glândula do pénis ou do clitóris, as pregas ou tumefações lábio-escrotais originam o

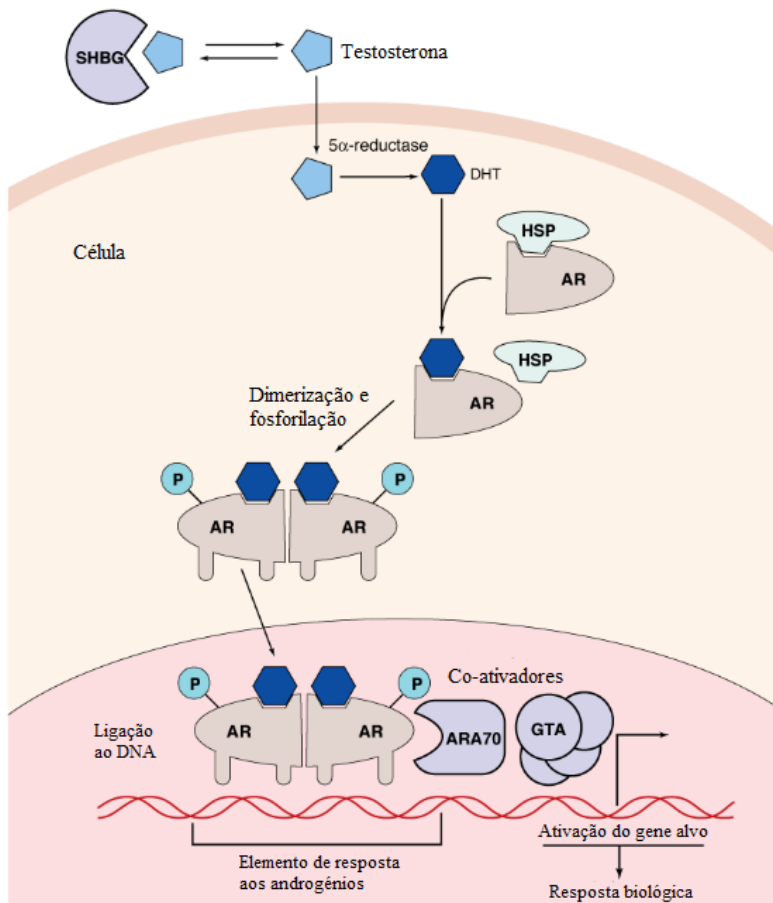
escroto, no sexo masculino, ou os grandes lábios, no sexo feminino, e as pregas uretrais ou urogenitais fundem-se para formar o corpo do pênis e a uretra peniana e esponjosa, no homem, ou os pequenos lábios, na mulher (Figura 2). [5]



**Figura 2:** Diferenciação embrionária dos ductos genitais femininos e masculinos a partir dos canais de Muller e canais de Wolff. Adaptado de Conte FA, Grumbach MM. Disorders of Sex Determination and Differentiation. In Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9ed.: The McGraw-Hill; 2011.

As células de Sertoli são fundamentais para a sobrevivência das células germinativas e produzem importantes peptídeos, nomeadamente a hormona anti-mulleriana. A secreção da HAM tem início aproximadamente à 7ª semana de gestação sob regulação de fatores de transcrição, tais como o SOX9, WT1, SF-1 e GATA4. [1] Entre as 8 e as 11 semanas, na presença de testículos funcionais, observa-se o início da regressão ipsilateral dos canais de Muller, sob a influência da ação local da HAM. [4,5]

As células de Leydig fetais iniciam a secreção de androgénios entre as 8 e 9 semanas. A esteroidogénese é estimulada pela hCG placentar durante os dois primeiros trimestres de gravidez e posteriormente pela ação da LH. [1] A diferenciação dos canais de Wolff é mediada pela secreção de testosterona pelos testículos. [4] Por outro lado, a dihidrotestosterona, sintetizada maioritariamente nos tecidos-alvo extratesticulares, através da ação local do enzima 5 $\alpha$ -reductase tipo II, induz a androgenização dos genitais externos e seio urogenital. A testosterona e DHT exercem os seus efeitos atuando no recetor de androgénios que funciona como um fator de transcrição, controlando a expressão génica (Figura 3). [1]



**Figura 3:** Representação do mecanismo de ação da testosterona nas células-alvo. A testosterona encontra-se em circulação associada à globulina de ligação das hormonas sexuais; dissocia-se para entrar nas células, onde é reduzida a DHT ou aromatizada a estradiol; DHT liga-se ao recetor dos androgénios no

citoplasma e ativa-o, libertando-se a HSP; o complexo do recetor ativado é translocado para o núcleo, ligando-se aos elementos específicos de resposta às hormonas do ADN; juntamente com co-ativadores (ex. ARA) inicia a transcrição, levando à síntese proteica



e consequentes efeitos androgénicos. Adaptado de Conte FA, Grumbach MM. Disorders of Sex Determination and Differentiation. In Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9ed.: The McGraw-Hill; 2011.

A descida dos testículos inicia-se às 8 semanas de gestação e está completa normalmente a meio do 3º trimestre, dividindo-se em duas fases, a transabdominal e a transinguinal. A primeira é mediada por fatores produzidos pelos testículos, tais como insulina-like 3, enquanto a fase transinguinal depende essencialmente da ação androgénica. [1]

Os ovários fetais não secretam esteroides sexuais ou HAM durante o período crítico de diferenciação dos ductos genitais e genitais externos. Deste modo, durante a diferenciação sexual feminina, os canais de Muller persistem. [4] A ausência de produção local de testosterona leva a regressão dos canais de Wolff. [1]

### **3.3. Desenvolvimento psicosssexual**

O desenvolvimento psicosssexual é normalmente dividido em três componentes: identidade de género, papel de género e orientação sexual. [7] A identidade de género consiste na identificação do eu como masculino ou feminino, o papel de género engloba os aspetos do comportamento nos quais os homens e as mulheres diferem em determinada cultura num determinado momento e a orientação diz respeito à escolha do parceiro sexual e interesses eróticos, incluindo comportamentos, fantasias e atrações. [4]

Nos últimos 50 anos, têm surgido várias teorias opostas relativas ao desenvolvimento psicosssexual, tendo-se debatido qual a contribuição relativa dos cromossomas, hormonas, estrutura cerebral e influências da família e sociedade. Esta é uma questão cujo conhecimento é escasso e os projetos de investigação são geralmente

realizados em modelos animais, facto que dificulta o esclarecimento de questões que apenas podem ser avaliadas em humanos. [1]

Pensa-se que a identidade de género (identificação do eu como masculino ou feminino) se estabeleça entre os 18 e 36 meses, possivelmente mais cedo. [1]

Atualmente sabe-se que a exposição pré-natal a androgénios influencia o comportamento dos indivíduos, nomeadamente tipo de brinquedos escolhidos na infância, interesse na maternidade e orientação sexual. [7] Os efeitos androgénicos podem ser mais pronunciados se a exposição ocorre num período crítico do desenvolvimento, dependendo, segundo estudos em murganhos, da aromatização dos androgénios a estrogénios, disponibilidade do recetor e ambiente social. [1]

Relativamente à influência individual dos cromossomas e seus genes, estudos sugerem e confirmam que estes têm o potencial para afetar o desenvolvimento psicosexual independentemente da ação das hormonas sexuais, influenciando diretamente a estrutura cerebral e o comportamento. [1,7] As mulheres com Síndrome da Insensibilidade aos Androgénios completa surgem como fator contra esta hipótese, uma vez que apesar do cariótipo 46, XY, o seu desenvolvimento psicosexual é feminino. [1]

Os casos de insatisfação com o género, particularmente em indivíduos com alteração da diferenciação sexual, são pouco compreendidos e a sua ocorrência é difícil de prever a partir do cariótipo, exposição pré-natal a androgénios, grau de virilização genital ou género inicialmente assumido. [1,7] Um crescente número de evidências tem indicado que a identidade de género tem maior plasticidade do que inicialmente se pensava. [4] Importa referir que a homossexualidade ou interesse em atividades tipicamente associadas ao sexo oposto não devem ser entendidas como uma incorreta escolha do sexo no indivíduo. [1]

#### 4. ANOMALIAS DA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

As anomalias da diferenciação sexual definem-se como condições congénitas nas quais o desenvolvimento do sexo cromossómico, gonadal ou anatómico é atípico. [7] Existem diferentes grupos de alterações e, dentro desses, várias patologias com características específicas.

A terminologia atualmente utilizada (Tabela 1) foi recentemente proposta por um grupo de especialistas e apresenta maior clareza, fundamental para a adequada compreensão das alterações em causa. Esta nova classificação tem como principal objetivo ser precisa, flexível e informativa. [7]

ANTES	PROPOSTA ATUAL
<b>Ambiguidade sexual</b>	<b>Anomalias da Diferenciação Sexual (ADS)</b>
Pseudohermafroditismo Masculino	ADS 46,XY
Pseudohermafroditismo Feminino	ADS 46,XX
Hermafroditismo Verdadeiro	ADS ovotesticular
Homem XX	ADS 46,XX testicular
Disgenesia gonádica XY	Disgenesia gonadal completa 46,XY

**Tabela 1:** Nova nomenclatura, adaptado de Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA and LWPES/ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. 2006.

A idade de apresentação das anomalias da diferenciação sexual depende do tipo de problema, podendo surgir desde o período neonatal até ao final da adolescência ou posteriormente. [8]

Nas alterações da diferenciação sexual em indivíduos 46,XY, identifica-se uma incompleta masculinização dos fetos, a qual pode resultar de: (1) deficiência na síntese

ou secreção de testosterona e/ou DHT fetal (deficiência de 17 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo III) ou conversão de testosterona em DHT (deficiência de 5 $\alpha$ -reductase tipo II); (2) diminuição ou alteração na atividade do recetor androgénico; (3) defeito na produção ou ação local da HAM. [4]

Este trabalho incide na anomalia da diferenciação sexual resultante da diminuição ou alteração da atividade do recetor dos androgénios.

## **5. SÍNDROME DE INSENSIBILIDADE AOS ANDROGÉNIOS**

A síndrome de insensibilidade aos androgénios é uma alteração da diferenciação sexual que surge em indivíduos 46,XY e que resulta de um defeito na ação dos androgénios. [1]

A ação dos androgénios, particularmente da testosterona e DHT, mediada pelo recetor androgénico, é essencial para o desenvolvimento sexual primário masculino antes do nascimento e para o normal desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários durante e após a puberdade. No sexo feminino, os androgénios também participam no desenvolvimento sexual na puberdade e na função sexual na vida adulta. [3]

Os esteróides sexuais regulam o crescimento do esqueleto e a maturação óssea em homens e mulheres. O recetor dos androgénios foi identificado em todas as camadas da placa de crescimento, em diferentes idades e sem grande variação de género. Os androgénios e estrogénios são responsáveis pelo dimorfismo entre homens e mulheres, sendo os estrogénios particularmente importantes para o pico de crescimento pubertário e fusão epifisária. Assim, as características ósseas dependem da produção adequada de hormonas esteróides e da resposta periférica à sua ação. [9]

O recetor dos androgénios é intracelular e funciona como um fator de transcrição nuclear ao qual se ligam várias moléculas esteróides e, desta forma, ativam a transcrição

de genes específicos em tecidos-alvo (Figura 3). [6] A síndrome de insensibilidade aos androgénios resulta da disfuncionalidade do recetor devido a mutações no gene que o codifica. [10] Assim, ocorre uma resistência à ação dos androgénios num indivíduo 46, XY com testículos aparentemente normais e produtores de níveis adequados de testosterona. [1]

As várias mutações no gene do recetor descritas condicionam diferentes graus de resistência aos androgénios, que se manifestam clinicamente de forma distinta. Assim, é possível classificar a síndrome de insensibilidade aos androgénios em completa, parcial ou mínima de acordo com a severidade do grau de resistência. [1]

### **5.1. Epidemiologia**

Evidências revelam que 1 em cada 300 recém-nascidos têm alguma anomalia genital, enquanto a ambiguidade dos genitais externos tem uma prevalência de 1 para 5000 nascimentos. [1] Estima-se que a Síndrome de Insensibilidade aos Androgénios surja em 1:20.000 até 1:64.000 nascimentos de rapazes. [3,11]

A síndrome de insensibilidade completa aos androgénios tem uma incidência de aproximadamente 1 em 20.000. [10] A prevalência da forma completa é de aproximadamente 1:90.000. [12]

A incidência e prevalência das formas parciais são ainda desconhecidas, devido à variabilidade da expressão clínica e existência de formas atípicas. [13]

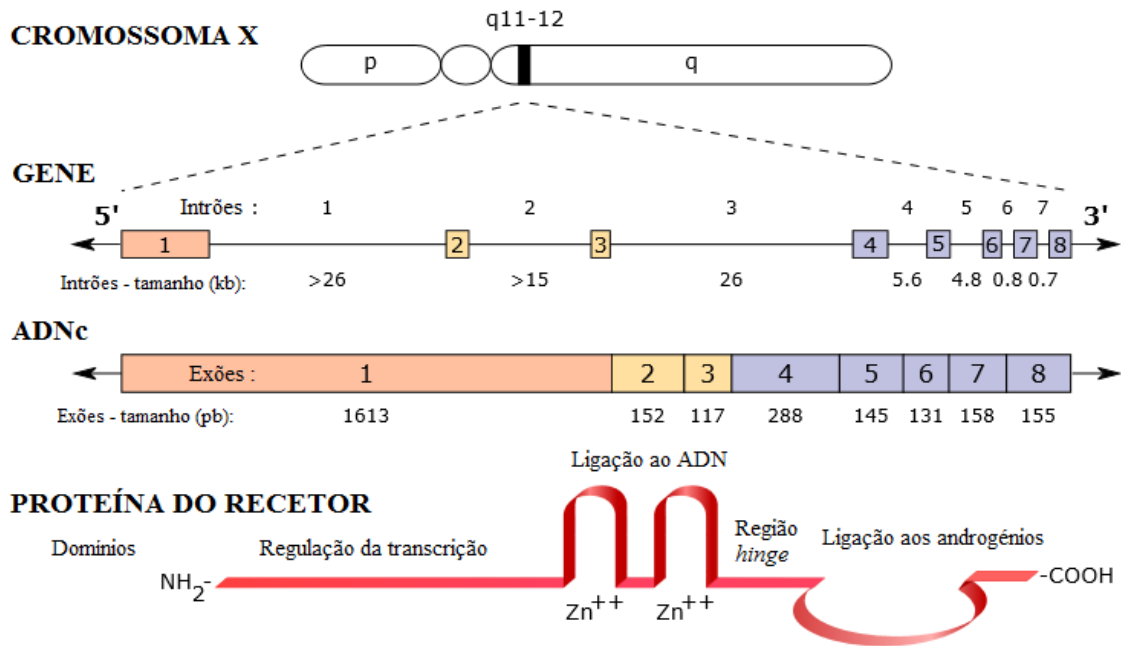
### **5.2. Recetor dos androgénios – características, hereditariedade e mutações**

- **Estrutura do gene e ação do recetor dos androgénios**

Cerca de 95% da testosterona e DHT em circulação encontram-se ligadas a proteínas, como a albumina e globulina de ligação das hormonas sexuais que limitam a

sua biodisponibilidade. Existem recetores de membrana para as SHBG em algumas células respondedoras aos androgénios. [13]

O RA é um de quatro recetores de uma subfamília de recetores nucleares que, em resposta a ação hormonal, ativam a transcrição de determinados genes. Esta família inclui os recetores dos glucocorticoides, mineralocorticoides, da progesterona e dos androgénios. [1] Os recetores caracterizam-se por possuírem uma região C-terminal à qual se liga a hormona, um domínio de ligação ao ADN e uma região N-terminal (Figura 4). [10] O gene que codifica o RA localiza-se no braço longo do cromossoma X entre as regiões Xq11-12. [1,6] O gene do RA é composto por 8 exões que codificam a proteína, formada por quatro domínios diferentes. O exão 1 codifica o terminal amina responsável pela ativação da transcrição e que possui uma extensão correspondente a mais de metade da proteína. [6,13] Uma das suas características é a presença de repetições de 9 a 36 resíduos de glutamina e de 10 a 27 resíduos de glicina. [6] A importância destas repetições ainda não está completamente esclarecida e a sua expansão parece não afetar a afinidade da ligação aos androgénios, mas modula a atividade do RA. [13] Concluiu-se que *in vitro* o comprimento das cadeias de repetição está inversamente relacionado com a atividade transcricional do recetor. Por outro lado, sabe-se que uma longa cadeia de repetição de glutaminas reduz a ativação do RA, enquanto a repetição de resíduos de glicinas associa-se a um aumento da atividade do recetor. [6] Os exões 2 e 3 têm a informação para a síntese do domínio de ligação ao ADN que contém dois íões zinco e interagem com sequências específicas do ADN denominadas elementos de resposta hormonal. Na região 5' do exão 4 encontra-se codificada a região *hinge* necessária para a translocação do complexo androgénio-recetor do citoplasma para o seu local de ação nuclear. [6,13] Os exões 5 a 8 codificam o terminal carboxilo que constitui o domínio de ligação aos androgénios. [4,6]



**Figura 4:** Localização e estrutura do recetor dos androgénios humano. O gene do recetor localiza-se no braço longo do cromossoma X. O gene é constituído por oito exões, separados por intrões de diferentes tamanhos. Adaptado de Quigley C, Bellis AD, Marschke K, El-Awady M, Wilson E, French. F. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995;16:271–321.

A fração livre dos androgénios atravessa por difusão a membrana celular das células-alvo e liga-se ao RA, induzindo alterações conformacionais que permitem a sua interação com proteínas celulares e início dos seus efeitos biológicos. Após a formação do complexo hormona-recetor, o recetor interage diretamente com os genes-alvo para regular a transcrição dos mesmos. A falha na ativação destes genes pelo recetor condiciona a resistência hormonal. [13]

Com a sequenciação do gene do recetor androgénico foi possível identificar defeitos moleculares que condicionam as alterações funcionais identificadas. Estas mutações levam a que a ligação ao recetor não ocorra, seja qualitativamente anormal ou que a taxa de ligações qualitativamente normais diminua. [10] Quer a ligação do recetor

aos androgénios como a ligação do recetor ao ADN poderá estar afetada. [13] Assim, a resposta aos androgénios pelas células diminui ou deixa mesmo de ocorrer. Dependendo do nível de insensibilidade, as características sexuais da pessoa afetada podem variar, desde predominantemente femininas a maioritariamente masculinas. [11] A variabilidade da feminização nas diferentes síndromes depende da severidade da resistência aos androgénios e não da quantidade de estrogénios produzidos. [10]

- **Padrão de hereditariedade**

Trata-se de uma doença hereditária com padrão recessivo ligado ao X. Devido à hemizigotia do gene no indivíduo 46,XY, qualquer mutação afeta diretamente o desenvolvimento sexual masculino, enquanto a heterozigotia na mulher (46,XX) não tem tradução fenotípica e esta é apenas portadora, podendo transmitir a mutação à descendência. [6] Aproximadamente dois terços de todos os casos de SIA são transmitidos por mães portadoras, os restantes resultam de mutações de novo que surgem nos gâmetas ou durante o desenvolvimento embrionário. [11] As mutações que ocorrem após a formação do zigoto resultam em mosaicismo que é raramente identificado. [6]

Aproximadamente 40% dos doentes com CAIS têm história familiar negativa. [10]

- **Mutações identificadas**

Recentes técnicas de biologia molecular permitiram identificar várias mutações no gene do recetor dos androgénios. Encontra-se na *International Mutation Database at McGill University* (<http://www.androgendb.mcgill.ca>) informação permanentemente atualizada sobre as mutações que afetam o gene do recetor e originam o quadro clínico.



A maioria das mutações está relacionada com a síndrome de insensibilidade aos androgénios, mas encontram-se também listadas mutações somáticas identificadas no carcinoma da próstata. A base de dados contém mais de 1000 entradas, que se traduzem em mais de 300 mutações diferentes no gene do recetor. [1]

As mutações têm sido identificadas e caracterizadas em muitos doentes com SIA, a maioria dos quais são indivíduos com SIAC. Apesar de a maior parte das mulheres com SIAC terem a sua mutação identificada, apenas em 20% dos indivíduos com SIAP e história familiar negativa a anomalia genética é encontrada. [10]

Os defeitos genéticos podem ser classificados da seguinte forma: a) defeitos estruturais maiores (deleções génicas completas ou parciais); b) defeitos estruturais menores (deleção ou inserção de uma a quatro pares de bases); c) mutações pontuais que originam codões *stop* prematuros (mutação *nonsense*), troca de aminoácidos (mutação *missense*) ou alteração do processo de *splicing* do gene do RA. [13]

Tem sido demonstrado que as mutações no gene do recetor dos androgénios surgem com maior frequência nos exões 5 e 7. [1] Esta conclusão foi também obtida por Melo *et al.* cuja análise clínica, hormonal e molecular de 33 casos de SIA levou à identificação de 50% das mutações nestes dois exões. [13] Por outro lado, estudos mais recentes têm provado que as mutações do exão 1 são mais frequentes do que se pensava inicialmente. [10] Audi *et al.* estudaram a frequência, variedade, localização e fenótipos de 57 mutações do gene do recetor detetadas em 59 doentes espanhóis analisados durante o período de 2002 a 2009 e provenientes de uma série de 133 doentes 46,XY com alterações da diferenciação sexual. No seu estudo, o maior número de mutações encontrava-se no exão 1 (21%), corroborando os resultados obtidos por Philibert *et al.*. Tratam-se das duas únicas exceções aos dados publicados até à data. Audi *et al.* atribui estes novos dados ao facto de até agora o exão 1 não ter sido analisado em todos os

trabalhos de investigação desenvolvidos. [3] Apoiando-se nestas novas informações, existem alguns autores que defendem a sequenciação por rotina deste exão. [10]

- **Correlação genótipo-fenótipo**

A frequência de deleções e inserções no gene do RA de portadores de SIA é de aproximadamente 5 a 10%, sendo que estas mutações têm tamanhos variáveis, desde a deleção de um nucleotídeo até à deleção de todo o gene. Os indivíduos com este tipo de mutação, não havendo expressão de uma proteína íntegra e conseqüentemente ligação aos androgénios, apresentam a forma completa da SIA. [13] Mesmo a deleção dos quatro últimos resíduos de aminoácidos leva a perda total da capacidade de ligação ao recetor, com desenvolvimento de SIAC. [6] Apenas na SIAC foram identificadas grandes deleções e codões *stop* prematuros. [10]

Comparando com a frequência de ocorrência de deleções e inserções no gene, a substituição de um único aminoácido revela-se muito mais frequente. [13] Exceção feita para as mutações do exão 1 nas quais, segundo Audi *et al.*, a troca de um aminoácido é menos frequente que a presença de codões *stop*, inserções ou deleções, provavelmente porque o domínio N-terminal, codificado por este exão, tem maior capacidade de tolerar modificações de um aminoácido sem alteração da função do RA. [3]

A substituição de aminoácidos pode originar qualquer um do espectro de fenótipos possíveis, desde SIAC até infertilidade masculina. [10] No estudo realizado por Audi *et al.* as doze mutações identificadas em doentes com SIAP resultavam da substituição de um nucleotídeo com modificação dos aminoácidos na proteína em onze casos e uma mutação silenciosa em um caso. [3]

Cerca de 80% das substituições de nucleotídeos que originam substituições de aminoácidos (mutações *missense*) ocorrem no domínio de ligação hormonal, enquanto os restantes 20% encontram-se maioritariamente no domínio de ligação ao ADN. [10]

Quando uma mutação com substituição de nucleotídeos condiciona alteração do *splicing* do ARNm ou codões *stop* prematuros, surgem grandes alterações na estrutura do recetor, responsáveis pelo desenvolvimento de SIAC. [13]

Nas mutações identificadas em mulheres com SIAC, cerca de 80% são mutações *missense*, 7% codões *stop* prematuros, a frequência de deleções parciais é de 7%, 2% são alterações do *splicing* e apenas 1% deleções completas do gene. [10]

As substituições de aminoácidos no domínio de ligação ao ADN originam recetores de androgénios que se ligam normalmente às hormonas, mas apresentam diminuição da capacidade de ligação ao gene. [13]

As substituições de aminoácidos no domínio de ligação aos androgénios resultam numa grande variedade de alterações que se traduzem por diferentes capacidades do RA se ligar às hormonas, ocorrendo diminuição da afinidade ou da estabilidade da ligação. Apenas numa pequena percentagem de mutações, o recetor se torna totalmente incapaz de se ligar aos androgénios, provavelmente por alterações na estrutura da proteína. [13] Na análise das mutações identificadas em doentes com síndrome de insensibilidade aos androgénios mínima concluiu-se que a síndrome resulta de alterações genéticas que condicionam a substituição de aminoácidos no domínio de ligação às hormonas. [10]

Existem ainda algumas famílias com resistência aos androgénios, nas quais não é possível identificar nenhuma mutação no gene ou nas regiões flanqueadoras. [10]

Nos casos de mosaïcismo, existem diferentes percentagens de expressão celular de proteínas mutadas e normais nos vários tecidos do mesmo indivíduo. Assim,

dependendo da distribuição da expressão de proteínas alteradas, a mesma mutação pode levar a uma grande variabilidade de fenótipos. Todos os tipos de mutação do gene foram também identificados em casos de mosaicismo, estando associados a resistência completa ou parcial. [6]

Um maior conhecimento da estrutura molecular do complexo do recetor androgénico é necessário para perceber de que forma diferentes substituições de aminoácidos condicionam fenótipos distintos. [10] Assim, a caracterização molecular da patologia que afeta o doente poderá auxiliar o acompanhamento clínico, nomeadamente ao nível da discussão do sexo, opções terapêuticas e aconselhamento genético. [3]

É difícil perceber como a mesma mutação em diferentes indivíduos de uma família condiciona fenótipos distintos e como a mesma mutação pode produzir diferentes fenótipos em diferentes famílias. Existem várias hipóteses explicativas, nomeadamente a possível influência de diferenças no intervalo de tempo em que ocorre a expressão do recetor e, conseqüentemente, da mutação ou alterações na síntese ou metabolismo da testosterona. Por outro lado, existe a possibilidade de existir variações em proteínas não identificadas e que fazem parte do complexo de regulação da transcrição que alteram a atividade do recetor. [10] Da mesma forma, a causa poderá estar em diferenças no comprimento das sequências de repetição de glutamina e glicina no terminal N que, modulando a atividade do RA, predispõem a alterações da virilização ou fertilidade. [3,10]

Importa referir que o número de novas mutações aumenta permanentemente. No estudo de Audi *et al.* 60% das mutações identificadas eram novas. Salienta-se a necessidade de estudos funcionais que confirmem o mecanismo e patogenicidade de novas mutações, particularmente naquelas que condicionam fenótipos parciais. [3]

As investigações futuras deverão considerar não só as anomalias da regulação da expressão do gene do RA, mas também defeitos em outros componentes celulares envolvidos na facilitação da ação dos androgénios durante o desenvolvimento sexual. De momento, este facto está sob investigação no *EuroDSD project* ([www.eurodsd.eu](http://www.eurodsd.eu)), um projeto de pesquisa europeu que procura avaliar um largo grupo de doentes e as suas mutações. [6]

### **5.3. Clínica**

- **Insensibilidade completa aos androgénios**

Apresenta-se tipicamente num adolescente com fenótipo feminino que é visto no contexto de uma amenorreia primária e que tem poucos ou nenhuns pêlos púbicos ou axilares. [10] O diagnóstico antes ou imediatamente após o nascimento encontra-se também descrito, resultando da discrepância entre o cariótipo obtido na amniocentese e a presença de genitais externos femininos na ecografia pré-natal ou ao nascimento. [13]

O doente, com cariótipo 46,XY, tem testículos. [10] Não existe útero como resultado da normal produção e ação da HAM. No entanto, poder-se-ão encontrar remanescentes mullerianos, não sendo conhecido o mecanismo envolvido na persistência dos canais. [1,3] Os genitais externos são femininos e não ambíguos. Os grandes e pequenos lábios e clitóris são normais e a vagina está ausente ou é curta e em fundo de saco. [10]

Os testículos podem estar localizados no abdómen, canal inguinal ou grandes lábios e histologicamente têm um número de células de Leydig normal ou aumentado, não ocorrendo espermatogénese, características normalmente presentes em testículos cuja descida não ocorreu. O risco de tumor do testículo é superior ao da população em geral. [10]

O diagnóstico de SIAC deve ainda ser considerado em todas as raparigas com hérnia inguinal bilateral. [1] A hérnia inguinal bilateral é a apresentação clínica mais comum na infância e resulta de AIS em 1 a 2% dos casos. [13]

Os epidídimos e vasos deferentes estão normalmente ausentes, bem como a próstata. [6] No entanto, foi publicado um estudo no qual histologicamente foram identificados epidídimos e vasos deferentes em 10 de 33 crianças com SIAC. [10]

Os padrões de crescimento são semelhantes aos padrões normais do sexo feminino, com normal desenvolvimento mamário, contornos corporais femininos e ausência de acne, graças à produção de estrogénios pelos testículos e aromatização periférica da testosterona, associada a insensibilidade androgénica. [13] No entanto, a altura final atingida é próxima dos valores normais para o sexo masculino. As mulheres tornam-se mais altas (média de 172 cm) e mais pesadas, sugerindo que o cromossoma Y tem efeitos somáticos não mediados pelo recetor dos androgénios. [10] Por outro lado, sabe-se que a fusão epifisária se deve a ação dos estrogénios e a presença de níveis inadequados é responsável pelo prolongamento do crescimento ósseo. As mulheres com SIAC que fizeram gonadectomia mais tarde apresentam altura média superior às mulheres gonadectomizadas antes da puberdade, mesmo iniciando terapêutica de substituição com estrogénios. [9]

A densidade mineral óssea está reduzida na SIAC, confirmando a influência das hormonas esteróides no crescimento da massa óssea e sua maturação. A densidade mineral óssea lombar é geralmente a mais afetada e o risco de fraturas não parece estar aumentado. A administração de estrogénios em níveis ótimos, parece ser importante para aumentar a massa óssea e o volume do osso trabecular. [9]

O desenvolvimento psicológico é feminino, estando presentes os instintos maternos típicos. A libido é normal, bem como a capacidade para atingir o orgasmo. [7]

- **Síndrome de insensibilidade parcial aos androgénios**

Envolve alguma resposta biológica aos androgénios que resulta em masculinização incompleta. [1] O espectro de fenótipos é grande, indo desde a feminização quase completa à masculinização quase normal, passando por indivíduos com ambiguidade sexual manifesta. [12] Os genitais externos podem ser ambíguos ao nascimento, mas geralmente o doente tem um micropénis, com hipospádias e um escroto bífido. No entanto, a hipospádias pode surgir isolada. Pode-se observar criptorquidia. Nas formas mais severas, pouco diferentes da síndrome de insensibilidade completa, a presença de clitoriomegália poderá ser a única manifestação. [1] Os fenótipos femininos com leve virilização estão também associados a um aumento da distância ano-vaginal. [6]

Na forma mais severa de SIAP, os indivíduos afetados têm fenótipo feminino e leve virilização, apresentando características semelhantes à SIAC. No entanto, os pêlos corporais são normais e pode ocorrer uma mínima virilização dos genitais externos. Na puberdade, o fenótipo poderá evoluir no sentido do desenvolvimento masculino ou feminino. Os genitais externos exibem tipicamente fusão parcial das pregas labioescrotais e/ou clitoriomegália. A vagina é curta e cega. As estruturas mullerianas estão ausentes e os derivados dos canais de Wolff, embora presentes, têm o desenvolvimento normalmente incompleto. A localização e características histológicas dos testículos são semelhantes às encontradas na SIAC. Nestes indivíduos, o desenvolvimento mamário é semelhante a uma mulher normal e a orientação psicológica é feminina. Embora a prevalência deste modo de apresentação seja incerta, parece ser aproximadamente um décimo da prevalência da SIAC. [10]

A Síndrome de Reifenstein é uma das formas de apresentação possíveis da SIAP e os indivíduos afetados têm uma aparência predominantemente masculina

acompanhada de alguns defeitos na virilização. O fenótipo normal é de um homem infértil com hipospádias e um escroto bífido. No entanto, os genitais externos podem variar desde um micropénis com uretra normal até completa falência da fusão escrotal com presença de uma pseudovagina. Outros achados possíveis são: existência de estruturas derivadas dos canais de Wolff e ausência de estruturas mullerianas; canais deferentes incompletos e canais ejaculatórios e vesículas seminais normalmente ausentes; seio urogenital parcialmente masculinizado, sem desenvolvimento de uma verdadeira próstata; criptorquidia ou descida normal dos testículos, que são normalmente de reduzidas dimensões; epitélio germinativo presente, mas geralmente com a maturação interrompida; infertilidade principalmente por prejuízo da espermatogénese. [10]

Na Síndrome de Reifenstein frequentemente observa-se ginecomastia desenvolvida na puberdade. Os pêlos púbicos e axilares são normais, mas normalmente não existem ou são escassos no peito e na face. A frequência de disfunção sexual parece ser um pouco superior à observada em homens normais. A incidência desta síndrome não está determinada, principalmente devido às dificuldades de diagnóstico na ausência de história familiar positiva. [10]

A existência de um micropénis isolado não parece ser uma manifestação de SIAP. [1]

- **Síndrome de insensibilidade leve ou mínima aos androgénios**

Esta categoria de classificação da SIA surgiu após a investigação de casos de infertilidade masculina que sugeriram que, em alguns, a sua origem estivesse num defeito da ação dos androgénios. Alguns destes homens surgiam com azoospermia ou oligospermia e níveis de testosterona normais associados a concentrações aumentadas



de LH e após a sua avaliação, numa pequena percentagem foi identificada uma mutação do gene do RA. [1]

Poderemos encontrar indivíduos com infertilidade, menor virilização e ginecomastia. Os genitais externos e trato urogenital interno são de um homem normal, a descida dos testículos ocorre normalmente e a histologia testicular pode variar de completa ausência de elementos germinativos até maturação completa da espermatogénese. A síndrome de insensibilidade leve aos androgénios pode-se manifestar com ginecomastia no adulto jovem e pode estar associada a história de hipospádias corrigida na infância. A aparência é masculina e o crescimento de pêlos corporais e faciais tem características masculinas. A frequência desta forma de apresentação não está determinada. [1,10]

- **Outras manifestações associadas**

- Atrofia espinho-bulbar

A presença de mais de 40 resíduos de glutamina no terminal amina do recetor dos androgénios, associa-se a atrofia muscular espinho-bulbar (Doença de Kennedy). Trata-se de uma patologia neurodegenerativa de estabelecimento tardio com leves sintomas de insensibilidade aos androgénios. [10]

#### **5.4. Perfil hormonal**

O perfil hormonal é semelhante em todas as síndromes associadas a defeitos da função do recetor dos androgénios, mas as características endócrinas foram maioritariamente estudadas em mulheres com SIAC. [10]

Estas mulheres têm níveis de testosterona dentro dos parâmetros normais para o sexo masculino ou, por vezes, superiores. A produção testicular de testosterona encontra-se aumentada, bem como a concentração sérica de SHBG. O aumento da

produção de testosterona deve-se ao aumento da concentração plasmática de LH, que por sua vez ocorre graças à resistência ao efeito de *feedback* negativo exercido pelos androgénios ao nível hipotálamo-hipofisário. Quer a frequência quer a amplitude dos pulsos de secreção de LH encontram-se aumentados. [10] As concentrações de FSH são geralmente normais ou ligeiramente aumentadas.[1] O aumento da FSH resulta da atrofia testicular secundária. [6]

A produção de estrogénios está também aumentada, encontrando-se a taxa média de produção de estradiol e estrona cerca de 70% mais elevada que num homem normal. [10] O aumento dos níveis séricos de estrogénios deve-se à produção testicular e aromatização periférica. [1] As elevadas concentrações séricas de estrogénios atenuam o aumento da secreção de LH e, por isso, a gonadectomia ou terapêutica anti-estrogénica pode aumentar ainda mais os níveis de LH. [10]

Em alguns doentes com SIAC a produção de DHT encontra-se diminuída, principalmente devido à diminuição da massa de tecidos do trato urogenital masculino, que são os locais de maior produção desta hormona. [10]

A razão entre a testosterona e DHT é normal ou encontra-se aumentada, no entanto, não tão elevada como os níveis encontrados na deficiência de  $5\alpha$ -reductase tipo II. [13,14]

A concentração sérica de HAM, bem como de outros péptidos produzidos pelas células de Sertoli, como a inibina B, está normal ou eventualmente aumentada. A HAM enquanto marcador da diferenciação testicular e a inibina B como marcador das células de Sertoli encontram-se diminuídos na disgenesia testicular e normais ou elevados nas alterações da síntese ou ação dos androgénios comparativamente a um rapaz 46,XY normal. [6]

Durante os primeiros meses de vida, as crianças do sexo masculino têm um pico de testosterona sérica, induzido pela LH, que se traduz num aumento do comprimento do pénis. Alguns estudos sugerem que este pico não ocorre na SIAC e nestes doentes os níveis de testosterona aumentam apenas em resposta à estimulação pela hCG. Pelo contrário, os indivíduos afetados por SIAP têm um pico hormonal espontâneo. [1]

### **5.5. Diagnóstico diferencial**

As principais hipóteses que fazem diagnóstico diferencial com a SIA são: disgenesia gonadal mista, alterações na síntese de testosterona e deficiência da enzima  $5\alpha$ -reductase tipo II. [14]

A disgenesia gonadal mista é caracterizada pela assimetria da anatomia do sistema reprodutor, normalmente com testículos e derivados dos canais de Wolff pouco desenvolvidos de um lado e presença de gonada em fita e estruturas mullerianas incompletamente desenvolvidas do outro. [15] Estes indivíduos têm um grau variável de ambiguidade e podem ter um cariótipo 46,XY ou mosaicismo 45,X/46,XY. [14]

Devem ser consideradas outras alterações genéticas que condicionem modificações na diferenciação sexual, nomeadamente defeitos na síntese dos androgénios. Estes podem resultar de alteração de qualquer uma das enzimas da sua via de produção. Na síntese de testosterona, o defeito enzimático mais comum é a deficiência de  $17\beta$ -HSD tipo III. Esta diferencia-se da SIA, uma vez que após a puberdade os níveis de testosterona são inferiores ao normal para o sexo masculino, facto que não se verifica se existir um defeito no recetor dos androgénios. Apesar disso, indivíduos com défices enzimáticos parciais podem ter concentrações séricas de testosterona normais, observando-se nestes casos aumento dos precursores hormonais. [14]

Por fim, há que considerar a possibilidade de deficiência de  $5\alpha$ -reductase tipo II, patologia na qual a produção de testosterona é normal, encontrando-se alterada a produção de DHT. [14]

A deficiência de  $17\beta$ -HSD tipo III e a deficiência de  $5\alpha$ -reductase tipo II podem-se manifestar clinicamente da mesma forma que a síndrome de insensibilidade aos androgénios, particularmente na infância, e o diagnóstico diferencial passa pela avaliação do perfil hormonal. [6,14] A razão entre a testosterona e os seus precursores é útil na distinção entre estas patologias. Nos indivíduos com SIAP, com fenótipo masculino ou feminino, a produção de DHT encontra-se normal, bem como a razão entre testosterona e DHT. Por outro lado, na deficiência de  $5\alpha$ -reductase tipo II a produção de DHT está diminuída e a razão aumentada. [14] Na deficiência de  $17\beta$ -HSD tipo III aplica-se o mesmo raciocínio e a concentração de androstenediona está normalmente aumentada. No entanto, tem sido demonstrado que a razão entre a testosterona e androstenediona ou dihidrotestosterona nem sempre é discriminativa. [6] Por exemplo, algumas mulheres com SIAC têm uma deficiência secundária de  $5\alpha$ -reductase devido à menor massa de tecido do trato urogenital, nos quais a DHT é produzida, levando a uma diminuição da sua produção e aumento da razão entre a testosterona e DHT séricas. [14]

Em adultos com SIAC, é ainda necessário considerar enquanto diagnóstico diferencial a agenesia mulleriana. [14]

## **6. INVESTIGAÇÃO E ORIENTAÇÃO CLÍNICA**

As alterações da diferenciação sexual constituem situações de acompanhamento difícil, particularmente se o sexo ao nascimento for incerto. A abordagem inicial e orientação requerem o estabelecimento de um diálogo harmónico com a criança afetada

e os seus pais, a avaliação da criança e posterior desenvolvimento de um plano de investigação lógico e pragmático. [16]

Para uma boa orientação clínica é necessário que: a atribuição do sexo aos recém-nascidos apenas se faça após avaliação por especialista; a avaliação e acompanhamento a longo prazo sejam feitos por uma equipa multidisciplinar num centro com experiência; todos os indivíduos devem ter em determinado momento um sexo atribuído; seja mantida uma comunicação aberta entre a equipa de saúde e o doente e seus familiares, estimulando a sua participação nas tomadas de decisão; as preocupações do indivíduo e sua família devem ser respeitadas e mantidas confidenciais. [7]

O primeiro contacto com os pais de uma criança com uma anomalia da diferenciação sexual é fundamental, devendo ser realçado que esta tem o potencial de se tornar um membro da sociedade bem ajustado e funcional, bem como que uma ADS não deve ser motivo de vergonha. Os pais e indivíduos envolvidos devem receber informação sobre o desenvolvimento sexual e a doença em causa, esclarecendo as suas dúvidas e respeitando a sua privacidade. [7]

Inicialmente o melhor plano de ação pode não ser claro, no entanto, a equipa de saúde deve trabalhar com a família, garantindo que, a cada momento, as melhores decisões são tomadas, tendo em conta que o acompanhamento deste tipo de patologias requer uma abordagem faseada, com objetivos a curto e a longo prazo. [7,16]

A equipa multidisciplinar de acompanhamento de um indivíduo com uma alteração da diferenciação sexual deve ser experiente e localizada a nível regional. [16] Idealmente incluirá especialistas em endocrinologia, cirurgia e/ou urologia, psicólogo/psiquiatra, ginecologista, geneticista, radiologista, neonatologista e, se disponível, assistente social, enfermeiro e especialista em ética médica. Apesar disso, a

comunicação com o médico de medicina geral e familiar deve ser mantida, tornando-se a manutenção da qualidade da relação essencial. [7] O diálogo com a família é liderado por um elemento da equipa e, na maioria dos casos, a liderança é assumida pelo endocrinologista. [16] A manutenção de um diálogo aberto entre o médico e o doente é fundamental, assegurando a continuidade de cuidados e atenção para os diversos problemas. [5] Deverá ainda ser tido em conta a necessidade de uma adequada transição entre a equipa de saúde pediátrica e aquela que acompanhará o doente a partir da idade adulta. [7]

Perante um novo doente, antes de qualquer recomendação, a equipa multidisciplinar deverá elaborar um plano de orientação clínica, visando a obtenção do diagnóstico e atribuição do sexo, bem como estabelecimento de opções terapêuticas. [16]

### **6.1. Diagnóstico**

- **Avaliação clínica**

As suspeitas de anomalias da diferenciação sexual surgem com maior frequência em recém-nascidos com genitais atípicos ou adolescentes com desenvolvimento sexual anormal na puberdade. [16]

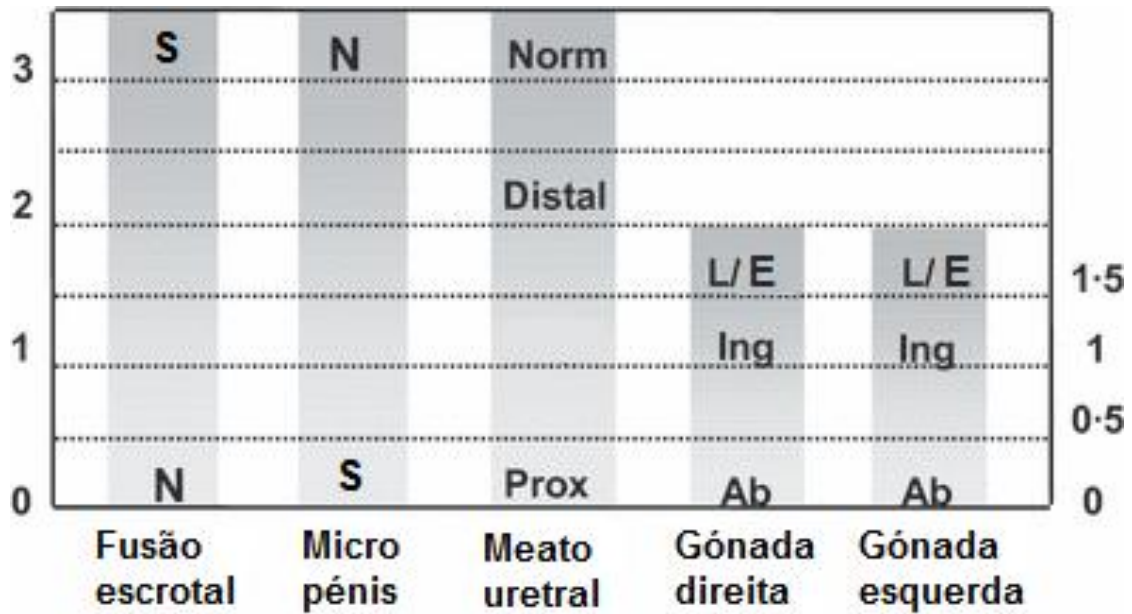
Inicialmente deve ser efetuada uma recolha cuidada da história familiar e pré-natal. [7] A coexistência de um distúrbio metabólico sistémico, malformações associadas ou dismorfias poderá diminuir o limiar para a investigação, bem como a história familiar de consanguinidade, nados-mortos, abortos múltiplos, problemas de fertilidade, anomalias genitais, hérnias, atraso pubertário, cirurgia genital, mortes inexplicadas e necessidade de terapêutica de substituição com esteróides. A saúde materna e história da gravidez, incluindo a exposição a medicamentos, devem ser questionadas. [16]

A realização de um exame físico cuidado é essencial, avaliando as características particulares das síndromes associadas a ADS. [1] Importa salientar o potencial impacto psicológico do exame físico e investigação médica, particularmente em adolescentes. [16]

Suspeitamos do diagnóstico de uma SIA se existir: ambiguidade genital; massa labial ou inguinal em rapariga, particularmente se bilateral; genitais externos aparentemente masculinos com criptorquidia bilateral; hipospádias isolada ou hipospádias leve com criptorquidia e micropénis; virilização num indivíduo com fenótipo feminino; desenvolvimento mamário num rapaz; amenorreia primária; discordância entre a aparência dos genitais externos após o nascimento ou avaliada nas ecografias de seguimento da gravidez e o cariótipo pré-natal obtido, por exemplo, por amniocentese por idade materna avançada; história familiar de anomalias da diferenciação sexual. [7,14,17]

Evidenciou-se ainda, no estudo de Audi *et al.*, bem como em ensaios anteriores, que 21,1% dos indivíduos com anomalias da diferenciação sexual nasceram prematuramente, com ou sem restrição do crescimento intrauterino, sugerindo a existência de imaturidade no desenvolvimento.

A masculinização dos genitais externos pode ser classificada através da Escala de Masculinização Externa (Figura 5) num máximo de 12 pontos, baseados no tamanho do pénis, fusão labioescrotal, localização das gónadas e do meato uretral. Só deverão ser avaliadas no contexto de suspeita de ADS as crianças com EME<11, evitando-se, por exemplo, a investigação desnecessária de rapazes com testículos localizados a nível inguinal unilateralmente. [16]



**Figura 5:** Classificação da masculinização dos genitais externos através da Escala de Masculinização Externa. Micropénis – pénis com comprimento inferior ao intervalo de referência para o sexo masculino; L/E – labioescrotal; Ing – inguinal; Ab – abdominal ou ausente ao exame objetivo. Adaptado de Quigley C, Bellis AD, Marschke K, El-Awady M, Wilson E, French. F. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995;16:271–321.

No contexto de amenorreia primária, a investigação clínica adicional deve ser considerada aos 14 anos se não existir desenvolvimento pubertário. A história clínica deve excluir a existência de doença crónica e esclarecer quanto a hábitos de exercício físico e alterações do peso. O exame físico geral é acompanhado de avaliação pormenorizada do estadiamento pubertário, incluindo da morfologia da área genital. [16] A SIAC revelou-se a terceira causa mais frequente de amenorreia primária, depois da disgenesia gonadal e da agenesia mulleriana. [10]



O exame genital é anormal em aproximadamente 15% das raparigas. A existência de síndrome de insensibilidade aos androgénios é sugerida pela identificação de uma vagina cega ou ausente com desenvolvimento mamário. [18]

A virilização de uma rapariga com amenorreia primária na puberdade embora típico de outras ADS 46,XY (deficiência de  $17\beta$ -HSD tipo III e a deficiência de  $5\alpha$ -reductase tipo II) pode surgir na SIAP. [10]

- **Exames Complementares de Diagnóstico**

Após suspeita clínica encontra-se indicada a realização de exames complementares de primeira linha para determinação do cariótipo e caracterização dos genitais internos, excluindo patologias de tratamento urgente, como a Hiperplasia Congénita da Suprarrenal. [16]

No recém-nascido, o exame complementar de primeira linha é o cariótipo, no primeiro dia de vida, com prova de deteção específica dos cromossomas X e Y, por PCR ou FISH, mesmo que já exista um cariótipo pré-natal. [7] Embora a deteção do cromossoma X ou Y, através de PCR ou FISH, se obtenha em algumas horas, o cariótipo definitivo, apesar de necessário, demora alguns dias. Após consentimento, a equipa pode guardar ADN do doente para posterior análise. [1] De seguida realiza-se uma ecografia abdomino-pélvica para caracterização dos órgãos internos, incluindo glândulas suprarrenais, rins, pélvis e região inguinal. [16] Os órgãos genitais internos são identificados e, no caso de SIA, o útero estará ausente.

Efetuem-se doseamentos séricos, incluindo glicose, testosterona, androestenediona, 17-hidroxiprogesterona, gonadotrofinas (LH e FSH), hormona anti-mulleriana e eletrólitos. [7,16] A determinação de 17-hidroxiprogesterona, que estará aumentada na presença de hiperplasia congénita da suprarrenal, deve ser feita no

segundo dia de vida, uma vez que até às 36h o seu valor é pouco fiável. Os eletrólitos encontram-se alterados apenas a partir do 4º dia de vida na hiperplasia congénita da suprarrenal com perda de sal. [16] A hormona anti-mulleriana trata-se de um indicador sensível da presença de tecido testicular e da atividade das células de Sertoli. [1,16] Se a suspeita de hiperplasia congénita suprarrenal for elevada, deve ser preconizada uma determinação da atividade ou concentração de renina, bem como uma análise de urina, eventualmente de 24 horas, com determinação dos níveis de esteróides presentes. [16] Estes resultados estão geralmente disponíveis em 48 horas e ditam o plano de investigação subsequente.

Em todas as raparigas com hérnia inguinal, particularmente se bilateral, deve ser excluída a existência de um cromossoma Y por FISH ou determinação do cariótipo. [1]

Quando a investigação clínica surge em idade mais tardia, como por exemplo na adolescência, deve efetuar-se o estudo analítico referido, complementado com o doseamento do estradiol, prolactina, TSH e T4 livre, seguido de ecografia abdominopélvica. [16,18] A determinação da TSH pretende excluir hipotiroidismo subclínico, mesmo na ausência de sintomas relacionados com a tiroide. [18] Esta investigação inicial determinará a necessidade de efetuar o cariótipo. [16]

Em indivíduos com cariótipo diferente de 46,XX, interessa saber se existem testículos e avaliar a sua capacidade de produção de androgénios. Efetuam-se o doseamento da HAM, se não realizado anteriormente, testes de estimulação androgénica, exames imagiológicos mais detalhados e laparoscopia, se necessário. [16]

Para a localização das gónadas intra-abdominais ou gónada em fita, a ressonância magnética ou a laparoscopia são mais eficazes relativamente à ecografia. Assim, caso a ecografia abdominal seja insuficiente para o conhecimento da anatomia interna, a RM surge como o exame imagiológico de segunda linha. [1,16]

A biópsia gonadal não está geralmente indicada em indivíduos 46,XY e gónadas bilaterais. [19] No entanto, poderá ser necessária em alguns casos para estudo histológico ou obtenção do cariótipo, estando indicada se a suspeita do diagnóstico surge no contexto de hérnia inguinal e caso o saco herniário contenha as gonadas. [1]

A diferenciação de um defeito da produção de androgénios de uma alteração da sua ação pode requerer a confirmação da normal produção de testosterona, particularmente em crianças. Os testes baseiam-se na estimulação da biossíntese de esteróides testiculares através da administração de hCG. [7,14] Encontram-se na literatura vários protocolos, um dos quais propõe a administração intramuscular de 1500 unidades diárias da hormona durante 3 dias, com colheita de sangue para doseamento de esteróides antes na primeira administração e 24 horas depois da última. Doseia-se a testosterona, mas também a androstenediona e DHT. [1]

Todos os testes referidos têm como objetivo direcionar o clínico perante as principais anomalias da diferenciação sexual, no entanto, é necessário ter em conta que o diagnóstico não está garantido. Os testes preconizados não conferem resultados lineares. Os exames imagiológicos são operador-dependentes e as quantificações hormonais têm de ser interpretadas em relação a valores normais, tendo em conta as características específicas do ensaio. [7]

Na presença de SIA, particularmente de SIAC, os resultados dos exames laboratoriais coincidem com o perfil hormonal descrito anteriormente. Isto é, os níveis de testosterona são geralmente normais para o sexo masculino, verificando-se aumento da concentração desta hormona em resposta à estimulação com hCG. Em alguns doentes com SIAC a produção de DHT encontra-se diminuída, devido à diminuição da massa de tecidos do trato urogenital masculino. [10] A razão entre a testosterona e DHT é normal ou encontra-se aumentada, no entanto, não tão elevada como os níveis

encontrados na deficiência de  $5\alpha$ -reductase tipo II. [13,14] Pode ocorrer aumento da produção testicular de testosterona por aumento da frequência e amplitude dos picos de LH. [10] As concentrações de FSH estão normais ou ligeiramente aumentadas para o sexo masculino. [1] A produção de estrogénios encontra-se normalmente duplicada, por aumento da produção testicular e aromatização periférica. [10,13] A concentração sérica de HAM, bem como de outros péptidos produzidos pelas células de Sertoli, como a inibina B, está normal ou eventualmente aumentada. [6]

Apenas em 20% dos casos de ADS é possível realizar o diagnóstico molecular específico. Por outro lado, apenas 50% das crianças 46,XY com uma alteração da diferenciação sexual têm um diagnóstico definitivo. [7]

O método mais fiável para obtenção de um diagnóstico na SIAC é a sequenciação da região que codifica o gene do recetor. [14] Tendo em conta que na infância o diagnóstico clínico e laboratorial de SIA é difícil, atualmente depende essencialmente da identificação da mutação subjacente do gene do RA. [6] No entanto, não é possível identificar uma mutação em todos os indivíduos com suspeita de SIA. Existindo diagnóstico clínico e bioquímico de Síndrome de Insensibilidade aos Androgénios Completa, normalmente é identificada uma alteração genética relevante. Quanto menos grave for o fenótipo mais elevada é a probabilidade de a análise da sequência do gene apresentar maior semelhança ao normal. [6]

Após identificação da mutação no gene do recetor dos androgénios num indivíduo de determinada família, é possível identificar a patologia em fetos em risco, amplificando o exão em causa, após obtenção de ADN por biópsia das vilosidades coriónicas, amniocentese ou cordocentese. [12,14] No entanto, não existe forma de prevenir ou reverter completamente o desenvolvimento embrionário anormal.

Até a estrutura do gene do RA ser conhecida, a avaliação da ligação de androgénios ao recetor em fibroblastos de pele genital em cultura era importante para confirmar o diagnóstico. Os fibroblastos obtidos por biópsia de pele lábio-escrotal são usados para calcular a capacidade de ligação aos androgénios. Uma vez que se trata de um método invasivo, não é geralmente utilizado se for possível realizar o estudo genético e molecular. O seu uso encontra-se reservado para auxiliar o diagnóstico em indivíduos com clínica sugestiva de SIA sem mutação genética identificada. [6]

Têm sido propostos testes de avaliação *in vivo* da função do recetor androgénico, no entanto, ainda não se utilizam por rotina na prática clínica. [14] Um destes novos testes descritos permite avaliar a sensibilidade aos androgénios baseado nas alterações dos níveis séricos de SHBG em resposta à administração de estanozolol, um esteróide anabolizante sintético derivado da testosterona. [6] A SHBG é uma proteína que diminui a sua concentração após exposição aos androgénios. [16] Num indivíduo normal, 5 a 8 dias após o início do tratamento com estanozolol, a concentração de SHBG diminui 50% relativamente ao valor inicial. Na SIA, a resposta está diminuída, proporcionalmente ao grau de masculinização. [6] A principal vantagem deste método de diagnóstico é a possibilidade de ser usado *in vivo*. No entanto, apresenta algumas desvantagens, nomeadamente o facto de o estanozolol não estar disponível no mercado comum, pois tem um elevado potencial para ser usado como agente de *doping*; de não poder ser usado durante os primeiros meses de vida, um importante período para o diagnóstico e acompanhamento da criança com suspeita de SIA, uma vez que a produção de testosterona endógena que ocorre nesse período condiciona a diminuição da sensibilidade do teste e do procedimento de diagnóstico parecer falhar em doentes com mosaicismo para a mutação do gene do recetor. Assim, o teste da SHBG está

indicado apenas em indivíduos com mais de um ano de idade com alterações da ação dos androgénios não esclarecidas. [6]

São necessários mais estudos que tornem mais rigorosa e sensível a metodologia e valores de referência para o diagnóstico diferencial e discriminação dos vários tipos de alterações da diferenciação sexual nos indivíduos 46,XY. [6]

## **6.2. Tratamento**

O acompanhamento destes indivíduos implica a definição do sexo das crianças com ADS, apoio psicológico, adequada substituição ou suplementação hormonal, gonadectomia para prevenção de tumores e cirurgias necessárias para definição do sexo fenotípico. [14]

- **Escolha do sexo/Aspetos psicológicos**

No recém-nascido 46,XY com ambiguidade genital e mutação do recetor dos androgénios a escolha do sexo continua a ser uma das questões de mais difícil resolução na endocrinologia neonatal. [20] A escolha não é sempre clara, sendo motivo de inquietação e *stress* para a família. [7,14] Além disso, tem consequências diretas na qualidade da função sexual na idade adulta. [20] Segundo as diretrizes atualmente em vigor deverá ser feita o mais cedo possível, uma vez que desta depende a abordagem pelos familiares, podendo caso contrário ter impacto negativo no desenvolvimento psicossocial do indivíduo. [14]

Os fatores que influenciam a escolha do sexo são a aparência genital e consequentemente a possibilidade de reconstrução funcional do órgão, opções cirúrgicas, necessidade de terapêutica hormonal para o resto da vida e potencial de fertilidade. [7] Esta decisão deve ter em conta o ponto de vista da família e indivíduo, as

expectativas, experiências, percepção do sexo e do papel de género com base em pontos de vista religiosos e culturais. [16,19]

O tamanho do pénis e a possibilidade de construção da uretra peniana pelo urologista pediátrico são importantes. [14] O tamanho severamente reduzido do pénis parece ser um dos fatores com maior impacto negativo na auto-confiança do indivíduo durante o envolvimento sexual com um parceiro. [20] Um pénis com, pelo menos, 0,5cm de diâmetro à nascença é suficiente para permitir que após a puberdade atinja o tamanho necessário para garantir uma função sexual normal como homem. [14] Por outro lado, associado a um tamanho peniano diminuído, poderá estar uma reduzida capacidade erétil, não estando esclarecido se esta se deve ao pénis anómalo apenas ou à associação da resistência aos androgénios à alteração anatómica. [20] Durante o aconselhamento para a escolha do sexo, deve ser tida em conta a complexidade da faloplastia e não devem ser dadas expectativas pouco realistas ao indivíduo e/ou família caso deste procedimento dependa o sucesso da escolha do sexo. [7]

Têm sido estudados vários fatores que auxiliem a escolha do sexo o mais precocemente possível. Sabe-se que existem diferenças na estrutura cerebral dos dois sexos identificadas na puberdade ou idade adulta, no entanto muitas delas não são vistas na infância e, como tal, não se consideram úteis enquanto guia para a escolha. [1,7]

Para auxiliar a escolha do sexo, seria útil estimar o grau de virilização na idade adulta associada a determinada mutação. No entanto, como a SIA é uma doença rara, apenas um pequeno número de doentes têm a mesma alteração genética e nos casos de SIAP não se encontram documentadas as consequências e resultados a longo prazo de determinada mutação. [6]

Entre os indivíduos com SIAP, 25% não estão satisfeitos com o sexo atribuído à nascença, independentemente de este ter sido o sexo feminino ou masculino. [7]

A avaliação da qualidade da atividade sexual em adultos com SIA que optaram pelo sexo feminino ou masculino é útil para escolher, com base em estudos sistemáticos e conhecendo os problemas ao longo da vida destes doentes, o sexo em novos casos de ambiguidade sexual. [20]

Existem alguns trabalhos publicados sobre os resultados a nível físico, hormonal e sexual a longo prazo de indivíduos com ADS, particularmente, do sexo feminino. [21] No entanto, estes envolvem normalmente um reduzido número de doentes. Um artigo publicado por Wilson *et al.*, comparando doze mulheres com SIAC com um grupo controlo de nulíparas com idade correspondente, conclui que as mulheres dos dois grupos se mantêm igualmente satisfeitas com a função sexual, mantendo todas uma vida sexual ativa. As pequenas diferenças anatómicas que poderão existir, nomeadamente a diminuição da profundidade da vagina na SIAC, não são clinicamente significativas e não condicionam a vida sexual. A regularidade das relações sexuais com ou sem dilatação vaginal assegura a profundidade da vagina necessária para a penetração em casos de menor comprimento do canal. [22] Num outro estudo avaliando os resultados médicos, cirúrgicos e psicosexuais a longo prazo em catorze mulheres com SIAC, foi possível concluir que de forma geral, a maioria se encontra satisfeita com o seu desenvolvimento psicosexual e função sexual e todas estão satisfeitas com o facto de serem mulheres, não desejando uma mudança de sexo. [23]

São poucos os indivíduos com ambiguidade sexual e SIAP que optaram pelo sexo masculino que foram analisados e apenas uma minoria tem publicada escassa informação sobre a sua sexualidade. Por outro lado, os questionários de avaliação da qualidade de vida, não tendo a sensibilidade necessária para identificar problemas na vida sexual, fornecem informações enviesadas sobre os indivíduos com SIA, cuja qualidade de vida será aparentemente normal. Numa avaliação pontual da função sexual



em indivíduos do sexo masculino com SIAP, Bouvattier *et al.* concluiu que a vida sexual de todos os participantes era bastante limitada na sua natureza e frequência. [20] Kojima *et al.* avaliou 12 homens com alterações da diferenciação sexual e a maioria apresentou potencial para ereção, ejaculação e masturbação. Nenhum mostrou problemas na libido ou orgasmo. Concluiu ainda que a insatisfação sexual pode ser mais frequente em indivíduos com ADS, contudo não existem geralmente problemas psicosexuais sérios. [21]

É necessária uma melhor compreensão dos processos de desenvolvimento psicosexual nos humanos e da influência das diferentes formas das anomalias da diferenciação sexual, de modo a auxiliar a escolha precoce do género do indivíduo e guiar o apoio psicológico futuro. [1]

A existência e legalização de um terceiro género é uma das medidas atualmente propostas para colmatar a insatisfação com o sexo escolhido à nascença em indivíduos com ambiguidade. O conceito de “terceiro género” descreve um indivíduo que não é considerado homem nem mulher.

No *Third International Intersex Forum*, decorrido em 2013, o grupo defende que os indivíduos com ambiguidade sexual devem ter o direito legal à autonomia física e à tomada das suas próprias decisões, particularmente se estão em causa opções que afetam a integridade física. Deste modo, consideram necessário pôr fim a tratamentos médicos ou cirúrgicos que condicionem e definam a escolha do sexo à nascença. [24]

Em 2013, foi aprovada na Alemanha, pela primeira vez na Europa, uma nova lei que permite ao país optar por registar os seus filhos com sexo indefinido. A lei alemã não prevê como esta escolha se reflete em documentos cuja opção é dicotómica (masculino ou feminino), surgindo associadas outras questões práticas semelhantes, de que são exemplo a escolha da equipa desportiva a frequentar, do estabelecimento

prisional e da casa de banho pública a utilizar. [25] Por outro lado, é necessário considerar o impacto psicológico/psiquiátrico destas questões que atingem o indivíduo enquanto membro da sociedade, bem como o risco/benefício da escolha de um sexo indefinido.

O *Androgen Insensitivity Syndrome – Disorders of Sex Development Support Group* e os *Advocates for Informed Choice* consideram a implementação da lei alemã um importante passo em frente na defesa dos direitos das pessoas com ambiguidade sexual, diminuindo a pressão imposta aos pais para a escolha do sexo masculino ou feminino que tem de ser realizada num espaço de poucos dias até ao registo obrigatório do bebé. A diminuição da pressão para a escolha do sexo, diminui também a pressão para a realização de terapêuticas cirúrgicas condicionantes e irreversíveis. Por outro lado, importa considerar que o acompanhamento de várias famílias tem demonstrado que a descoberta gradual da identidade de género da criança ocorre muitas vezes antes da idade escolar. [26]

Poucos países do mundo possuem legislação sobre o terceiro género, além da Alemanha, a Austrália, desde 2011, e a Nova Zelândia, desde 2012, dois dos exemplos. Os grupos de apoio esperam que a legislação continue a evoluir de modo a eliminar as falhas enunciadas. Defendem que o género ou sexo deve ser alterado através de procedimentos administrativos simples a pedido dos interessados, permitir a escolha entre múltiplas opções e no futuro equipará-lo à raça ou religião. [24,26]

- **Terapêutica Hormonal**

O momento de início da puberdade é variável. No entanto, trata-se de uma oportunidade para abordar pormenorizadamente as questões da síndrome relacionadas

com o desenvolvimento dos caracteres sexuais, educando o doente de modo a que adira à terapêutica hormonal a longo prazo. [7]

A terapêutica hormonal na SIA pode seguir duas vias: aos indivíduos com fenótipo feminino são administrados estrogénios e os que optaram pelo sexo masculino recebem androgénios para ultrapassar os defeitos na virilização. Nenhuma terapêutica na SIA se encontra validada ou suportada por ensaios em grandes grupos de doentes. [6]

Nos indivíduos com fenótipo feminino ou que, apresentando ambiguidade sexual à nascença, se optou pelo sexo feminino, encontra-se indicada estrogénoterapia após a gonadectomia, se efetuada depois da puberdade ou, caso a gonadectomia tenha sido feita antes da puberdade, no momento em que esta teria início. [14] Os estrogénios terão como objetivo induzir a feminização, promovendo o desenvolvimento das características sexuais secundárias, o pico de crescimento pubertário e uma ótima acumulação mineral óssea, bem como uma maturação psicosexual adequada ao género. [6,7]

As mulheres com SIAC parecem ser mais suscetíveis a diminuição da densidade mineral óssea, no entanto, não se sabe se é devido à insensibilidade aos androgénios por si só ou a uma inadequada suplementação estrogénica. [27] Encontram-se publicados poucos dados sobre a insensibilidade parcial, no entanto, sabe-se que o índice de massa óssea é normal ou normal-baixo em indivíduos com SIAP com gónadas presentes e normal produção de hormonas sexuais ou sob terapêutica hormonal de substituição. Assim, é necessário uma atividade parcial do recetor e disponibilidade adequada de hormonas esteróides para que a massa óssea se encontre dentro de valores normais. Uma adequada produção endógena de esteróides ou administração exógena de estrogénio parece ser capaz de determinar melhor saúde óssea. [9]

A terapêutica deve ser lenta e progressiva, simulando a puberdade fisiológica. Caso o diagnóstico de SIA seja feito em mulheres já adultas, a terapêutica estrogénica deverá ser iniciada imediatamente com doses elevadas. [14] Inicia-se com terapêutica contínua com doses baixas e passados 6 a 18 meses inicia-se estrogénoterapia cíclica, com administração durante três semanas e interrompendo uma. [28]

Não existe evidência de que a adição de ciclos de progesterona seja benéfica para mulheres sem útero. [6,7]

Tem sido proposto que a suplementação androgénica em doentes com SIAC e gonadectomizados pode ser benéfica, aumentando a libido, força muscular e qualidade de vida. [6]

Nos indivíduos do sexo masculino com diagnóstico de ADS, não ocorrendo preservação dos testículos, deve ser administrada terapêutica hormonal, de modo a manter o potencial sexual masculino e a identidade sexual masculina. [21] Na síndrome de insensibilidade aos androgénios, a resposta à terapêutica androgénica, administrada para ultrapassar a resistência e promover a masculinização, é fraca. [7,19] Por outro lado, os resultados a longo prazo da terapêutica em homens com SIAP são escassos. [6] A forma de administração hormonal mais utilizada é a intramuscular, recorrendo-se a formulações injetáveis de esteres de testosterona. No entanto, existem outras disponíveis, tais como testosterona oral e preparações transdérmicas. [7] A eficácia e segurança da hormonoterapia não são conhecidas. Embora alguns ensaios com terapêutica androgénica em doses elevadas tenham ocorrido sem sucesso, encontram-se descritos casos de rapazes cuja hormonoterapia foi bem-sucedida. [14]

Na síndrome de insensibilidade mínima aos androgénios existem alguns casos, resultantes de mutações com substituição de aminoácidos no domínio de ligação às hormonas, nos quais se sabe que o defeito na espermatogénese por resistência aos

androgénios pode ser ultrapassado através da administração de doses suprafisiológicas de androgénios. [1,10,13]

A administração de doses elevadas de testosterona num rapaz 46,XY com hipospádias e micropénis levou a um aumento significativo do pénis, o qual foi suficiente para permitir a realização de cirurgia de correção da hipospádias. [29] Atualmente, por vezes recorre-se à terapêutica androgénica para induzir o crescimento do pénis antes da reconstrução cirúrgica. [6]

A terapêutica com DHT em gel de aplicação tópica revelou-se eficaz na masculinização dos genitais externos de uma criança 46,XY com genitais ambíguos na pré-puberdade. [30] Há ainda registo de que a administração intramuscular de esteres de testosterona em elevadas doses em homens com insensibilidade parcial promove a masculinização. [31]

A escala de masculinização dos genitais externos pode ser útil na avaliação da resposta ao tratamento com androgénios. [1]

Encontra-se em anexo informação retirada da base de dados Infomed com todos os fármacos mencionados existentes em Portugal e respetiva disponibilidade atual no mercado (Anexo 1 e 2).

Idealmente, a terapêutica deve ser individualizada e adaptada ao tipo e localização da mutação em causa. Para isso, é necessário que os indivíduos tratados com base nesta orientação sejam detalhadamente seguidos e os resultados obtidos documentados. Este é também um dos objetivos do *EuroDSD project*. [6] Evidencia-se, desta forma, a necessidade de realizar um ensaio clínico avaliando a terapêutica com doses suprafisiológicas de testosterona em homens com diminuição da virilização, associada a SIAP. [14]

- **Tumores**

A SIAP apresenta o risco mais elevado de tumores, enquanto a SIAC tem o risco mais baixo (<5%). [7,19] Após a puberdade, o risco de cancro encontra-se aumentado, sendo os tumores mais frequentes os de células germinativas. Por outro lado, em casos de criptorquidia há que considerar a possível existência de tumores de células germinativas, mas também de gonadoblastomas. Estes estão presentes em 1,5 a 2% dos testículos que não desceram, com maior frequência nos que se encontram a nível abdominal. [14]

A patogénese e comportamento clínico das neoplasias são diferentes. Os tumores de células germinativas, de acordo com o local de apresentação do tumor primário, a idade do paciente no diagnóstico, a composição histológica e constituição cromossómica são divididos em cinco categorias (I-V). Apenas os tumores de células germinativas tipo II são relevantes no contexto das ADS. Este tipo de tumores são patobiológica e clinicamente diferentes das restantes neoplasias sólidas, facto provavelmente relacionado com a sua origem embrionária, podendo ser divididos em seminomatosos e não-seminomatosos. Têm origem num precursor pré-maligno denominado carcinoma *in situ* ou neoplasia intra-tubular de células germinativas não classificada. O carcinoma *in situ* cresce a partir dos gonócitos ou células germinativas primordiais. O gonadoblastoma tem como precursor o chamado tecido gonadal indiferenciado.

As células germinativas têm vários marcadores tumorais, nomeadamente *alkaline phosphatase*, *VASA*, *c-KIT* e *OCT3/4*. O *OCT3/4* tem sido reportado como sendo altamente informativo para carcinoma de células embrionárias, seminoma, lesões precursoras (carcinoma *in situ*) e gonadoblastoma. Trata-se de marcadores celulares, indetetáveis na corrente sanguínea. [32] Na SIA, os seminomas são o tipo mais

frequente. O primeiro caso de seminoma bilateral dos testículos num indivíduo com SIA foi descrito em 2000. [33]

Como as raparigas com SIAC têm um desenvolvimento pubertário normal e os tumores geralmente não surgem antes deste período, a gonadectomia pode ser protelada até a maturação sexual estar completa. No caso de hérnias inguinais antes da puberdade ou se existir desconforto dada a localização inguinal ou labial dos testículos, com necessidade de cirurgia, a gonadectomia pode ser imediatamente efetuada. [14]

Em mulheres com SIAP, a gonadectomia deve ser executada após o diagnóstico ou antes do momento esperado de início da puberdade, de modo a prevenir a progressiva virilização. [14,19] Nos casos de homens com SIAP, o mesmo tipo de abordagem deve ser seguido, realizando-se a gonadectomia logo após o diagnóstico, minimizando o risco de tumor. A biópsia testicular em homens com azoospermia permite obter os espermatozoides necessários para fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática de espermatozoides, mantendo a fertilidade no futuro. [14]

A gonadectomia poderá ser adiada caso os pais pretendam protelar a escolha do sexo, no entanto, há que ter em conta que o caso mais precoce de tumor testicular maligno na SIAC ocorreu aos 14 anos de idade. [34]

Em doentes com insensibilidade parcial ou mínima identificou-se um aumento do risco de cancro da mama, associado a longas repetições de glutamina no RA. Não estão reportados casos de cancro da mama em mulheres com SIAC. [1]

- **Cirurgias - Trato Urogenital e Ginecomastia**

As intervenções cirúrgicas devem ser assumidas apenas por cirurgiões com experiência no acompanhamento de crianças e indivíduos com ADS. Alguns estudos sugerem resultados satisfatórios nas cirurgias precoces. [7]

Em mulheres com síndrome de insensibilidade completa ou parcial aos androgénios, a profundidade da vagina pode ser inferior ao normal. [14,19] As mulheres cuja vagina se mantém pequena podem experienciar vários problemas sexuais. [10] Assim, está indicada a realização de terapêutica dilatadora após a puberdade e antes do estabelecimento de uma vida sexual ativa. [14,19]

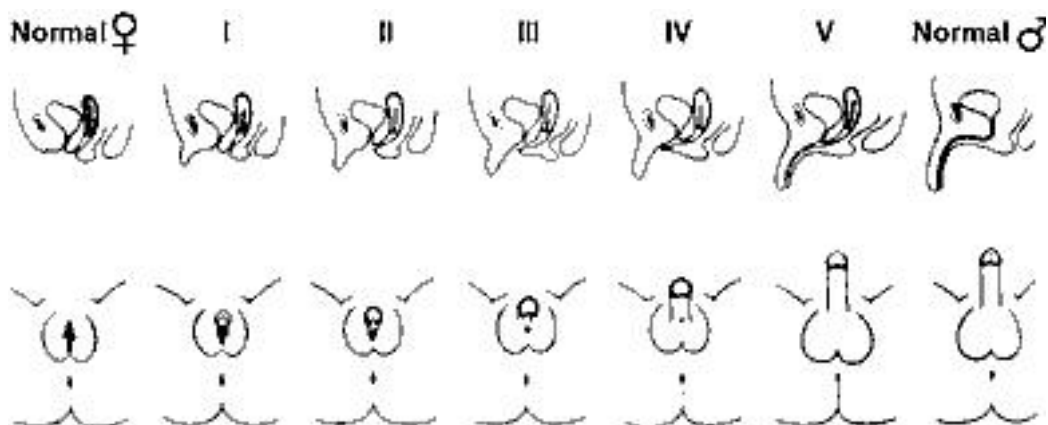
A vaginoplastia só deverá ser considerada se a dilatação não for eficaz, sendo executada durante ou após a adolescência com o paciente psicologicamente motivado. [14,19] Muitos doentes apresentam-se satisfeitos com a opção cirúrgica. [4,10] No entanto, há que ter em conta que nenhuma técnica é bem-sucedida em todos os casos. [7] A realização de vaginoplastia em idade pediátrica começou a ser reportada nos anos 90. Encontram-se várias técnicas descritas, no entanto, a utilização de enxerto intestinal é a opção cirúrgica mais escolhida, uma vez que apresenta melhores resultados estéticos e confere uma morbidade e probabilidade de complicações muito baixa. Sem mortalidade associada. O segmento de sigmoide é a primeira escolha, permitindo obter um tamanho vaginal adequado. As secreções, apesar de inicialmente abundantes, em 2 a 3 meses normalizam, obtendo-se um canal vaginal com lubrificação espontânea, assegurando relações sexuais normais. Trata-se de um procedimento bem tolerado, com baixo risco de falência, sem cicatrizes abdominais e normalmente sem necessidade de dilatação. As complicações da utilização de segmento intestinal, apesar de pouco frequentes, poderão incluir a necrose do enxerto, abscesso abdominal, estenose ou prolapso vaginal e dispareunia. O principal argumento para a não utilização desta



técnica é a possibilidade de desenvolvimento de colite, no entanto, encontram-se descritos casos de colite debelada apenas com terapêutica tópica. [35]

Embora raramente descrito, a construção de uma neovagina associa-se a um aumento do risco de neoplasia. [7,35]

Para mulheres com SIAP e clitoriomegália, encontram-se disponíveis técnicas cirúrgicas que reduzem o clítoris, dando primazia à inervação e função em detrimento da aparência. Esta opção só deverá ser considerada em casos de virilização severa (Prader III, IV e V). (Figura 6) [7,14] Embora não exista evidência sistemática, acredita-se que geralmente a realização de cirurgia por motivos estéticos no primeiro ano de vida diminui a inquietação dos pais e aumenta a ligação entre os pais e a criança. (7)



**Figura 6:** Classificação de Prader. Retirado de Speiser and White. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency; Endocrine Reviews. 2000;21(3):245-291.

Nos rapazes com SIAP e hipospádias, a correção cirúrgica deve ser feita tão cedo quanto possível. [14] Atualmente a cirurgia de reparação da hipospádias tem resultados satisfatórios do ponto de vista estético e funcional. No entanto, a escolha pelo sexo feminino tem sido considerada preferível em casos de submasculinização severos, uma vez que o tratamento cirúrgico e endócrino tem maior sucesso que a masculinização. [36]

Em casos de SIAP em que o sexo masculino é o escolhido, poderá ser necessário efetuar uma reconstrução do pénis. Trata-se de um procedimento cirúrgico difícil e complexo que a maioria das vezes não tem o sucesso esperado. Este depende do grau de hipospádias e da quantidade de tecido erétil. Os homens com faloplastia bem-sucedida poderão necessitar de uma prótese erétil. No entanto, a sua colocação encontra-se associada a uma elevada morbilidade. [7] Assim, a escolha pelo sexo masculino implica um maior número de cirurgias e geralmente pior resultado estético, sendo a aparência genital o principal fator que contribui para a insatisfação com a imagem corporal. [36]

A genitoplastia feminina requer menos procedimentos cirúrgicos do que a masculina para atingir resultados aceitáveis, resultando em menos problemas urológicos no futuro. [7]

Não existem estudos clínicos que avaliem a eficácia da cirurgia precoce (antes dos 12 meses de idade) comparativamente à realizada na adolescência e idade adulta, bem como estudos que concluem sobre a eficácia de diferentes técnicas. [7]

A remoção profilática de estruturas remanescentes, por exemplo derivados dos canais de Muller, não está indicada, efetuando-se apenas se originar sintomas. [7]

A ginecomastia que ocorre nos homens com resistência aos androgénios é semelhante aos outros tipos de ginecomastia. A mastectomia está indicada se a ginecomastia for desfigurante ou perturbante para o indivíduo. Por outro lado, há que considerar o risco aumentado de cancro da mama nos homens com insensibilidade parcial ou mínima. [14]

Em casos de escolha pelo terceiro género as cirurgias devem ser diferidas no tempo, até ao momento de escolha do sexo pelo indivíduo.

- **Apoio Psicológico**

O apoio psicológico deve fazer parte integrante do acompanhamento dos doentes, de modo a promover uma adaptação positiva à doença. [7] É oferecido também aos pais e tem como objetivo perceber as reações emocionais iniciais, bem como explorar as preocupações presentes e futuras. [16] Este é idealmente feito por especialistas experientes, que podem facilitar a tomada de decisões, nomeadamente escolhas relativas à determinação do sexo, terapêutica hormonal e opções cirúrgicas. [7]

Logo que a criança esteja suficientemente desenvolvida, deve ser feita uma avaliação psicológica da identidade de género, de modo a discutir a necessidade de reatribuição do sexo. O desenvolvimento da identidade de género começa depois dos 3 anos, no entanto, a idade mais precoce em que a sua avaliação é feita com segurança não é clara. Comportamentos atípicos para o género são mais comuns nas crianças com ADS relativamente à população em geral. Apesar disso, a sua identificação não traduz a necessidade de reatribuição do sexo. Caso o indivíduo deseje mudar o sexo, deve ser apoiado e auxiliado por especialistas na mudança. [7]

O processo de divulgação à criança é discutido e planeado com os pais desde o momento do diagnóstico. Sabe-se que noutras patologias ou em casos de adoção, a divulgação está associada a melhor adaptação psicológica. [7] Quando está em causa o momento adequado para informar uma mulher com SIAC da sua patologia, as opiniões diferem. A maioria das recomendações sugere que o indivíduo afetado seja informado gradualmente, tendo em conta a sua idade e maturidade. Por outro lado, sabe-se que quanto mais cedo for feita a divulgação menor será o trauma emocional associado. [14]

A frequência de grupos de apoio específicos poderá ser aconselhada. Estes grupos proporcionam auxílio contínuo aos pais e indivíduos afetados, fornecem informação sobre a síndrome e promovem a autonomia e autoconfiança do indivíduo. A

discussão dos problemas é mais fácil, encontrando-se o doente num meio ótimo para a partilha de acontecimentos e dúvidas. [7]

Muitos doentes evitam relações íntimas, apresentando aversão sexual. Este é um ponto-chave do acompanhamento psicológico, sendo importante o afastamento do medo de rejeição e aconselhamento sobre o processo de construção de uma relação com um parceiro. [7]

As intervenções médicas e experiências sexuais negativas podem fomentar sintomas de *stress* pós-traumático e a referência a um psiquiatra pode ser necessária. [7]

É ainda importante ter em conta os fatores sociais e culturais, uma vez que as ADS podem ser alvo de estigma. Os pontos de vista filosóficos e religiosos podem influenciar a forma como os pais encaram e respondem ao nascimento da criança. O fatalismo e sentimento de culpa têm influência, enquanto a pobreza e iliteracia estão associados a um menor acesso aos cuidados de saúde. [7]

## 7. CONCLUSÃO

A SIA é uma doença genética rara ligada ao X, com padrão de hereditariedade recessivo, causada por várias mutações no gene do recetor dos androgénios (Xq11-q13).

Clinicamente pode ser classificada em completa, parcial ou mínima, de acordo com o grau de resistência e manifestações associadas. A SIAC é normalmente diagnosticada em mulheres com amenorreia primária e a sua incidência é de aproximadamente 1 em 20.000. As formas parciais têm um largo espectro de apresentação, sendo caracterizadas pela presença de ambiguidade sexual ao nascimento. A síndrome de insensibilidade mínima aos androgénios caracteriza-se de forma geral pela presença de infertilidade num homem normal. A incidência e prevalência das formas parciais são ainda desconhecidas.

O largo espectro fenotípico, associado a exames complementares que podem ser de difícil interpretação, dificulta o diagnóstico, particularmente na infância. A nível molecular têm sido feitos progressos consideráveis. Atualmente o diagnóstico inequívoco confirmado bioquímica e geneticamente é possível. No entanto, apenas numa fração dos doentes, a análise molecular do gene do recetor deteta uma mutação relevante, sendo que quanto menos severo for o fenótipo, menor a probabilidade de sua identificação.

Uma equipa multidisciplinar experiente e competente é fundamental para o sucesso do acompanhamento destes indivíduos. E a educação para os profissionais de saúde de modo a que adquiram as capacidades necessárias para lidar com estes casos pode ser necessária.

Na SIA o diagnóstico preciso e precoce é importante para determinar ou confirmar o sexo, programar a gonadectomia e estabelecer a terapêutica de substituição hormonal indicada e permitirá o desenvolvimento das características sexuais, evitando complicações durante a idade adulta.

Tem sido recentemente aprovada uma lei em alguns países que permite a escolha por um terceiro género, um sexo indefinido que tem como principal objetivo deixar a decisão da escolha do sexo e das terapêuticas efetuadas para o indivíduo afetado. Este tipo de legislação vai contra as diretrizes atualmente em vigor, que incentivam o diagnóstico e atuação precoces, levando a necessidade de retificar os protocolos seguidos.

Existem ainda algumas questões que necessitam de resposta. Relativamente à epidemiologia, a incidência e prevalência das formas parciais mantêm-se desconhecidas. Deve manter-se o esforço em desenvolver ferramentas específicas para a deteção de anomalias no recetor dos androgénios. A correlação entre o genótipo e o

fenótipo continua a ser um dos pontos onde menos se sabe, sendo também um daqueles em que o seu claro esclarecimento poderia ser de grande utilidade para orientar novos casos. A identificação de outros fatores reguladores da expressão do RA e o conhecimento sobre as vias de sinalização envolvidas na organogénese embrionária dependentes do RA permitiria um conhecimento mais profundo sobre o desenvolvimento masculino e ajudaria a encontrar novas causas para os fenótipos de SIA sem identificação de qualquer mutação. Os resultados do tratamento de casos complexos são difíceis de avaliar a longo prazo, não existindo dados publicados. A necessidade de estudos com amostras representativas, grandes e homogéneas, e a avaliação dos resultados a longo prazo das medidas implementadas é evidente e, tratando-se de uma doença rara, é essencial a colaboração internacional e multicêntrica na abordagem desta questão. Os resultados sistemáticos deste tipo de avaliação permitiriam elaborar protocolos e diretrizes de atuação fundamentados, tornando a abordagem desta patologia baseada na evidência e não apenas na opinião dos profissionais.

De momento, alguns dos pontos referidos estão sob investigação no *EuroDSD project* ([www.eurodsd.eu](http://www.eurodsd.eu)), um projeto de pesquisa europeu que procura reunir numa base de dados única informação sobre os doentes de vários centros de acompanhamento. Pretende-se avaliar um largo grupo de indivíduos e as suas mutações, descobrindo novas causas de ADS, estudando a função do recetor dos androgénios do ponto de vista da biologia molecular e avaliando e adaptando a terapêutica à mutação em causa.

## 8. AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, *Dra. Margarida Bastos*, do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), E.P.E., pela disponibilidade e interesse, bem como por todo o apoio prestado.

À *Catarina Lopes*, Técnica de Referência do Serviço de Documentação da Biblioteca do CHUC, pelo auxílio na obtenção dos artigos utilizados.

À *Joana*, pelo exemplo, pelo estímulo e por continuar a cuidar. Afinal, “somos responsáveis para todo o sempre por aquilo que cativamos”. À *Diana*, por caminhar ao lado desde o início. À *Elisa* e à *Cristina* pela companhia, pela amizade e pelo apoio, ao longo destes anos.

Aos pais, *Aida e Dinis*, pelas palavras certas e olhares tranquilizadores, por terem sempre acreditado, por serem a base e o abrigo. E, principalmente, por permitirem que o sonho se tornasse real.

À *Bia*, pelos sorrisos e paciência, pela companhia constante e motivação.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Achermann JC, Hughes IA. Disorders of Sex Development. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen RP, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.868-934.
2. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex Determination and Differentiation. *N Engl J Med*. 2004;350:367-78.
3. Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Torán N, Piró C, et al. Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1876-88.
4. Conte FA, Grumbach MM. Disorders of Sex Determination and Differentiation. In Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9ed.: The McGraw-Hill; 2011.
5. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Disorders of sex development. In Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed.: McGraw-Hill; 2012.
6. Werner R, Grottsch H, Olaf H. 46,XY disorders of sex development – the undermasculinised male with disorders of androgen action. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 24: 263–277.
7. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA and LWPES/ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. 2006.
8. Wood P. Clinical Standards for Service Planning in PAG. *BritSPAG*. 2011.
9. Bertelloni S, Baroncelli GI, Mora S. Bone Health in Disorders of Sex Differentiation. *Sex Dev* 2010;4:270–284.
10. Griffin J, Wilson J, Snyder P, Matsumoto A, Martin K. Clinical manifestations and pathogenesis of disorders of the androgen receptor. [Online]. Jan 2013. Available from: <http://www.uptodate.com>.
11. Androgen insensitivity syndrome. [Online]. 2008. Available from: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/androgen-insensitivity-syndrome>.
12. Mendoza N, Motos M. Androgen insensitivity syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29(1):1-5.
13. Melo K, Mendonça B, Billerbeck AE, Costa E, Latronico A, Arnhold I. Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos: Análise Clínica, Hormonal e Molecular de 33 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(1):87-97.
14. Griffin JE, Wilson JD. Diagnosis and treatment of disorders of androgen receptor. [Online]. 2013. Available from: <http://www.uptodate.com>.
15. Levitsky L, Houk C. Evaluation of the infant with ambiguous genitalia. [Online]. Oct 2013. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
16. Ahmed S, Achermann J, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, et al. UK



- guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clinical Endocrinology*. 2011;75:12–26.
17. Bianca S, Cataliotti A, Bartoloni G, Torrente I, Barrano B, Boemi G, et al. Prenatal Diagnosis of Androgen Insensitivity Syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2009;26:167–169.
  18. American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2008; 90:S219-25.
  19. Dewhurst J, Grant DB. Intersex problems. *Archives of Disease in Childhood*. 1984;59:1191-1194.
  20. Bouvattier C, Mignot B, Lefèvre H, Morel Y, Bougnères P. Impaired Sexual Activity in Male Adults with Partial Androgen Insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:3310-3315.
  21. Kojima Y, Mizuno K, Nakane A, Kato T, Kohri K, Hayashi Y. Long-term physical, hormonal, and sexual outcome of males with disorders of sex development. *Journal of Pediatric Surgery*. 2009;44:1491–1496.
  22. Wilson JM, Arnhyrn A, Champeau A, Ebberts M, Coakley F, Baskin L. Complete androgen insensitivity syndrome: An anatomic evaluation and sexual function questionnaire pilot study. *Journal of Pediatric Urology*. 2011;7:416-421.
  23. Wisniewski A, Migeon C, Meyer-Bahlburg H, Gearhart J, Berkovitz G, Brown T, et al. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Long-Term Medical, Surgical, and Psychosexual Outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85:2664-2669.
  24. ILGA - Europe. Public Statement by the Third International Intersex Forum. [Online].2013. Available from: [http://www.ilga-europe.org/home/news/latest/intersex\\_forum\\_2013](http://www.ilga-europe.org/home/news/latest/intersex_forum_2013).
  25. BBC News Europe. Germany allows 'indeterminate' gender at birth. [Online]. 2013. Available from: <http://www.bbc.co.uk/news/world-europe-24767225>.
  26. Advocates for informed choice. Joint Statement from Androgen Insensitivity Syndrome – Disorders of Sex Development Support Group and Advocates for Informed Choice Respond to Germany’s New Third Gender Law. [Online]. 2013. Available from: <http://aiclegal.org/joint-statement-from-androgen-insensitivity-syndrome-disorders-of-sex-development-support-group-ais-dsdsg-and-advocates-for-informed-choice-aic-respond-to-germanys-new-third-gen/>.
  27. Marcus R, Leary D, Schneider D, Shane E, Favus M, Quigley C. The Contribution of Testosterone to Skeletal Development and Maintenance: Lessons from the Androgen Insensitivity Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1032-7.
  28. Daniel MS. Turner Syndrome Medication - Medscape. [Online]. 2013. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/949681-medication#4>.
  29. Grino PB; Isidro-Gutierrez RF; Griffin JE; Wilson JD. Androgen resistance associated with a qualitative abnormality of the androgen receptor and responsive to high dose androgen therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(3):578.

30. Ong YC, Wong HB, Adaikan G, Yong EL. Directed pharmacological therapy of ambiguous genitalia due to an androgen receptor gene mutation. *Lancet*. 1999;354(9188):1444.
31. Price P, Wass JA, Griffin JE, Leshin M, Savage MO, Large DM, et al. High dose androgen therapy in male pseudohermaphroditism due to 5 alpha-reductase deficiency and disorders of the androgen receptor. *J Clin Invest*. 1984;74(4):1496.
32. Looijenga L, Hersmus R, Leeuw B, Stoop H, Cools M, Oosterhuis J, et al. Gonadal tumours and DSD. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 24:291–310.
33. Sakai N, Yamada T, Asao T, Baba M, Yoshida M, Murayama T. Bilateral testicular tumors in androgen insensitivity syndrome. *International Journal of Urology*. 2000; 7:390-392.
34. Hurt WG, Bodurtha JN, McCall JB, Ali MM. Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(3):530-1.
35. Lima M, Ruggeri G, Randi B, Dòmini M, Gargano T, Pergola EL, et al. Vaginal replacement in the pediatric age group: a 34-year experience of intestinal vaginoplasty in children and young girls. *Journal of Pediatric Surgery*. 2010; 45:2087–2091.
36. Migeon C, Wisniewski A, Gearhart J, Meyer-Bahlburg H, Rock J, Brown T, et al. Ambiguous Genitalia With Perineoscrotal Hypospadias in 46,XY Individuals: Long-Term Medical, Surgical, and Psychosexual Outcome. *Pediatrics* 2002;e31:110.
37. Quigley C, Bellis AD, Marschke K, El-Awady M, Wilson E, French. F. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev*. 1995;16:271–321.
38. Saman AE, Ismael A, Zakherah M, Nasr A, Tawfik R, Bedaiwy M. Enhancement balloon vaginoplasty for treatment of blind vagina due to androgen insensitivity syndrome. *Fertil Steril* 2011;95:779–82.
39. Dacou-Voutetakis C. A multidisciplinary approach to the management of children with complex genital anomalies. [Online].; 2007. Available from: [www.nature.com/clinicalpractice](http://www.nature.com/clinicalpractice).
40. Speiser and White. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency; *Endocrine Reviews*. 2000;21(3):245-291.

## **ANEXOS**

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)						
DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Ciproterona + Etinilestradiol	Acetato Ciproterona/Etinilestradiol 2 mg/0,035 mg Comprimidos	Comprimido revestido	2 mg + 0.035 mg	Autorizado	S	Mylan, Lda.
Ciproterona + Etinilestradiol	Ciproterona + Etinilestradiol Generis	Comprimido revestido	2 mg + 0.035 mg	Autorizado	S	Generis Farmacêutica, S.A.
Ciproterona + Etinilestradiol	Diane 35	Comprimido revestido	2 mg + 0.035 mg	Autorizado	N	Berlifarma - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Ciproterona + Valerato de estradiol	Climen	Comprimido revestido	(1 mg + 2 mg) + (2 mg)	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Cloromadinona + Etinilestradiol	Belara	Comprimido revestido por película	2 mg + 0.03 mg	Autorizado	N	Gedeon Richter, Plc.
Cloromadinona + Etinilestradiol	Bonae	Comprimido revestido por película	2 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Laboratorios Leon Farma, S.A.
Cloromadinona + Etinilestradiol	Clarissa	Comprimido revestido por película	2 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Italfarmaco - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Cloromadinona + Etinilestradiol	Cloromadinona + Etinilestradiol Delta	Comprimido revestido por película	2 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Madaus GmbH
Cloromadinona + Etinilestradiol	Jeniasta	Comprimido revestido por película	2 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Actavis Group PTC ehf.
Cloromadinona + Etinilestradiol	Libeli	Comprimido revestido por película	2 mg + 0.03 mg	Autorizado	N	Gedeon Richter, Plc.
Desogestrel + Etinilestradiol	Benidette	Comprimido	0.15 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Actavis Group PTC ehf.
Desogestrel + Etinilestradiol	Benifema	Comprimido	0.15 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Actavis Group PTC ehf.
Desogestrel + Etinilestradiol	Desogestrel + Etinilestradiol Generis	Comprimido	0.15 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Stragen Nordic A/S
Desogestrel + Etinilestradiol	Desogestrel + Etinilestradiol Generis	Comprimido	0.15 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Stragen Nordic A/S
Desogestrel + Etinilestradiol	Desogestrel + Etinilestradiol Mylan	Comprimido	0.15 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Mylan, Lda.
Desogestrel + Etinilestradiol	Desogestrel + Etinilestradiol Mylan	Comprimido	0.15 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Mylan, Lda.

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)						
DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Desogestrel + Etinilestradiol	Gracial	Comprimido	Associação	Autorizado	N	Merck Sharp & Dohme, Lda.
Desogestrel + Etinilestradiol	Laurina	Comprimido revestido por película	Associação	Autorizado	N	Merck Sharp & Dohme, Lda.
Desogestrel + Etinilestradiol	Laurina 28	Comprimido revestido por película	Associação	Autorizado	N	Merck Sharp & Dohme, Lda.
Desogestrel + Etinilestradiol	Marvelon	Comprimido	0.15 mg + 0.03 mg	Autorizado	N	Merck Sharp & Dohme, Lda.
Desogestrel + Etinilestradiol	Mercilon	Comprimido	0.15 mg + 0.02 mg	Autorizado	N	Merck Sharp & Dohme, Lda.
Desogestrel + Etinilestradiol	Novynette	Comprimido revestido por película	0.15 mg + 0.02 mg	Autorizado	N	Gedeon Richter, Plc.
Desogestrel + Etinilestradiol	Regulon	Comprimido revestido por película	0.15 mg + 0.03 mg	Autorizado	N	Gedeon Richter, Plc.
Didrogestrona + Estradiol	Femoston	Comprimido revestido	2.5 mg + 0.5 mg	Autorizado	N	Abbott Laboratórios, Lda.
Didrogestrona + Estradiol	Femoston 1/10	Comprimido revestido	(10 mg + 1 mg) + (1 mg)	Autorizado	N	Abbott Laboratórios, Lda.
Didrogestrona + Estradiol	Femoston 1/5	Comprimido revestido	5 mg + 1 mg	Autorizado	N	Abbott Laboratórios, Lda.
Didrogestrona + Estradiol	Femoston 2/10	Comprimido revestido por película	(10 mg + 2 mg) + (2 mg)	Autorizado	N	Abbott Laboratórios, Lda.
Dienogest + Etinilestradiol	Denille	Comprimido revestido por película	2 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Laboratórios EFFIK, Sociedade Unipessoal, Lda.
Dienogest + Etinilestradiol	Dienogest + Etinilestradiol Famy Care	Comprimido revestido por película	2 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Famy Care Europe Ltd.
Dienogest + Etinilestradiol	Sibilla	Comprimido revestido por película	2 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Gedeon Richter, Plc.
Dienogest + Etinilestradiol	Valette	Comprimido revestido	2 mg + 0.03 mg	Autorizado	N	Berlifarma - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Dienogest + Valerato de estradiol	Climodien	Comprimido revestido	2 mg + 2 mg	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)

DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Dienogest + Valerato de estradiol	Qlaira	Comprimido revestido por película	Associação	Autorizado	N	Berlifarma - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Drospirenona + Estradiol	Angeliq	Comprimido revestido	2 mg + 1 mg	Autorizado	N	Berlex - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Aliane	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	N	Lusal - Produção Químico-Farmacêutica Luso-Alemã, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Aranka	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Gedeon Richter, Plc.
Drospirenona + Etinilestradiol	Arankelle	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Gedeon Richter, Plc.
Drospirenona + Etinilestradiol	Arankitelle	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Gedeon Richter, Plc.
Drospirenona + Etinilestradiol	Ballissens	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Daylette	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Gedeon Richter, Plc.
Drospirenona + Etinilestradiol	Dioz	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Droseffik	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Laboratórios EFFIK, Sociedade Unipessoal, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Drosianelle	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Drosianne	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Drosurall	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Laboratórios EFFIK, Sociedade Unipessoal, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Drosure	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Laboratórios EFFIK, Sociedade Unipessoal, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Flexyess	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	N	Berlex - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Liladros	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Gedeon Richter, Plc.

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)

DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Drospirenona + Etinilestradiol	Linatera	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	N	Berlifarma - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Nelecta	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Laboratorios Leon Farma, S.A.
Drospirenona + Etinilestradiol	Palandra	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Lusal - Produção Químico-Farmacêutica Luso-Alemã, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Petibelle	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Autorizado	N	Lusal - Produção Químico-Farmacêutica Luso-Alemã, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Sidreta	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Sidretella	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	S	Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Tunile	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Autorizado	S	Laboratorios Leon Farma, S.A.
Drospirenona + Etinilestradiol	Yasmin	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Drospirenona + Etinilestradiol	Yasminelle	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	N	Berlex - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Yaz	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Autorizado	N	Berlex - Especialidades Farmacêuticas, Lda.
Estradiol	Climara	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Estradiol	Dermestril 100	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Autorizado	N	Laboratórios Delta, S.A.
Estradiol	Dermestril 25	Sistema transdérmico	25 µg/24 h	Autorizado	N	Laboratórios Delta, S.A.
Estradiol	Dermestril 50	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Autorizado	N	Laboratórios Delta, S.A.
Estradiol	Dermestril-Septem 25	Sistema transdérmico	25 µg/24 h	Autorizado	N	Laboratórios Delta, Lda.
Estradiol	Dermestril-Septem 50	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Autorizado	N	Laboratórios Delta, Lda.
Estradiol	Dermestril-Septem 75	Sistema transdérmico	75 µg/24 h	Autorizado	N	Laboratórios Delta, Lda.
Estradiol	Epiestrol 100	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Autorizado	N	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Estradiol	Epiestrol 25	Sistema transdérmico	25 µg/24 h	Autorizado	N	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Estradiol	Epiestrol 50	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Autorizado	N	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Estradiol	Epiestrol-Septem 25	Sistema transdérmico	25 µg/24 h	Autorizado	N	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Estradiol	Epiestrol-Septem 50	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Autorizado	N	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)

DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Estradiol	Epiestrol-Septem 75	Sistema transdérmico	75 µg/24 h	Autorizado	N	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Estradiol	Estraderm Mx 100	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Autorizado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Estraderm Mx 25	Sistema transdérmico	25 µg/24 h	Autorizado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Estraderm Mx 50	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Autorizado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Estradot	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Autorizado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Estradot	Sistema transdérmico	25 µg/24 h	Autorizado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Estradot	Sistema transdérmico	37.5 µg/24 h	Autorizado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Estradot	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Autorizado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Estradot	Sistema transdérmico	75 µg/24 h	Autorizado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Estreva	Gel	1 mg/g	Autorizado	N	Laboratoire Théramex
Estradiol	Estrofem	Comprimido revestido por película	1 mg	Autorizado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico Unipessoal, Lda.
Estradiol	Estrofem	Comprimido revestido por película	2 mg	Autorizado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico Unipessoal, Lda.
Estradiol	Femsete	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Autorizado	N	Laboratoire Théramex
Estradiol	Femsete 75	Sistema transdérmico	75 µg/24 h	Autorizado	N	Laboratoire Théramex
Estradiol	Vagifem	Comprimido vaginal	0.010 mg	Autorizado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico Unipessoal, Lda.
Estradiol	Vagifem	Comprimido vaginal	0.025 mg	Autorizado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico Unipessoal, Lda.
Estradiol	Zumenon	Comprimido revestido por película	2 mg	Autorizado	N	Abbott Laboratórios, Lda.
Estradiol + Gestodeno	Avadene 1	Comprimido revestido por película	(1 mg) + (1 mg + 0.025 mg)	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.



Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)

DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Estradiol + Levonorgestrel	Femsete Combi	Sistema transdérmico	(1.5 mg) + (1.5 mg + 1.5 mg)	Autorizado	N	Laboratoire Théramex
Estradiol + Levonorgestrel	Femsete Evo	Sistema transdérmico	1.5 mg + 0.525 mg	Autorizado	N	Laboratoire Théramex
Estradiol + Nomegestrol	IOA	Comprimido revestido por película	1.5 mg + 2.5 mg	Autorizado	N	Merck Sharp & Dohme, Ltd.
Estradiol + Nomegestrol	Naemis	Comprimido	(1.5 mg) + (1.5 mg + 3.75 mg)	Autorizado	N	Laboratoire Théramex
Estradiol + Nomegestrol	Zoely	Comprimido revestido por película	1.5 mg + 2.5 mg	Autorizado	N	Theramex S.r.l.
Estradiol + Noretisterona	Activelle	Comprimido revestido	1 mg + 0.5 mg	Autorizado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico Unipessoal, Lda.
Estradiol + Noretisterona	Activelle	Comprimido revestido por película	0.5 mg + 0.1 mg	Autorizado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico Unipessoal, Lda.
Estradiol + Noretisterona	Estalis 50/250	Sistema transdérmico	50 µg/24 h + 250 µg/24 h	Autorizado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol + Noretisterona	Estalis Sequi	Sistema transdérmico	Associação	Autorizado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol + Noretisterona	Kliogest	Comprimido revestido por película	2 mg + 1 mg	Autorizado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico Unipessoal, Lda.
Estradiol + Noretisterona	Novofem	Comprimido revestido	(1 mg + 1 mg) + (1 mg)	Autorizado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico Unipessoal, Lda.
Estradiol + Noretisterona	Trisequens	Comprimido revestido por película	Associação	Autorizado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico Unipessoal, Lda.
Etinilestradiol + Etonogestrel	Circlet	Sistema de libertação vaginal	0.015 mg/24 h + 0.12 mg/24 h	Autorizado	N	Merck Sharp & Dohme, Lda.
Etinilestradiol + Etonogestrel	NuvaRing	Sistema de libertação vaginal	0.015 mg/24 h + 0.12 mg/24 h	Autorizado	N	Merck Sharp & Dohme, Lda.
Etinilestradiol + Gestodeno	Effipen	Comprimido revestido	0.03 mg + 0.075 mg	Autorizado	S	Laboratórios EFFIK, Sociedade Unipessoal, Lda.
Etinilestradiol + Gestodeno	Estinette	Comprimido revestido	0.02 mg + 0.075 mg	Autorizado	S	Laboratórios EFFIK, Sociedade Unipessoal, Lda.

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)						
DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Etinilestradiol + Gestodeno	Etinilestradiol + Gestodeno Dorinette	Comprimido revestido	0.03 mg + 0.075 mg	Autorizado	S	Medimpex France, S.A,
Etinilestradiol + Gestodeno	Etinilestradiol + Gestodeno Generis	Comprimido revestido	0.02 mg + 0.075 mg	Autorizado	S	Generis Farmacêutica, S.A.
Etinilestradiol + Gestodeno	Etinilestradiol + Gestodeno Generis	Comprimido revestido	0.03 mg + 0.075 mg	Autorizado	S	Generis Farmacêutica, S.A.
Etinilestradiol + Gestodeno	Etinilestradiol + Gestodeno Gestilla	Comprimido revestido	0.02 mg + 0.075 mg	Autorizado	S	Medimpex France, S.A,
Etinilestradiol + Gestodeno	Etinilestradiol + Gestodeno Phagecon	Comprimido revestido por película	0.015 mg + 0.06 mg	Autorizado	S	Stragen Nordic A/S
Etinilestradiol + Gestodeno	Gynera	Comprimido revestido	0.03 mg + 0.075 mg	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Etinilestradiol + Gestodeno	Harmonet	Comprimido revestido	0.02 mg + 0.075 mg	Autorizado	N	Laboratórios Pfizer, Lda.
Etinilestradiol + Gestodeno	Juliperla	Comprimido revestido	0.02 mg + 0.075 mg	Autorizado	S	Actavis Group PTC ehf.
Etinilestradiol + Gestodeno	Microgeste	Comprimido revestido por película	0.015 mg + 0.06 mg	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Etinilestradiol + Gestodeno	Minesse	Comprimido revestido por película	0.015 mg + 0.06 mg	Autorizado	N	Laboratórios Pfizer, Lda.
Etinilestradiol + Gestodeno	Minigeste	Comprimido revestido	0.02 mg + 0.075 mg	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Etinilestradiol + Gestodeno	Minulet	Comprimido revestido	0.03 mg + 0.075 mg	Autorizado	N	Laboratórios Pfizer, Lda.
Etinilestradiol + Gestodeno	Sofiperla	Comprimido revestido	0.03 mg + 0.075 mg	Autorizado	S	Actavis Group PTC ehf.
Etinilestradiol + Gestodeno	Tri-Gynera	Comprimido revestido	Associação	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Etinilestradiol + Gestodeno	Tri-Minulet	Comprimido revestido	Associação	Autorizado	N	Laboratórios Pfizer, Lda.
Etinilestradiol + Gestodeno	Varianta	Comprimido revestido por película	0.015 mg + 0.06 mg	Autorizado	S	Gedeon Richter, Plc.

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)

DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Effilevo	Comprimido revestido por película	0.02 mg + 0.1 mg	Autorizado	S	Laboratórios EFFIK, Sociedade Unipessoal, Lda.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Etinilestradiol + Levonorgestrel Famy Care	Comprimido revestido	0.03 mg + 0.15 mg	Autorizado	S	Famy Care Europe Ltd.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Etinilestradiol + Levonorgestrel Generis	Comprimido revestido por película	0.02 mg + 0.1 mg	Autorizado	S	Generis Farmacêutica, S.A.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Etinilestradiol + Levonorgestrel Generis	Comprimido revestido por película	0.03 mg + 0.15 mg	Autorizado	S	Generis Farmacêutica, S.A.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Etinilestradiol + Levonorgestrel Rigevidon	Comprimido revestido	0.03 mg + 0.15 mg	Autorizado	S	Medimpex France, S.A,
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Etinilestradiol+Levonorgestrel Triregol(0,03+0,05)+(0,04+0,075)+(0,03+0,125) mg	Comprimido revestido	Associação	Autorizado	S	Medimpex France, S.A,
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Gesffiset	Comprimido revestido por película	0.02 mg + 0.1 mg	Autorizado	S	Laboratórios EFFIK, Sociedade Unipessoal, Lda.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Microginon	Comprimido revestido	0.03 mg + 0.15 mg	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Miranova	Comprimido revestido	0.02 mg + 0.1 mg	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Trinordiol	Comprimido revestido	Associação	Autorizado	N	Laboratórios Pfizer, Lda.
Etinilestradiol + Norelgestromina	Evra	Sistema transdérmico	20 µg/24 h + 150 µg/24 h	Autorizado	N	Janssen-Cilag International N.V.
Etinilestradiol + Norgestimato	Etinilestradiol + Norgestimato Famy Care	Comprimido	0.035 mg + 0.25 mg	Autorizado	S	Famy Care Europe Ltd.
Medroxiprogesterona + Valerato de estradiol	Dilena	Comprimido	(2 mg) + (10 mg + 2 mg)	Autorizado	N	Orion Corporation
Norgestrel + Valerato de estradiol	Progyluton	Comprimido revestido	(0.5 mg + 2 mg) + (2 mg)	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Ciproterona + Etinilestradiol	Acetato de Ciproterona + Etinilestradiol Arielle 2 mg + 0,035 mg comprimidos rev	Comprimido revestido	2 mg + 0.035 mg	Caducado	S	Lusal - Produção Químico-Farmacêutica Luso-Alemã, Lda.

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)						
DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Desogestrel + Etinilestradiol	Desogestrel 0,15 mg / Etinilestradiol 0,02 mg Comprimido revestido	Comprimido revestido	0.15 mg + 0.02 mg	Caducado	S	Jenapharm GmbH & Co. KG
Didrogesterona + Estradiol	Femoston 2/20	Comprimido revestido	(20 mg + 2 mg) + (2 mg)	Caducado	N	Solvay Farma, Lda.
Estradiol	Estriel 100	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Caducado	N	Rhône-Poulenc Rorer, Lda.
Estradiol	Estriel 37,5	Sistema transdérmico	37.5 µg/24 h	Caducado	N	Rhône-Poulenc Rorer, Lda.
Estradiol	Estriel 50	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Caducado	N	Rhône-Poulenc Rorer, Lda.
Estradiol	Estriel 75	Sistema transdérmico	75 µg/24 h	Caducado	N	Rhône-Poulenc Rorer, Lda.
Estradiol	Menormon	Comprimido revestido	1 mg	Caducado	N	Laborterapia - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Menormon	Comprimido revestido	2 mg	Caducado	N	Laborterapia - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Oestrodose	Gel	0.6 mg/g	Caducado	N	Laboratoires Besins International
Estradiol + Noretisterona	Menornet	Comprimido revestido	2 mg + 1 mg	Caducado	N	Laborterapia - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol + Noretisterona	Menorplus	Comprimido revestido	2 mg + (1 mg + 2 mg)	Caducado	N	Laborterapia - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Etinilestradiol + Gestodeno	Harmonet 28	Comprimido revestido	0.02 mg + 0.075 mg	Caducado	N	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda.
Etinilestradiol + Gestodeno	Minigeste Td	Comprimido revestido	0.02 mg + 0.075 mg	Caducado	N	Schering Lusitana, Lda.
Fluprednidenol + Estradiol	Crinohermal	Solução cutânea	0.25 mg/g + 0.5 mg/g	Caducado	N	Almirall Hermal GmbH
Benzoato de estradiol + Progesterona	Emmenovis	Suspensão injectável	5 mg/4 ml + 50 mg/4 ml	Revogado	N	Laboratórios Vitória, S.A.
Ciproterona + Etinilestradiol	Ciproterona + Etinilestradiol Bexal 2 mg + 0,035 mg Comprimidos Revestidos	Comprimido revestido	2 mg + 0.035 mg	Revogado	S	Bexal Produtos Farmacêuticos, S.A.
Ciproterona + Etinilestradiol	Ciproterona + Etinilestradiol Inventis	Comprimido revestido	2 mg + 0.035 mg	Revogado	S	Generis Farmacêutica, S.A.

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)

DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Ciproterona + Etinilestradiol	Ciproterona + Etinilestradiol Ranbaxy	Comprimido revestido	2 mg + 0.035 mg	Revogado	S	Ranbaxy Portugal - Comércio e Des. de Produtos Farmacêuticos, Unip., Lda.
Cloromadinona + Etinilestradiol	Tyarena	Comprimido revestido por película	2 mg + 0.03 mg	Revogado	S	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Desogestrel + Estradiol	Liseta	Comprimido revestido	1.5 mg + (0.15 mg + 1.5 mg)	Revogado	N	Organon Portuguesa - Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda.
Desogestrel + Etinilestradiol	Desogestrel + Etinilestradiol Famy	Comprimido	0.15 mg + 0.02 mg	Revogado	S	Famy Care Europe Ltd.
Desogestrel + Etinilestradiol	Desogestrel + Etinilestradiol Famy	Comprimido	0.15 mg + 0.03 mg	Revogado	S	Famy Care Europe Ltd.
Desogestrel + Etinilestradiol	Desogestrel 0,15 mg / Etinilestradiol 0,02 mg Comprimido revestido	Comprimido revestido	0.15 mg + 0.02 mg	Revogado	S	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda.
Desogestrel + Etinilestradiol	Desogestrel 0,15 mg / Etinilestradiol 0,03 mg Comprimido revestido	Comprimido revestido	0.15 mg + 0.03 mg	Revogado	S	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda.
Desogestrel + Etinilestradiol	Desogestrel 0,15 mg / Etinilestradiol 0,03 mg Comprimidos revestidos	Comprimido revestido	0.15 mg + 0.03 mg	Revogado	S	Jenapharm GmbH & Co. KG
Desogestrel + Etinilestradiol	Ydeza	Comprimido	0.15 mg + 0.02 mg	Revogado	S	Stragen Nordic A/S
Desogestrel + Etinilestradiol	Ydeza	Comprimido	0.15 mg + 0.03 mg	Revogado	S	Stragen Nordic A/S
Didrogesteron + Estradiol	Femphasyl 1/10	Comprimido revestido	(1 mg) + (10 mg + 1 mg)	Revogado	N	Solvay Farma, Lda
Didrogesteron + Estradiol	Femphasyl 1/5	Comprimido revestido	5 mg + 1 mg	Revogado	N	Solvay Farma, Lda
Dienogest + Etinilestradiol	Jeanine	Comprimido revestido	2 mg + 0.03 mg	Revogado	N	Lusal - Produção Químico-Farmacêutica Luso-Alemã, Lda.
Dienogest + Valerato de estradiol	Lafamme	Comprimido revestido	2 mg + 2 mg	Revogado	N	Lusal - Produção Químico-Farmacêutica Luso-Alemã, Lda.
Drospirenona + Estradiol	Allurene	Comprimido revestido	2 mg + 1 mg	Revogado	N	Lusal - Produção Químico-Farmacêutica Luso-Alemã, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Dretine	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Revogado	S	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)						
DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Drospirenona + Etinilestradiol	Dretinelle	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Revogado	S	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Drospirenona + Etinilestradiol	Drospirenona + Etinilestradiol Sandoz	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Revogado	S	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Drospirenona + Etinilestradiol Sandoz	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Revogado	S	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Drospirenona + Etinilestradiol	Varene	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Revogado	S	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Drospirenona + Etinilestradiol	Varenelle	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Revogado	S	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Estradiol	Aerodiol	Solução para pulverização nasal	0.15 mg/dose	Revogado	N	Les Laboratoires Servier
Estradiol	Climara 25	Sistema transdérmico	25 µg/24 h	Revogado	N	Bayer Portugal, S.A.
Estradiol	Climara Forte	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Revogado	N	Bayer Portugal, S.A.
Estradiol	Ephelia	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Revogado	N	Fournier Farmacêutica Portugal, Lda.
Estradiol	Ephelia	Sistema transdérmico	25 µg/24 h	Revogado	N	Fournier Farmacêutica Portugal, Lda.
Estradiol	Ephelia	Sistema transdérmico	37.5 µg/24 h	Revogado	N	Fournier Farmacêutica Portugal, Lda.
Estradiol	Ephelia	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Revogado	N	Fournier Farmacêutica Portugal, Lda.
Estradiol	Ephelia	Sistema transdérmico	75 µg/24 h	Revogado	N	Fournier Farmacêutica Portugal, Lda.
Estradiol	Estradiol Hexal 4 mg Sistema Transdérmico	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Revogado	N	Bexal Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Estradiol Hexal 8 mg Sistema Transdérmico	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Revogado	N	Bexal Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Estradiol Servier	Solução para pulverização nasal	0.15 mg/dose	Revogado	N	Les Laboratoires Servier
Estradiol	Estrapatch	Sistema transdérmico	40 µg/24 h	Revogado	N	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Portugal, Lda.
Estradiol	Estrapatch	Sistema transdérmico	60 µg/24 h	Revogado	N	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Portugal, Lda.
Estradiol	Estrapatch	Sistema transdérmico	80 µg/24 h	Revogado	N	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Portugal, Lda.
Estradiol	Estring	Sistema de libertação vaginal	2 mg	Revogado	N	Laboratórios Pfizer, Lda.
Estradiol	Estrofem	Comprimido revestido	2 mg	Revogado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico, Unipessoal, Lda.

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)

DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Estradiol	Estrofem Forte	Comprimido revestido	4 mg	Revogado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico, Unipessoal, Lda.
Estradiol	Estrogele	Gel	0.6 mg/g	Revogado	N	Jaba Recordati, S. A.
Estradiol	Estronar Gel	Gel	0.6 mg/g	Revogado	N	A. Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A.
Estradiol	Femiderm MX 100	Sistema transdérmico	3 mg (100 µg/24 h)	Revogado	N	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Femiderm MX 25	Sistema transdérmico	0.75 mg (25 µg/24 h)	Revogado	N	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Femiderm MX 50	Sistema transdérmico	1.5 mg (50 µg/24 h)	Revogado	N	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Feminova 100	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Revogado	N	Laboratoire Théramex
Estradiol	Feminova 75	Sistema transdérmico	75 µg/24 h	Revogado	N	Laboratoire Théramex
Estradiol	Femring	Anel vaginal	0.05 mg/24 h	Revogado	N	Galen, Ltd.
Estradiol	Femsete 100	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Revogado	N	Laboratoire Théramex
Estradiol	Menorest 100	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Revogado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Menorest 37,5	Sistema transdérmico	37.5 µg/24 h	Revogado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Menorest 50	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Revogado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Menorest 75	Sistema transdérmico	75 µg/24 h	Revogado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol	Merimono 1	Comprimido revestido	1 mg	Revogado	N	Shire Pharmaceuticals Contracts, Ltd.
Estradiol	Merimono 2	Comprimido revestido	2 mg	Revogado	N	Shire Pharmaceuticals Contracts, Ltd.
Estradiol	Oesclim	Sistema transdérmico	0.025 mg/24 h	Revogado	N	Fournier Farmacêutica Portugal, Lda.
Estradiol	Oesclim	Sistema transdérmico	0.0375 mg/24 h	Revogado	N	Fournier Farmacêutica Portugal, Lda.
Estradiol	Oesclim	Sistema transdérmico	0.05 mg/24 h	Revogado	N	Fournier Farmacêutica Portugal, Lda.
Estradiol	Oesclim	Sistema transdérmico	0.075 mg/24 h	Revogado	N	Fournier Farmacêutica Portugal, Lda.
Estradiol	Oesclim	Sistema transdérmico	0.1 mg/24 h	Revogado	N	Fournier Farmacêutica Portugal, Lda.
Estradiol	Progynova	Comprimido revestido	2 mg	Revogado	N	Schering Lusitana, Lda.
Estradiol	Sandrena	Gel	0.5 mg	Revogado	N	Organon Portuguesa - Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda.
Estradiol	Sandrena	Gel	1 mg	Revogado	N	Organon Portuguesa - Produtos Químicos e Farmacêuticos, Lda.
Estradiol	System 100	Sistema transdérmico	100 µg/24 h	Revogado	N	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estradiol	System 25	Sistema transdérmico	25 µg/24 h	Revogado	N	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estradiol	System 50	Sistema transdérmico	50 µg/24 h	Revogado	N	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estradiol	System 75	Sistema transdérmico	75 µg/24 h	Revogado	N	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estradiol	Xosteon	Comprimido revestido	1 mg	Revogado	N	Solvay Farma, Lda.
Estradiol	Xosteon	Comprimido revestido	2 mg	Revogado	N	Solvay Farma, Lda.

Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)						
DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Estradiol + Gestodeno	Avadene 2	Comprimido revestido por película	(2 mg) + (2 mg + 0.05 mg)	Revogado	N	Bayer Portugal, S.A.
Estradiol + Levonorgestrel	Climara Duo	Sistema transdérmico	Associação	Revogado	N	Schering Lusitana, Lda.
Estradiol + Levonorgestrel	Nuvelle	Comprimido revestido	(2 mg) + (2 mg + 0.075 mg)	Revogado	N	Bayer Portugal, S.A.
Estradiol + Noretisterona	Estalis Sequi 50/250	Sistema transdérmico	Associação	Revogado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol + Noretisterona	Estracomb TTS	Sistema transdérmico	Associação	Revogado	N	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradiol + Noretisterona	Mericomb 1 mg	Comprimido revestido	1 mg + 1 mg	Revogado	N	Shire Pharmaceuticals Contracts, Ltd.
Estradiol + Noretisterona	Mericomb 2 mg	Comprimido revestido	2 mg + 2 mg	Revogado	N	Shire Pharmaceuticals Contracts, Ltd.
Estradiol + Noretisterona	System Conti	Sistema transdérmico	50 µg/24 h + 170 µg/24 h	Revogado	N	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estradiol + Noretisterona	System Sequi	Sistema transdérmico	Associação	Revogado	N	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estradiol + Noretisterona	Trisequens Forte	Comprimido	Associação	Revogado	N	ISDIN - Laboratório Farmacêutico, Unipessoal, Lda.
Estradiol + Trimegestona	Ondeva	Comprimido revestido	2 mg + (2 mg + 0.5 mg)	Revogado	N	Aventis Pharma, Lda.
Estradiol + Trimegestona	Totelle	Comprimido revestido	1 mg + 0.125 mg	Revogado	N	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda.
Estradiol + Trimegestona	Totelle Cycle	Comprimido revestido	1 mg + (1 mg + 0.25 mg)	Revogado	N	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda.
Estradiol + Trimegestona	Totelle Cycle	Comprimido revestido	2 mg + (2 mg + 0.5 mg)	Revogado	N	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda.
Etinilestradiol + Gestodeno	Dellax	Comprimido revestido	0.02 mg + 0.075 mg	Revogado	S	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda
Etinilestradiol + Gestodeno	Dellax	Comprimido revestido	0.03 mg + 0.075 mg	Revogado	S	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda



Anexo 1: Estradiol - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)

DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Jolet	Comprimido revestido	0.02 mg + 0.1 mg	Revogado	N	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Neomonovar	Comprimido revestido	0.03 mg + 0.15 mg	Revogado	N	Wyeth Lederle Portugal (Farma), Lda.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Tetragynon	Comprimido revestido	0.05 mg + 0.25 mg	Revogado	N	Bayer Portugal, S.A.
Etinilestradiol + Levonorgestrel	Triquilar	Comprimido revestido por película	Associação	Revogado	N	Bayer Portugal, S.A.
Etinilestradiol + Noretisterona	FemHRT 1 mg/5 µg	Comprimido	1 mg + 0.005 mg	Revogado	N	Laboratórios Pfizer, Lda.
Etinilestradiol + Norgestimato	Amicette	Comprimido	0.035 mg + 0.25 mg	Revogado	S	Aristo Pharma GmbH
Etinilestradiol + Norgestimato	Anele	Comprimido	0.035 mg + 0.25 mg	Revogado	N	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Etinilestradiol + Norgestimato	Tri-Anele	Comprimido	Associação	Revogado	N	Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Medroxiprogesterona + Valerato de estradiol	Diviseq	Comprimido	2 mg + (10 mg + 2 mg) + 1 mg	Revogado	N	Orion Corporation
Medroxiprogesterona + Valerato de estradiol	Indivina	Comprimido	1 mg + 5 mg	Revogado	N	Orion Corporation
Medroxiprogesterona + Valerato de estradiol	Indivina	Comprimido	2 mg + 5 mg	Revogado	N	Orion Corporation
Medroxiprogesterona + Valerato de estradiol	Indivina	Comprimido	2.5 mg + 1 mg	Revogado	N	Orion Corporation
Drospirenona + Etinilestradiol	Drospirenona + Etinilestradiol Generis	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.02 mg	Suspenso por decisão judicial	S	Generis Farmacêutica, S.A.
Drospirenona + Etinilestradiol	Drospirenona + Etinilestradiol Generis	Comprimido revestido por película	3 mg + 0.03 mg	Suspenso por decisão judicial	S	Generis Farmacêutica, S.A.

Anexo 2: Testosterona - Medicamentos de uso humano em Portugal (retirado de Infomed)						
DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Estado de Autorização	Genérico	Titular de AIM
Testosterona	Andriol - T	Cápsula mole	40 mg	Autorizado	N	Merck Sharp & Dohme, Lda.
Testosterona	Androgel	Gel	25 mg/2.5 g	Autorizado	N	Besins International, S.A.
Testosterona	Androgel	Gel	50 mg/5 g	Autorizado	N	Besins International, S.A.
Testosterona	Nebido	Solução injectável	1000 mg/4 ml	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Testosterona	Sustenon	Solução injectável	250 mg/1 ml	Autorizado	N	Merck Sharp & Dohme, Lda.
Testosterona	Testim	Gel	50 mg/5 g	Autorizado	N	Ferring Portuguesa - Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.
Testosterona	Testogel	Gel	25 mg/2.5 g	Autorizado	N	Besins International, S.A.
Testosterona	Testogel	Gel	50 mg/5 g	Autorizado	N	Besins International, S.A.
Testosterona	Testopatch	Sistema transdérmico	1.2 mg/24 h	Autorizado	N	Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.
Testosterona	Testopatch	Sistema transdérmico	1.8 mg/24 h	Autorizado	N	Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.
Testosterona	Testopatch	Sistema transdérmico	2.4 mg/24 h	Autorizado	N	Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.
Testosterona	Testoviron Depot	Solução injectável	250 mg/1 ml	Autorizado	N	Bayer Portugal, S.A.
Testosterona	Tostran	Gel	20 mg/g	Autorizado	N	ProStrakan Limited
Testosterona	Intrinsa	Sistema transdérmico	300 µg/24 h	Revogado	N	Warner Chilcott UK Ltd.
Testosterona	Livensa	Sistema transdérmico	300 µg/24 h	Revogado	N	Procter & Gamble Pharmaceuticals Germany GmbH
Testosterona	Striant SR	Comprimido bucal mucoadesivo	30 mg	Revogado	N	Ardana Bioscience Ltd.
Testosterona	Testoderm TTS	Sistema transdérmico	5 mg/24 h	Revogado	N	Esteve Farma, Lda.
Testosterona	Testormon	Solução injectável	10 mg/1 ml	Revogado	N	Laboratório Unitas, Lda.
Testosterona	Testormon	Solução injectável	25 mg/1 ml	Revogado	N	Laboratório Unitas, Lda.
Testosterona	Testormon	Solução injectável	50 mg/1 ml	Revogado	N	Laboratório Unitas, Lda.
Testosterona	Testotop	Sistema transdérmico	10 mg	Revogado	N	ALZA Ltd.
Testosterona	Testotop	Sistema transdérmico	15 mg	Revogado	N	ALZA Ltd.

