

Artigo de Investigação Médica

Mestrado Integrado em Medicina

Caracterização dos casos de hipospádia em crianças nascidas entre 2013 e 2016 no CMIN

Dissertação para obtenção de grau de Mestre em Medicina

Cecília de Almeida Moreira

Junho 2017

Orientadora

Professora Doutora Maria Helena Cardoso Pereira da Silva

Co-Orientador

Professor Dr José Alfredo Cidade Rodrigues

Co-Orientador

Professor Doutor António Guilherme de Almeida Gonçalves

Caracterização dos casos de hipospádia em crianças nascidas entre 2013 e 2016 no CMIN

Autor:

Cecília de Almeida Moreira¹

Orientador:

Maria Helena Cardoso Pereira da Silva²

Co-Orientador:

José Alfredo Cidade Rodrigues³

Co-Orientador:

António Guilherme de Almeida Gonçalves⁴

Afiliação

1 - Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto;

2 - Chefe do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo no CHUP-HSA; Professora Associada Convidada;

3 - Assistente Graduado Sénior Cirurgia Pediátrica; Professor Associado Convidado;

4 - Professor Associado do MIM no ICBAS-UP; Professor Associado com Agregação.

Correspondência:

Cecília de Almeida Moreira

Morada: Costeira – Chave 4540-261 Arouca

E-mail: cecilia.al.moreira@gmail.com

Índice

Resumo.....	4
Abstract	5
Introdução.....	6
Materiais e Métodos	8
Análise Estatística.....	9
Resultados.....	10
Discussão.....	16
Referências.....	20
Conflitos de Interesse.....	22
Agradecimentos	22
ANEXOS	23

Resumo

Introdução: A hipospádia consiste numa anomalia congênita caracterizada pela abertura ventral anormal do meato uretral externo. Afeta cerca de 1 em cada 300 recém-nascidos do sexo masculino e a sua causa parece ser multifatorial com contribuição de fatores genéticos e ambientais. É uma malformação que se reveste de importância clínica pela necessidade de correção cirúrgica e pelos problemas estéticos e funcionais que podem persistir após o procedimento cirúrgico.

Objetivos: Descrever os casos de hipospádia nas crianças nascidas no Centro Materno Infantil do Norte, uma unidade hospitalar terciária, entre 2013 e 2016 e compará-los com um grupo controlo no que se refere a antropometria ao nascimento, tempo de gestação, idade materna, doenças crónicas da mãe e doenças durante a gravidez, exposição a álcool, tabaco e drogas durante a concepção e gravidez, idade paterna e história familiar de hipospádias.

Metodologia: Descrição e comparação das variáveis supra-citadas dos recém-nascidos com hipospádia no CMIN entre 2013 e 2016 relativamente a um grupo de comparação constituído pelos recém-nascidos do sexo masculino sem hipospádia, em nascimentos sucessivos aos dos casos.

Resultados: A prevalência de hipospádia foi de 37,3/10000 nascimentos no Centro Materno Infantil do Norte no período compreendido entre 2013 e 2016 inclusive, sendo a maioria classificada como distal e ocorrendo de forma isolada. Os recém-nascidos com hipospádia apresentavam significativamente menores valores absolutos de peso, comprimento e perímetro cefálico. O Índice de Massa Corporal, Índice Ponderal e Idade Gestacional foram significativamente inferiores no grupo de casos. Houve também significativamente maior número de recém-nascidos com baixo peso ao nascer e recém-nascidos leves para a idade gestacional bem como maior número de casos de restrição de crescimento intra-uterino no grupo dos casos.

Conclusões: Os resultados encontrados são consistentes com a literatura consultada, à exceção do índice de massa corporal e do índice ponderal que não estão descritos na literatura. As limitações do estudo são o pequeno tamanho amostral e a extração de informação a partir de registos incompletos.

Palavras – chave: Hipospádia; Fatores de risco; Antropometria do recém-nascido; Fatores maternos; antecedentes familiares;

Abstract

Introduction: Hypospadias is a male birth defect in which the urethral orifice is abnormally located on the ventral side of the penis. It affects about 1 in every 300 male newborns and it seems to be multifactorial with contribution of both genetic and environmental factors. Hypospadias is a problem of clinical relevance because it requires surgical correction and because aesthetical and functional problems can remain even after the surgical procedure.

Objectives: Describe hypospadias cases occurred in children born in Centro Materno Infantil do Norte between 2013 and 2016. The variables studied included newborn's anthropometric measures, gestational age, maternal age, maternal chronic diseases, pregnancy disease, maternal smoking habits and alcohol and drugs exposure, paternal age and hypospadias familiar history.

Methods: The hypospadias cases born in CMIN between 2013 and 2016 were compared with a control group made of the male births immediately after the cases. The variables studied were mentioned above.

Results: The prevalence of hypospadias is of 37,2/10000 births in Centro Materno Infantil do Norte during 2013 and 2016. The majority is classified as distal and happens without malformations associated. The hypospadias cases had significantly lower weight, length and cephalic perimeter. The Body Mass Index (BMI), Ponderal Index (PI) and Gestational Age were also significantly lower in the group of cases. There was a significantly superior number of low birth weight and small for the gestational age newborns and intrauterine growth restriction cases in the hypospadias group.

Conclusion: The results found are in concordance with other studies published. Only the results regarding BMI and PI are exceptions because there are not published results concerning this variables. This study is limited by a small sample size and because the data was extracted from incompleted medical records.

Keywords: Hypospadias; Risk Factors; Newborn's Anthropometric Measures; Maternal Factors; familial occurrence;

Introdução

A hipospádia consiste numa anomalia congénita caracterizada pela abertura ventral anormal do meato uretral externo, podendo assumir várias posições desde a glândula até ao períneo[1]. A classificação em distal, média ou proximal depende da localização do meato na glândula, no corpo peniano ou no escroto/períneo respetivamente[2]. A forma distal constitui 70% dos casos e as formas média e proximal contam para os restantes 30%, segundo os dados da literatura [3-6].

A gravidade desta patologia depende não apenas da sua localização mas também de outros fatores tais como nível de divisão do corpo esponjoso, tamanho da glândula e nível de hipoplasia peniana ventral [7]. A hipospádia pode ainda associar-se a outros defeitos congénitos sendo os mais comuns a criptoquirdia, uni ou bilateral, e o micropénis[3, 6].

É uma das malformações congénitas mais frequentes afetando um em cada 200 a 300 recém-nascidos do sexo masculino[1, 5, 8]. Por problemas de registos, é difícil estimar a prevalência. No entanto, vários estudos sugerem que esta esteja a aumentar[9]. Segundo o maior estudo realizado na Europa, a prevalência mantém-se estável desde 2001 até 2010 [7].

A hipospádia é causada por um encerramento incompleto ou anormal da uretra entre as 8 e as 14 semanas de gestação[5]. A modificação de genes ou vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento peniano e no encerramento uretral bem como mutações que afetem a capacidade de produção de hormonas pelas gónadas ou que alterem a sensibilidade celular a estas podem estar envolvidas [3]. Níveis baixos de testosterona ou níveis altos de estrogénios podem ser fatores de risco [3].

A presença de um familiar afetado é o principal fator de risco para o aparecimento da mal-formação sendo que a hereditariedade desta anomalia está calculada entre 57 e 77%, com transmissão semelhante pelas vias materna e paterna[3, 5, 6]. Em casos isolados, a maioria é idiopática mas ainda assim a agregação familiar é encontrada em cerca de 10% [3, 6]. No entanto, apenas 30% dos casos têm uma causa genética evidente [3]. A anomalia parece ser então multifatorial com contribuição de fatores genéticos e ambientais [3, 7].

Relativamente aos fatores ambientais envolvidos, vários estudos epidemiológicos sugerem que disruptores endócrinos (DE) como fitoestrogénios, pesticidas e poluentes ambientais possam relacionar-se com hipospádia [3, 5] pelos seus efeitos pró-estrogénicos ou anti-androgénicos[10]. A exposição cada vez mais frequente a estes agentes ambientais poderá explicar o aparente aumento de prevalência de hipospádia [3]. A contribuir

igualmente para este impacto destes DE podem estar polimorfismos genéticos nas enzimas responsáveis pela sua metabolização [3, 8, 9].

Apesar do elevado nível de estrogéneos, os contraceptivos orais não parecem estar associados a um aumento de risco[3, 5]. No entanto, alguns estudos sugerem que as técnicas de reprodução medicamente assistidas parecem aumentar 5 vezes o risco de hipospádia [6].

Outros fatores que se parecem associar a esta anomalia são o uso materno de alguns fármacos como o ácido valpróico[1, 3-5], loperamida e paroxetina[1, 3], nistatina, antiretrovirais e medicação antihipertensiva[1].

Também foram estabelecidos outros possíveis fatores de risco como a idade materna avançada[10], pré-eclâmpsia, hipertensão durante a gravidez e insuficiência placentária [1, 3-6] bem como fatores relativos ao recém-nascido que incluem a prematuridade, o baixo peso ao nascer, ser leve para a idade gestacional [3, 5, 6] e a restrição de crescimento intra-uterino [5, 8].

Uma revisão sistemática concluiu que não há associação direta entre tabagismo materno e hipospádia. [1].

É um problema que se reveste de importância clínica não só pela necessidade de correção cirúrgica [1] mas também pelos problemas estéticos e funcionais que podem persistir após o procedimento cirúrgico [2-4, 8].

Assim o presente estudo tem o objetivo de descrever os casos de hipospádia nas crianças nascidas no Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) entre 2013 e 2016. As características analisadas incluem antropometria do recém-nascido, idade gestacional, idade materna, doenças crónicas da mãe e doenças da gravidez, exposição a álcool, tabaco e drogas, idade e profissão paternas e história familiar de hipospádia. Foram avaliadas as mesmas características num grupo de comparação constituído pelos recém-nascidos do sexo masculino sucessivos aos casos entre 2013 e 2016 no CMIN.

Materiais e Métodos

O estudo realizado é do tipo transversal descritivo tendo sido também procuradas associações entre as potenciais variáveis preditivas e a existência ou não de hipospádia (variável dependente). O presente trabalho recebeu um parecer favorável pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto e a sua realização foi aprovada pelo DEFI do Centro Hospitalar do Porto.

Foram constituídos dois grupos:

- Grupo 1: recém-nascidos (sexo masculino) com hipospádia que nasceram no CMIN entre 2013 e 2016;

-Grupo 2: recém-nascidos (sexo masculino) sem hipospádia cujo nascimento ocorreu logo após um caso de hipospádia entre 2013 e 2016 – constituem o grupo de comparação;

Para ambos os grupos foram usados dados de recém-nascidos de 2013 e 2014 recolhidos no âmbito de um estudo anterior com um desenho semelhante ao presente trabalho [11]. Foram recolhidos dados adicionais relativos aos anos de 2015 e 2016.

Foram excluídos os casos de hipospádia ocorridos em gémeos. Também foram rejeitados gémeos no grupo de comparação.

O estudo foi realizado no Serviço de Cirurgia Pediátrica do Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto. A informação foi recolhida a partir do processo clínico hospitalar em formato papel e complementada pelo registo eletrónico (SCLínico®). Quando disponível, também foi consultada informação clínica do Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC). Os dados do recém-nascido e respetivos progenitores foram codificados e organizados numa base de dados em Microsoft Excel®, permanecendo anonimizados durante todo o processo.

O recém-nascido foi avaliado usando as medidas antropométricas de peso, comprimento e perímetro cefálico. Foram ainda usadas variáveis como o baixo peso ao nascer, idade gestacional, índice de massa corporal, índice ponderal, relação do peso com idade gestacional [12] e restrição do crescimento intra-uterino (variável recolhida a partir de registo clínico). O baixo peso ao nascer foi definido como um peso inferior a 2500 Kg [13]. O índice de massa corporal foi calculado segundo a fórmula $\text{peso}/\text{altura}^2$ (kg/m^2) e o índice ponderal segundo a fórmula $\text{peso}/\text{altura}^3$ (kg/m^3) [14].

A informação materna recolhida incluiu a idade, naturalidade, distrito de residência, profissão e classificação socioeconómica baseada nesta última, etnia, uso de técnicas de reprodução medicamente assistidas, doenças crónicas, doenças da gravidez,

uso de medicação no 1º trimestre, exposição a álcool, tabaco e drogas durante a pré-concepção e gestação, história familiar de hipospádia e consanguinidade do casal.

Por sua vez, a informação paterna utilizada inclui a idade, naturalidade, profissão, etnia e história pessoal ou familiar de hipospádia.

A profissão tanto materna como paterna foi classificada segundo a Classificação Portuguesa de Profissões[15] e a condição socioeconómica foi inferida a partir da profissão.

A hipospádia foi classificada segundo dois sistemas sendo que ambos categorizam os casos segundo a localização do meato uretral em relação ao seu normal posicionamento anatómico na glândula. A classificação tipo 1 categoriza a hipospádia em proximal e distal [4]. A classificação tipo 2 divide a hipospádia em posterior/proximal (se a localização do meato uretral ocorrer a nível penoescrotal, escrotal ou perineal), médio (se o meato uretral estiver posicionado no corpo do pénis) e anterior/distal (se o meato uretral estiver localizado a nível glandular, coronal e subcoronal) [5]. Os casos definidos como proximais na classificação tipo 1 incluem os casos classificados como médios e proximais na classificação tipo 2. Dividiram-se ainda os casos de hipospádia em casos isolados ou casos associados a malformação congénita ou síndrome.

Análise Estatística

O tratamento estatístico dos dados foi realizado com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* – “SPSS®”.

A variável dependente é dicotómica (recém-nascidos com ou sem hipospádia). Para os dois grupos foram descritas as características em estudo e foi avaliada a possível associação entre variáveis independentes (potencialmente preditivas) e a variável dependente. Para as variáveis independentes categóricas foram usadas as provas estatísticas do Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher. Para as variáveis numéricas contínuas foi usada a ANOVA. Para cada análise foi determinado o valor de P e foi considerado um nível de significância de 5%.

Não foram realizadas provas estatísticas para variáveis cuja maioria dos membros não possuía dados (“missing”). Da mesma forma também não foram realizadas provas estatísticas quando a maioria dos membros de cada grupo possuía valores idênticos.

Resultados

Integraram o estudo 84 recém-nascidos dos quais 42 eram casos de hipospádia que nasceram no CMIN entre 2013 e 2016 e os restantes 42 eram os respetivos controlos. Foram excluídos dois pares de gémeos que nasceram com a anomalia congénita.

Quadro I - Distribuição de casos e controlos por ano de nascimento

Ano de Nascimento	Casos N = 42	Controlos N= 42
2013	11	11
2014	11	11
2015	10	10
2016	10	10

Ocorreram 12 318 nascimentos no Centro Materno Infantil do Norte entre os anos de 2013 e 2016, dos quais 6363 eram do sexo masculino. Entre estes, 46 eram portadores de hipospádia, constituindo assim uma prevalência de 72,3/10000 nascimentos do sexo masculino no CMIN. A prevalência relativa ao total dos nascimentos é de 37,3/10000.

Quadro II - Prevalência de hipospádias por número de nascimentos

Ano	Total de nascimentos	Recém-nascidos do sexo masculino	Casos de hipospádias ^a	Prevalência /10000 nascimentos do sexo masculino ^b	Prevalência /10000 nascimentos ^b
2013	2948	1533	46	72,3/1000	37,3/10000
2014	2858	1473			
2015	3202	1631			
2016	3310	1726			

a - inclui os casos de gémeos

b - nados-vivos;

Dos 42 casos de hipospádia em estudo, a maioria é classificada como distal tanto na classificação 1 como na 2, constituindo 83,3% dos casos com limites de 71,4% e 92,9% para um intervalo de confiança de 95%.

A maioria dos casos ocorre também de forma isolada. Os únicos três casos que não surgem de forma isolada ocorreram associados a criptorquidia, com um caso em 2013 e outro em 2016, ou num contexto de síndrome de Moebius (caso em 2013).

Quadro III - Classificação de Hipospádia

Classificação Tipo 1	Casos nascidos entre 2013 e 2016 N = 42		Classificação Tipo 2
Proximal	7 (16,7%)	3 (7,1%)	Proximal
		4 (9,5%)	Médio
Distal	35 (83,3%)	35 (83,3%)	Distal

No Quadro IV estão descritas as variáveis antropométricas do recém-nascido. Todas as variáveis potencialmente preditivas relativas à antropometria estão associadas de forma estatisticamente significativa a hipospádia. Os recém-nascidos com esta patologia apresentam menor peso ($P = 0,005$), menor comprimento ($P = 0,025$) e menor perímetro cefálico ($P = 0,034$). Houve também mais casos de recém-nascidos com baixo peso ao nascer ($P=0,002$).

O IMC ($P = 0,005$), Índice Ponderal ($P = 0,033$) e Idade Gestacional ($P = 0,046$) foram significativamente inferiores nos recém-nascidos com hipospádia relativamente ao grupo de comparação.

Houve significativamente maior número de recém-nascidos leves para a Idade Gestacional ($P = 0,034$) e de RCIU ($P = 0,006$) no grupo 1.

Quadro IV – Distribuição dos casos de hipospádia e do grupo de comparação pelas características do recém-nascido

Nome da Variável		Casos nascidos entre 2013 e 2016 N=42	Controlos nascidos entre 2013 e 2016 N=42	Valor P
Peso	Média	2873,33	3292,74	0,005 ANOVA
	Desvio-padrão	793,72	523,66	
	Mín-máx	665 - 4320	1250 - 4550	
Baixo Peso ao Nascer	Sim	11	1	0,002 Fisher's Test
	Não	31	41	
	<i>Missing</i>	0	0	
Comprimento	Média	47,02	48,87	0,025 ANOVA
	Desvio-padrão	4,46	2,79	
	Mín-máx	30,0 - 52,5	37,0 - 54,0	
Perímetro Cefálico	Média	33,42	34,56	0,034 ANOVA
	Desvio-padrão	2,87	1,86	
	Mín-máx	22,5 - 38,5	26,0 - 37,5	
IMC	Média	12,62	13,69	0,005 ANOVA
	Desvio-padrão	1,97	1,33	
	Mín-máx	7,40 - 16,30	9,13 - 16,10	
Índice Ponderal	Média	2,67	2,80	0,033 ANOVA
	Desvio-padrão	0,28	0,26	
	Mín-máx	2,03 - 3,20	2,30 - 3,64	
Idade Gestacional (IG)	Média	37,57	38,64	0,046 ANOVA
	Desvio-padrão	2,83	1,92	
	Mín-máx	27 - 40	29 - 41	
Leve para a IG	Sim	10	3	0,034 Fisher's Test
	Não	32	39	
RCIU	Sim	7	0	0,006 Fisher's Test
	Não	35	42	

No Quadro V estão distribuídos os casos de hipospádia e o grupo de comparação pelas características da mãe. Nenhuma das variáveis mostrou uma associação estatisticamente significativa com a ocorrência da patologia em estudo.

A idade materna do grupo 1 varia entre 18 e 42 anos e a do grupo 2 entre 17 e 43 anos. A média é ligeiramente superior no grupo 2 mas não traduz uma diferença estatisticamente significativa.

Apesar de existir maior número de casos de reprodução medicamente assistida no grupo 1, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa.

Ocorreram também dois casos de pré-eclâmpsia/eclâmpsia no grupo de recém-nascidos com a malformação congénita por oposição à ausência de casos no grupo de controlo. No entanto não constitui uma diferença significativa.

Houve apenas um registo de consanguinidade entre o casal no grupo 1 mas que também não constitui uma diferença estatisticamente significativa.

As restantes variáveis em estudo (país, profissão, etnia, uso de medicação no 1º trimestre de gravidez, consumo de drogas e história familiar materna de hipospádia) não foram alvo de prova estatística pelos motivos enunciados na secção de materiais e métodos. Os resultados podem ser consultados em anexo.

Quadro V - Distribuição dos casos de hipospádia e do grupo de comparação pelas características maternas

Nome da Variável		Casos nascidos entre 2013 e 2016 N=42	Controlos nascidos entre 2013 e 2016 N=42	Valor P
Idade	Média	29,50	30,95	0,274 ANOVA
	Desvio-padrão	6,59	5,44	
	Mín-máx	18 - 42	17 - 43	
Classe Socioeconómica por profissão	Alta (0-4)	21	18	0,221 Chi-Square
	Média (5-8)	3	2	
	Baixa (9-10)	16	16	
	<i>Missing</i> ^a	2	6	
Reprodução Medicamente Assistida	Não	34	27	0,194 Fisher's Test
	Sim	5	1	
	<i>Missing</i> ^a	3	14	
Hábitos Tabágicos	Nunca fumou ou fumou antes da gravidez	30	19	0,541 Fisher's test
	Sim (antes e durante a gravidez)	10	7	
	<i>Missing</i> ^a	2	16	
Hábitos Alcoólicos	Não	40	24	0,385 Fisher's Test
	Sim	0	1	
	<i>Missing</i> ^a	2	17	
Doenças da Gravidez	Não	38	21	0,426 Fisher's Test
	Pré-eclâmpsia/eclâmpsia	2	0	
	<i>Missing</i> ^a	2	21	
Consanguidade	Não	38	32	0,549 Fisher's Test
	Sim	1	0	
	<i>Missing</i> ^a	3	10	

a - valores não incluídos na análise estatística

Não existe associação entre a idade e a classe socioeconómica paternas e hipospádia (quadro VI).

O intervalo de idade paterna para o grupo de recém-nascidos com hipospádia foi de 18 a 50 anos e para o grupo de comparação foi de 20 a 45 anos. A média é ligeiramente superior para o grupo 2 mas não tem significado estatístico.

As restantes variáveis (país, profissão, etnia, história pessoal e familiar de hipospádia) não foram alvo de tratamento estatístico e podem ser consultadas em anexo.

Quadro VI - Distribuição dos casos de hipospádia e do grupo de comparação pelas características paternas

Nome da Variável		Casos nascidos entre 2013 e 2016 N=42	Controlos nascidos entre 2013 e 2016 N=42	Valor P
Idade	Média	32,07	32,90	0,570 ANOVA
	Desvio-padrão	6,930	6,059	
	Mín-máx	18 - 50	20 - 45	
	<i>Missing</i> ^a	1	2	
Classe Socioeconómica por profissão	Alta (0-4)	21	14	0,482 Chi-Square
	Média (5-8)	11	12	
	Baixa (9-10)	8	10	
	<i>Missing</i> ^a	2	6	

a – valores não incluídos na análise estatística

Discussão

Neste estudo, a prevalência encontrada foi de 72,2/10000 nascimentos do sexo masculino. Isto significa que esta mal-formação congênita atinge 1 em cada 138 recém-nascidos do sexo masculino. A literatura disponível reporta prevalências de 1 em cada 150 a 300 nascimentos de recém-nascidos do sexo masculino [1, 5, 8, 9, 16]. Assim, apesar de ligeiramente mais elevada, a prevalência encontrada aproxima-se da verificada noutros estudos semelhantes.

O maior estudo realizado na Europa que reúne casos de hipospádia ocorridos em 23 países europeus entre 2001 e 2010 reporta uma prevalência na ordem dos 18,61/10 000 nascimentos. Nesse mesmo estudo, a prevalência calculada especificamente no Sul de Portugal (região do país que integrou o estudo europeu) é ainda menor - 5,10/10 000 [7]. No relatório de 2011-2013, o Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC) reporta uma prevalência nacional de 5,6/10 000 nascimentos[17]. No presente estudo, a prevalência foi bastante superior (37,3/10 000 nascimentos) comparativamente aos registos do estudo europeu e da RENAC. Desconhecem-se as causas para uma discrepância tão marcada. Uma das possíveis explicações resulta do facto do presente estudo ter uma recolha mais exaustiva dos dados que provavelmente se aproxima mais da realidade, comparativamente ao registo nacional. Isto pode acontecer pela relativa falha na comunicação dos casos ocorridos por parte das instituições de saúde à RENAC.

Relativamente à Classificação tipo 1 de hipospádias, vários estudos mostram que a forma distal de hipospádias constitui 70% do total de casos enquanto a forma proximal constitui os restantes 30%[3-6]. Subdividindo em formas distal, média e proximal (segundo a classificação tipo II), alguns estudos reportam taxas de 59 - 64% para a forma distal, 22 - 29% para média e 12 - 14% para proximal [16, 18]. No presente estudo, as formas média e proximal foram verificadas em 9,5% e 7,1% dos casos respetivamente. A forma distal foi encontrada em 83,3% dos casos, com limites de 71,4% e 92,9% para um intervalo de confiança de 95%. Sendo o limite inferior mais elevado que os 70% reportados na literatura, conclui-se que neste estudo está presente uma maior percentagem de formas distais de hipospádia.

A maioria dos casos ocorreu de forma isolada o que está concordante com outros estudos realizados [5, 7]. Quando associados a outras mal-formações, os dois casos que surgiram eram de criptorquidismo o que é reiteirado pela literatura por serem patologias que surgem frequentemente em conjunto [5, 19].

Neste estudo, verificou-se que os recém-nascidos com hipospádia têm menores valores absolutos de peso, comprimento e perímetro cefálico. Estes resultados estão de

acordo com o observado noutros estudos[20] e são consistentes com a hipótese de que as causas subjacentes ao desenvolvimento desta anomalia possam afetar igualmente o crescimento fetal ou então ser o atraso do crescimento fetal que aumente a susceptibilidade ao desenvolvimento desta patologia [21].

Valores antropométricos baixos também são mais frequentes em recém-nascidos com défices de masculinização. Por exemplo, na insensibilidade aos androgéneos, a média do peso ao nascimento está reduzida. Assim, uma hipótese colocada é que a hipospádia que ocorre de forma isolada e sem uma causa definida possa resultar de fatores que afetam a normal função androgénica durante o desenvolvimento fetal masculino [21].

Verificou-se ainda que a Idade Gestacional era significativamente inferior no grupo de recém-nascidos com hipospádia, com uma média de 37,57 semanas no grupo 1 versus 38,64 semanas no grupo 2. Este resultado está concordante com outros estudos semelhantes [22].

Ocorreram mais casos de recém-nascidos com baixo peso ao nascimento, o que também está concordante com a literatura [16] e também houve significativamente maior número de recém-nascidos leves para a Idade Gestacional. Há um estudo que reporta que a incidência de hipospádia em recém-nascidos com baixo peso para a idade gestacional admitidos numa unidade de cuidados intensivos neonatais seja 10 vezes superior[23], estando de encontro com o observado neste estudo.

Relativamente a doenças da gravidez, encontraram-se dois casos de pré-eclâmpsia/eclâmpsia no grupo 1 por oposição à ausência de casos no grupo 2. A associação com hipertensão materna e pré-eclâmpsia está relatada em alguns estudos [7, 16] apesar de no presente não ser estatisticamente significativa. Tal pode dever-se a um tamanho amostral reduzido e ao elevado número de valores *missing*.

A associação entre hipospádia, baixo peso ao nascer, parto pré-termo e pré-eclâmpsia indicam que a disfunção placentária e resultantes anomalias na regulação hormonal e/ou fornecimento de nutrientes ao feto possam ser relevantes na mal-formação da uretra [16, 20, 22]. Em particular, a gonadotrofina coriónica humana (HCG) que é produzida na placenta e é semelhante à hormona luteinizante (LH) é importante para a diferenciação sexual e estimula o testículo fetal antes mesmo do eixo hipotálamo-hipófise-gónada do próprio[20, 22]. A HCG estimula a produção de testosterona e dihidrotestosterona pelas células intersticiais do testículo fetal [24]. A HCG também é um fator angiogénico no início da gravidez pelo que foi sugerido que os seus níveis baixos decorrentes de insuficiência placentar possam contribuir para o aparecimento de hipospádia [25] associado a baixo peso para a idade gestacional e a parto pré-termo [20, 22, 25]. A nível histopatológico, há estudos que reportam que placentas de recém-nascidos

com hipospádia têm maior número de anomalias onde se incluem baixo peso placentar, maior evidência de enfarte, calcificações, inserção anormal do cordão e outras anomalias degenerativas[24].

Relembrando, neste estudo o grupo de recém-nascidos com hipospádia apresentava significativamente mais casos de baixo peso ao nascer e a idade gestacional era também significativamente menor para o grupo 1, sendo de 37,57 semanas (valor médio muito próximo do considerado parto pré-termo - gestação abaixo das 37 semanas). Assim, este conjunto de achados é consistente com a hipótese acima referida.

Neste estudo, também se verificou um maior número de casos de RCIU no grupo de recém-nascidos com hipospádia que, no seguimento da hipótese acima, poderá ser também o resultado da insuficiência placentária [19, 20, 24].

O IMC e Índice Ponderal foram significativamente inferiores no grupo com hipospádia. Não foram encontrados estudos que tenham estudado estas variáveis. No entanto, está concordante com o facto dos recém-nascidos com hipospádia serem, na globalidade, constitucionalmente mais pequenos.

Relativamente à idade materna, esta não foi significativamente diferente nos dois grupos o que está concordante com alguns estudos disponíveis na literatura, incluindo o maior estudo europeu referido acima, onde a prevalência de hipospádia não diferiu significativamente entre os diversos grupos etários[7, 23].

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os hábitos tabágicos e alcoólicos maternos e o aparecimento de hipospádia. Este resultado está concordante com o verificado noutros estudos [1, 5].

Também não se verificou uma associação entre idade paterna e hipospádia, o que está relatado na literatura [1].

Apesar do presente estudo ter aumentado o tamanho da amostra relativamente ao estudo realizado previamente no CMIN e ter conseguido maior número de associações, mantém algumas limitações como o pequeno tamanho da amostra e a extração de informação a partir de registos incompletos que resulta em valores *missing* elevados. Isto justifica que não tenham sido realizadas provas estatísticas ou que não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis referentes a fatores de risco ou história familiar de hipospádias materna e paterna. Particularizando, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de casos e o de comparação no que diz respeito a técnicas de reprodução medicamente assistidas, diferindo do encontrado na literatura que reporta um aumento de 5 vezes de risco de hipospádia com o uso destas técnicas [6].

Em resumo, mesmo tendo em atenção as limitações do estudo, foram encontradas importantes associações entre os valores antropométricos do recém-nascido e hipospádia. Assim, percebida uma clara diferença entre grupos, será importante em estudos futuros procurar encontrar causas para estes achados bem como perceber de que forma fatores genéticos e influências externas como disruptores endócrinos podem influenciar o aparecimento desta patologia.

Referências

1. George, M., et al., *Genetic and environmental factors in the aetiology of hypospadias*. *Pediatr Surg Int*, 2015. **31**(6): p. 519-27.
2. van der Zanden, L.F., et al., *Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment*. *Hum Reprod Update*, 2012. **18**(3): p. 260-83.
3. Bouty, A., et al., *The Genetic and Environmental Factors Underlying Hypospadias*. *Sex Dev*, 2015. **9**(5): p. 239-59.
4. Carmichael, S.L., G.M. Shaw, and E.J. Lammer, *Environmental and genetic contributors to hypospadias: a review of the epidemiologic evidence*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012. **94**(7): p. 499-510.
5. Shih, E.M. and J.M. Graham, Jr., *Review of genetic and environmental factors leading to hypospadias*. *Eur J Med Genet*, 2014. **57**(8): p. 453-63.
6. van der Horst, H.J. and L.L. de Wall, *Hypospadias, all there is to know*. *Eur J Pediatr*, 2017. **176**(4): p. 435-441.
7. Bergman, J.E., et al., *Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study*. *World J Urol*, 2015. **33**(12): p. 2159-67.
8. Marrocco, G., et al., *Environmental, parental and gestational factors that influence the occurrence of hypospadias in male patients*. *J Pediatr Urol*, 2015. **11**(1): p. 12-9.
9. Botta, S., G.R. Cunha, and L.S. Baskin, *Do endocrine disruptors cause hypospadias?* *Transl Androl Urol*, 2014. **3**(4): p. 330-9.
10. Wang, M.H. and L.S. Baskin, *Endocrine disruptors, genital development, and hypospadias*. *J Androl*, 2008. **29**(5): p. 499-505.
11. Cruz, G.L.O.M.d., *Caracterização dos casos de hipospádias em crianças nascidas em 2001/2002 e 2013/2014 no CMIN*. 2016, Universidade do Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. p. 28.
12. Fenton, T.R. and J.H. Kim, *A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants*. *BMC Pediatrics*, 2013. **13**(1): p. 59.
13. Ko, T.-J., et al., *Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study*. *Pediatrics & Neonatology*, 2014. **55**(1): p. 20-27.
14. Peterson, C.M., et al., *Tri-ponderal mass index vs body mass index in estimating body fat during adolescence*. *JAMA Pediatrics*, 2017.
15. Instituto Nacional de Estatística, I.P., *Classificação Portuguesa das Profissões 2010*
16. Brouwers, M.M., et al., *Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes*. *BJU International*, 2010. **105**(2): p. 254-262.
17. Braz, P., A. Machado, and C.M. Dias, *Registo Nacional de Anomalias Congénitas: relatório 2011-2013* Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP), 2015.
18. van Rooij, I.A.L.M., et al., *Risk factors for different phenotypes of hypospadias: results from a Dutch case-control study*. *BJU International*, 2013. **112**(1): p. 121-128.
19. Hashimoto, Y., et al., *Fetal growth restriction but not preterm birth is a risk factor for severe hypospadias*. *Pediatrics International*, 2016. **58**(7): p. 573-577.
20. Fujimoto, T., et al., *Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias*. *J Pediatr Surg*, 2008. **43**(2): p. 358-61.
21. Hughes, I.A., K. Northstone, and J. Golding, *Reduced birth weight in boys with hypospadias: an index of androgen dysfunction?* *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 2002. **87**(2): p. F150-F151.
22. Akre, O., et al., *Maternal and gestational risk factors for hypospadias*. *Environ Health Perspect*, 2008. **116**(8): p. 1071-6.
23. Gatti, J.M., et al., *Increased incidence of hypospadias in small-for-gestational age infants in a neonatal intensive-care unit*. *BJU Int*, 2001. **87**(6): p. 548-50.

24. Chen, M.J., et al., *Intrauterine growth restriction and hypospadias: is there a connection?* Int J Pediatr Endocrinol, 2014. **2014**(1): p. 20.
25. Jensen, M.S., et al., *Cryptorchidism and Hypospadias in a Cohort of 934,538 Danish Boys: The Role of Birth Weight, Gestational Age, Body Dimensions, and Fetal Growth.* American Journal of Epidemiology, 2012. **175**(9): p. 917-925.

Conflitos de Interesse

Declaro não ter conflitos de interesse na realização deste estudo.

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria Helena Cardoso Pereira da Silva, ao Professor Dr José Alfredo Cidade Rodrigues e ao Professor Doutor António Guilherme de Almeida Gonçalves pela disponibilidade e orientação para a realização deste trabalho.

À minha família pelos valores transmitidos, por estarem sempre presentes e por acreditarem em mim.

Aos meus padrinhos por me estimularem a querer fazer mais e melhor.

À Cátia, à Catarina, à Mariana e À Maria João por todos os momentos de partilha e de aprendizagem mas também por todas as boas memórias construídas ao longo deste percurso.

Aos meus amigos de infância por serem um pilar na minha Vida e nunca me deixarem perder o rumo.

ANEXOS

Quadro VII - Distribuição dos casos de hipospádias e do grupo de comparação pelas características maternas (sem comparação estatística)

Nome da Variável		Casos nascidos entre 2013 e 2016 N=42	Controlos nascidos entre 2013 e 2016 N=42	Valor P
País	Portugal	40	41	-----
	Angola	1	0	
	Bulgária	1	0	
	<i>Missing</i>	0	1	
Distrito	Porto	38	39	-----
	Braga	1	0	
	Bragança	1	2	
	Aveiro	2	1	
Profissão	0	0	0	-----
	1	2	2	
	2	5	5	
	3	5	7	
	4	9	4	
	5	3	2	
	3	0	0	
	7	0	0	
	8	0	0	
	9	11	8	
	10	5	8	
	<i>Missing</i>	2	6	
Etnia	Caucasiana	39	32	-----
	Negra	1	1	
	Cigana	2	0	
	<i>Missing</i>	0	9	
Doenças Crónicas	Não	32	31	-----
	Sim	9	7	
	<i>Missing</i>	1	4	
Consumo de Drogas	Não	40	12	-----
	Sim	0	0	
	<i>Missing</i>	2	30	
Medicamentos no 1ºT	Não	38	18	-----
	Sim	4	1	
	<i>Missing</i>	0	23	
História Familiar de Hipospádias	Não	25	2	-----
	Sim	2	0	
	<i>Missing</i>	15	40	

Quadro VIII - Distribuição dos casos de hipospádias e do grupo de comparação pelas características paternas (sem comparação estatística)

Nome da Variável		Casos nascidos entre 2013 e 2016 N=42	Controlos nascidos entre 2013 e 2016 N=42	Valor P
País	Portugal	40	20	—
	Angola	1	0	
	Bulgária	1	0	
	México	0	1	
	<i>Missing</i>	0	21	
Profissão	0	1	0	----
	1	3	0	
	2	5	8	
	3	9	5	
	4	3	1	
	5	5	9	
	3	0	0	
	7	5	3	
	8	1	0	
	9	8	8	
	10	0	2	
	<i>Missing</i>	2	6	
Etnia	Caucasiana	39	20	-----
	Negra	1	0	
	Cigana	2	0	
	<i>Missing</i>	0	22	
Hipospádias	Não	27	-	-----
	Sim	1	-	
	<i>Missing</i>	14	42	
História Familiar de Hipospádias	Não	26	-	-----
	Sim	2	-	
	<i>Missing</i>	14	42	

Quadro IX - Classificação das Profissões [15]

Numeração	Descritivo
0	Profissões das forças armadas
1	Representantes do poder legislativo e de órgãos executivos, dirigentes, diretores e gestores executivos
2	Especialistas das atividades intelectuais e científicas
3	Técnicos e profissões de nível intermédio
4	Pessoal administrativo
5	Trabalhadores de serviços pessoais, proteção e segurança e vendedores
6	Agricultores e trabalhadores qualificados de agricultura, da pesca e da floresta
7	Trabalhadores qualificados da indústria, construção e artífices
8	Operadores de instalação e máquinas e trabalhadores de montagem
9	Trabalhadores não qualificados
10	Desempregados

Exma. Sra. Cecília Moreira

Aluna do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico-MIM - “Caraterização dos casos de hipospádias em crianças nascidas entre 2013 e 2016 no CMIN” - N/ REF.ª 2016.266(229-DEFI/218-CES)

O Conselho de Administração do CHP autoriza a realização do estudo acima mencionado, a realizar no Serviço de Cirurgia Pediátrica desta Instituição e tendo como Investigador Principal a aluna do ICBAS Cecília Moreira.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador de Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação e pelo Presidente do Conselho de Administração tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

Paulo Barbosa
CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO 19 ABR. 2017
Dr. PAULO BARBOSA Dr.ª ÉLIA GOMES
Presidente Vogal Executiva
Prof. Doutor JOSÉ BARROS Dr. RUI PEDROSO
Diretor Clínico Vogal Executivo
Enf.ª EDUARDO ALVES
Enfermeiro Diretor

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO -MIM

Título: "Caraterização dos casos de hipospádias em crianças nascidas entre 2013 e 2016 no CMIN"	Ref.ª: 2016.266(229-DEFI/218-CES)
	Investigador: Cecília Moreira Aluna do ICBAS

DIREÇÃO DE ENFERMAGEM: <input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: _____	PRESIDENTE DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO: <input checked="" type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: 18/4/17 _____ DR. PAULO BARBOSA Presidente do Conselho de Administração do CHP
---	--

Em conformidade. Pode ser autorizado

Prof. Luísa Lobato
Diretora do DEFI

Luísa Lobato
Diretora do DEFI

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 22.3.2017	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Caraterização dos casos de hipospádias em crianças nascidas entre 2013 e 2016 no CMIN"		Ref.ª: 2016.266(229-DEFI/218-CES)
Protocolo/Versão: MIM	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador: Cecília de Almeida Moreira Aluna do 6º ano do MIM do ICBAS

A Comissão de Ética para a Saúde – CES do CHP, ao abrigo do disposto no Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio, em reunião realizada nesta data, apreciou a fundamentação do relator sobre o pedido de parecer para a realização de **MIM** acima referenciado:

Ouvido o Relator, o processo foi votado pelos Membros da CES presentes:

Presidente: Dr.ª Luisa Bernardo

Vice-Presidente: Dr.ª Paulina Aguiar

Dr.ª Fernanda Manuela, Enf.ª Paula Duarte, Prof.ª Doutora Carla Teixeira, Prof.ª Doutora Maria Manuel Araújo Jorge, Dr. Gonçalo Senhorães Senra.

Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

Pelo que se submete à consideração superior.

PARECER FAVORÁVEL

18/4/17
Dr. SEVERO TORRES
Assessor do Presidente do Conselho de Administração

Data 22.3.2017

A Presidente da CES


Dr.ª Luisa Bernardo