

U. PORTOINSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação
Mestrado Integrado em Medicina

**“Caracterização dos casos de hipospádias em crianças nascidas
em 2001/2002 e 2013/2014 no CMIN”**

Gabriel Luis Oliveira Marques da Cruz
Junho de 2016

Orientador

Professora Maria Helena Cardoso Pereira da Silva

Co-Orientador

Professor José Alfredo Cidade Rodrigues

Co-Orientador

Professor Doutor António Guilherme de Almeida Gonçalves

Resumo

Introdução: A hipospádia é uma anomalia congênita da uretra masculina que resulta da abertura ventral anormal e ectópica do meato uretral. Apresenta uma prevalência que varia de 0,3 a 0,7% nos nascidos-vivos masculinos. O risco de hipospádia aparenta estar a aumentar mundialmente. Tanto fatores genéticos como ambientais e endócrinos estão associados a hipospádia.

Objetivos: Este estudo pretendeu descrever os casos de hipospádia nas crianças nascidas na Maternidade Júlio Dinis (MJD) em 2001/2002 e no Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) em 2013/2014, comparando as características dos dois grupos em termos de antropometria do recém-nascido, tempo de gestação, idade materna, doenças crónicas da mãe, exposição ao tabaco, idade e história familiar de hipospádia paterno.

Metodologia: Descreveram-se e compararam-se três grupos de recém-nascidos: o grupo A, com casos de hipospádia nascidos em 2001/2002 na MJD; o grupo B, com casos de hipospádia nascidos em 2013/2014 no CMIN; o grupo C (controlos), constituído por crianças sem hipospádia nascidas no CMIN em 2013/2014, em nascimentos consecutivos aos dos casos.

Resultados: Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos B e C em relação às variáveis peso ($p=0,012$), perímetro cefálico ($p=0,014$) e índice de massa corporal ($p=0,010$). Não se verificaram diferenças entre os grupos A e B, nem entre B e C relativamente à idade gestacional, à relação peso/idade gestacional nem à idade materna. A maioria (77,3%) dos hipospádia em 2013/2014 foram classificados como distais. Quase todos os casos ocorreram de forma isolada.

Conclusões: O reduzido tamanho amostral e o uso de dados de rotina são limitações deste estudo. No entanto, os resultados observados são consistentes com a maioria dos publicados anteriormente. São exceções a maior frequência de hipospádia distais e a ausência de associação com a idade materna no presente estudo.

Palavras-chave: hipospádia; fatores de risco; recém-nascidos; fatores antropométricos; fatores maternos; antecedentes familiares.

Abstract

Introduction: Hypospadias is a congenital anomaly of the male urethra that results in abnormal and ectopic ventral placement of the urethral opening. It has a prevalence that varies from 0.3 to 0.7% in live male births. The risk of hypospadias appears to be increasing worldwide. Genetic, environmental and endocrine factors, have been associated with hypospadias.

Objectives: The study intended to describe hypospadias cases in males born in Maternidade Júlio Dinis (MJD) in 2001/2002 and in Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) in 2013/2014, comparing the distributions of the two groups in terms of newborn's anthropometric measures, gestational age, maternal age, mother's chronic diseases, smoking habits during pregnancy, paternal age and hypospadias familiar history.

Methodology: Three groups of newborns were described and compared: group A included cases of hypospadias born in 2001/2002 in MJD; group B, with cases born in 2013/2014 in CMIN; group C (controls) with males without hypospadias born in CMIN (births consecutive to the cases of 2013/2014).

Results: There were statistically significant differences between groups B and C regarding the variables weight ($p=0.012$), head circumference ($p=0.014$) and body mass index ($p=0.010$). There were no differences between groups A and B, nor B and C regarding gestational age, weight/gestational relation nor maternal age. The majority (77.3%) of hypospadias in 2013/2014 are classified as distal. Most cases of hypospadias were not associated with other malformations.

Conclusion: The small sample size and the use of routine data are limitations of this study. Nevertheless, findings are consistent with those published in most studies on hypospadias. The exceptions are the high percentage of distal hypospadias and the lack of association with maternal age.

Keywords: hypospadias; risk factors; prevalence; newborns; anthropometric measurements.

Introdução

A hipospádia é uma anomalia congênita da uretra masculina que resulta da abertura ventral anormal e ectópica do meato uretral.¹ A localização alterada do meato uretral pode variar desde a glândula, o corpo do pênis, o escroto e o períneo.²

A severidade da hipospádia é graduada conforme a posição do meato uretral, sendo historicamente dividida em três classes: 1º grau (leve): meato uretral na glândula ou em localização subcoronal; 2º grau (moderado): meato uretral no corpo do pênis; 3º grau (grave): meato uretral no escroto ou períneo. A hipospádia pode também ser classificada de acordo com a localização do meato uretral em anterior/distal, médio e posterior/proximal, consoante a distância da abertura da uretra em relação à posição anatômica normal na glândula.^{1,3}

A hipospádia é a anomalia congênita mais comum do pênis,⁴ com uma prevalência que varia de 0,3 a 0,7% nos nascidos-vivos masculinos,¹ em diferentes localizações a nível mundial. Segundo um estudo populacional no estado de Washington, a hipospádia é mais prevalente em recém-nascidos de mães caucasianas, comparado com recém-nascidos de etnia negra ou de mães hispânicas.⁵

O risco de hipospádia aparenta estar a aumentar mundialmente, tendo em conta estudos em todo o mundo.⁶ O aumento da prevalência não será apenas resultado de melhorias na vigilância e deteção, podendo ser devido a aumento da exposição a fatores de risco, nomeadamente exposição a contaminantes ambientais ou produtos químicos (por exemplo, pesticidas ou uso materno de progesterona).¹

O mecanismo proposto para a hipospádia é a disrupção da estimulação androgénica necessária ao normal desenvolvimento da genitália externa masculina.^{7,8} Tanto fatores genéticos como ambientais e endócrinos estão associados a hipospádia, sugerindo uma etiologia multifatorial. Contudo, na maioria dos casos a causa é desconhecida.^{5,9}

Defeitos em genes que afetam o metabolismo androgénico, bem como a resposta androgénica e estrogénica (por exemplo, recetores androgénicos e disrupção de recetores estrogénicos), estão associados a hipospádias.¹ A prevalência em recém-nascidos de pais com hipospádias é de 8%, e em irmãos de crianças com hipospádias é de 14%.¹⁰ Se o pai e a criança são ambos afetados, o risco de recorrência da doença num segundo irmão aumenta para 26%.⁴

Fatores endócrinos podem desempenhar um papel na etiologia, a hipospádias pode resultar da disrupção da via de síntese dos androgénios, defeitos nos recetores locais de androgénios, ou de uma resposta subnormal da testosterona à estimulação pela gonadotrofina coriónica humana (hCG).¹¹ Mutações na enzima 5- α redutase (responsável por converter a testosterona em dihidrotestosterona) foi associada a hipospádias.¹⁰

Fatores ambientais, como a exposição aos chamados disruptores endócrinos, particularmente compostos estrogénicos ou compostos com atividade estrogénica ou anti-androgénica (inseticidas, fármacos ou estrogénios provenientes de plantas) durante a gravidez, estão associados à hipospádias.^{1,3,4,12}

A hipospádias pode associar-se com: idade materna avançada, Diabetes Mellitus materna pré-existente, pré-termo (idade gestacional inferior a 37 semanas), história paterna de hipospádias e exposição a fumo de tabaco e pesticidas.¹

A restrição ao crescimento intrauterino (RCIU) e o baixo peso ao nascimento são também considerados fatores de risco para hipospádias. O risco aumenta com a diminuição do peso ao nascimento e é independente da idade gestacional.⁴ A insuficiência ou disfunção placentar precoce na gestação pode também desempenhar um papel no desenvolvimento de hipospádias.^{13,14}

Até à data, não se conhecem outros estudos realizados em Portugal sobre hipospádias.

Este estudo pretende contribuir para o melhor conhecimento da hipospádias e dos seus potenciais fatores associados. Pretende-se que este estudo possa servir de antecedente para futuros estudos analíticos mais desenvolvidos.

Sendo um estudo de carácter descritivo, não existem hipóteses postas à prova. Os objetivos do estudo passam pela descrição dos casos de hipospádias nas crianças nascidas na Maternidade Júlio Dinis (MJD) em 2001/2002 e no Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) em 2013/2014 com a anomalia congénita, comparando as características dos dois grupos em termos de antropometria do recém-nascido, tempo de gestação, idade materna, doenças crónicas da mãe e doenças durante o 1º trimestre de gravidez, exposição a álcool, tabaco, drogas e/ou agentes teratogénicos, idade e história familiar de hipospádias paterno. Além disso, para efeitos de comparação, pretende-se descrever as mesmas características num grupo de controlo de recém-nascidos em 2013/2014 no CMIN.

Materiais e métodos

O presente estudo é do tipo transversal descritivo, embora tente explorar algumas possíveis associações com fatores de risco. A Comissão de Ética do Centro Hospitalar do Porto deu parecer favorável ao estudo, cuja realização mereceu aprovação do DEFI do Centro Hospitalar do Porto.

Foi decidido estudar três grupos de recém-nascidos (RN):

- ✚ o grupo A de recém-nascidos com hipospádias nascidos em 2001/2002 na Maternidade Júlio Dinis;
- ✚ o grupo B de recém-nascidos com hipospádias nascidos em 2013/2014 no CMIN;
- ✚ o grupo C de controlos, constituído por crianças sem hipospádias nascidas no CMIN a seguir, respetivamente, aos casos de 2013/2014. Especificando, por cada caso do grupo B foi selecionado o RN sem hipospádias seguinte (consecutivo) a cada caso.

A inclusão no estudo estava *a priori* determinada, tendo sido selecionados nos dois primeiros grupos as crianças nascidas na Maternidade Júlio Dinis (casos de 2001/2002) e Centro Materno Infantil do Norte (2013/2014) com a malformação congénita de hipospádias. Os critérios de inclusão dos controlos encontram-se acima explicados. Foram rejeitados os casos de hipospádias em recém-nascidos resultantes de nascimentos gemelares. Não foram incluídos gêmeos no grupo de controlo.

O estudo foi realizado no Serviço de Cirurgia Pediátrica do CHP-HSA e CHP-CMIN. Procedeu-se à recolha dos dados através dos processos clínicos hospitalares em registo eletrónico (Sistema de Apoio ao Médico - SAM) e em papel (casos e controlos de 2013/2014) e dos processos clínicos do Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC) (casos de 2001/2002).

Foram recolhidos dados relativos ao recém-nascido, e aos seus progenitores. Os dados foram registados de forma anónima, tendo sido organizados e codificados numa base de dados do Microsoft Excel[®] criada para o efeito. Os processos de recolha e de tratamento dos dados foram supervisionados pelo Dr. Cidade Rodrigues, médico responsável pelos doentes no CHP.

Para a classificação dos casos de hipospádias foram usadas a Classificação tipo 1 e a Classificação tipo 2 que categorizam os casos consoante a localização do meato uretral em relação à posição anatómica normal na glândula. A Classificação tipo 1 qualifica os hipospádias em proximais e distais. A Classificação tipo 2, categoriza os hipospádias em anteriores/distais (meato uretral a nível glandular, coronal e subcoronal), médios (meato uretral no corpo do pénis) e posteriores/proximais (meato uretral a nível penoescrotal, escrotal ou perineal).^{1,3} Os casos classificados como médios na Classificação tipo 2 são incluídos nos proximais na Classificação tipo 1. Os casos de hipospádias foram também classificados em isolados ou hipospádias com malformação congénita associada ou síndrome.

As variáveis antropométricas diretas utilizadas para avaliação dos recém-nascidos utilizadas foram: peso; comprimento; perímetro cefálico e correspondentes Z-scores ou Standard Deviation Scores (SDS's) (número de desvios padrão em relação à média).¹⁵ Foram também utilizadas a idade gestacional e variáveis compostas, o índice de massa corporal, índice ponderal; relação do peso com a idade gestacional e restrição ao crescimento intrauterino (transcrita diretamente de registos clínicos).

As variáveis relativas à mãe dos recém-nascidos incluíram: idade; naturalidade; distrito de residência; classificação socioeconómica baseada na profissão materna; etnia; reprodução medicamente assistida na gravidez ("ART"); doenças crónicas; hábitos tabágicos, alcoólicos e drogas; doenças no primeiro trimestre de gravidez; medicamentos no primeiro trimestre de gravidez; exposição a agentes teratogénicos no primeiro trimestre de gravidez; história familiar de hipospádias; consanguinidade do casal.

As variáveis relativas ao pai dos recém-nascidos foram: idade; naturalidade; classificação socioeconómica baseada na profissão paterna; etnia; presença de hipospádias; história familiar de hipospádias.

Análise Estatística

Procedeu-se ao tratamento estatístico dos dados através do programa “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS[®]), visando a descrição dos três grupos em estudo e comparando as variáveis em análise correspondentes aos dados recolhidos entre os três grupos.

Foram descritas as distribuições das variáveis em estudo nos três grupos selecionados. Foram comparadas as distribuições das variáveis entre os grupos A e B, ou seja, entre os dois grupos de casos de hipospádias. Do mesmo modo, foram comparadas as distribuições das variáveis entre os grupos B e C, ou seja, entre os casos de hipospádias e os controlos (recém-nascidos sem hipospádias).

Foram usadas as provas estatísticas do χ^2 e o Teste Exato de Fisher para comparar distribuições de variáveis categóricas e a ANOVA para comparar variáveis quantitativas. Foram determinados os valores de P para cada análise e considerou-se o nível de significância de 5%.¹⁶

Não foram efetuadas provas estatísticas entre os grupos em questão para as variáveis em que não se dispunha de dados para a maioria dos membros de qualquer um dos grupos (valores “missing”). Não foram efetuadas provas estatísticas para variáveis em que a maioria dos membros de qualquer grupo apresentava o mesmo valor.

Resultados

Tabela I: Classificação da hipospádias

Nome da variável	Valor	Casos	Casos	Controlos
		nascidos em 2001/2002 A (N=26)	nascidos em 2013/2014 B (N=22)	nascidos em 2013/2014 C (N=22)
ANO DE NASCIMENTO				
	2001	14	0	0
	2002	12	0	0
	2013	0	11	11
	2014	0	11	11
CLASS. TIPO 1				
	Proximal	3 (37,5%)	5 (22,7%)	—
	Distal	5 (62,5%)	17 (77,3%)	—
	Missing	18	0	—
CLASS. TIPO 2				
	Proximal	1 (12,5%)	2 (9,1%)	—
	Médio	2 (25%)	3 (13,6%)	—
	Distal	5 (62,5%)	17 (77,3%)	—
	Missing	18	0	—
CLASS.				
	Isolado	25	20	—
	Com malformações associadas ou Síndromes	1	2	—

Participaram no estudo 70 recém-nascidos, 26 incluídos no grupo A (casos de 2001/2002), 22 incluídos no grupo B (casos de 2013/2014) e 22 incluídos no grupo C (controlos). Foram excluídos 3 casos de gêmeos no grupo A, 2 casos no grupo B e 2 casos no grupo C.

A maioria dos hipospádias nos dois grupos são classificados como distais nas duas classificações propostas. A maioria dos casos ocorre de forma isolada, sem malformações ou síndromes associadas. A malformação associada ao caso de 2001/2002 é de hidronefrose congénita. Em 2013/2014 existe um caso com síndrome de Moebius e outro de criptorquidia.

Tabela II: Comparação dos recém-nascidos em termos de antropometria e idade gestacional

Nome da variável	Valor	Casos nascidos em 2001/2002 A (N=26)	Valor P (Comparação de A com B)	Casos nascidos em 2013/2014 B (N=22)	Valor P (Comparação de B com C)	Controlos nascidos em 2013/2014 C (N=22)
PESO						
	Média	2662,12	0,223	2961,14	0,012	3473,64
	Desvio Padrão	904,76	ANOVA	791,31	ANOVA	462,35
	Mín-Máx	600 - 4300		665 - 4320		2730 - 4550
SDS (PESO)						
	Média	-0,73	0,818	-0,66	0,017	0,08
	Desvio Padrão	1,04	ANOVA	1,04	ANOVA	0,92
	Mín-Máx	-2,10 - 2,17		-2,57 - 1,76		-1,66 - 2,66
COMPRIMENTO						
	Média	————	————	47,18	0,051	49,46
	Desvio Padrão	————	————	4,75	ANOVA	2,37
	Mín-Máx	————	————	30 - 51,5		44,2 - 54
SDS (COMPRIMENTO)						
	Média	————	————	-0,96	0,083	-0,46
	Desvio Padrão	————	————	0,95	ANOVA	0,92
	Mín-Máx	————	————	-2,91 - 0,75		-2,87 - 1,82
PC						
	Média	————	————	33,53	0,014	35,24
	Desvio Padrão	————	————	2,86	ANOVA	1,27
	Mín-Máx	————	————	22,5 - 36,5		33 - 37,5
SDS (PC)						
	Média	————	————	-0,31	0,007	0,40
	Desvio Padrão	————	————	0,86	ANOVA	0,79
	Mín-Máx	————	————	-1,92 - 1,56		-1,24 - 1,61
IMC						
	Média	————	————	12,90	0,010	14,17
	Desvio Padrão	————	————	1,86	ANOVA	1,21
	Mín-Máx	————	————	7,4 - 16,3		12,1 - 16,1
ÍNDICE PONDERAL						
	Média	————	————	2,73	0,062	2,87
	Desvio Padrão	————	————	0,21	ANOVA	0,29
	Mín-Máx	————	————	2,30 - 3,16		2,46 - 3,64
IG						
	Média	36,50	0,181	37,86	0,156	38,82
	Desvio Padrão	3,89	ANOVA	2,88	ANOVA	1,14
	Mín-Máx	26 - 40		27 - 40		36 - 40
PESO/IG						
	Leve para IG	6	0,977	5	0,185	1
	Adequado para IG		Chi-Square		Fisher's Test	
	ou Gigante para IG	20		17		21
RCIU						
	Não	————	————	18	0,108	22
	Sim	————	————	4	Fisher's Test	0

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em nenhuma das variáveis entre os grupos A e B.

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos B e C em relação às variáveis peso ($p=0,012$), perímetro cefálico ($p=0,014$) e índice de massa corporal ($p=0,010$), com os casos de hipospádias do grupo B a apresentarem menor peso, menor perímetro cefálico e menor índice de massa corporal comparativamente ao grupo C constituído por recém-nascidos sem a malformação congénita. Em relação à variável comprimento, a diferença entre os mesmos grupos não se considera estatisticamente significativa, apesar de o valor de p ser *borderline* ($p=0,051$). Não se verificaram diferenças com significância estatística entre os os grupos B e C em relação ao índice ponderal.

Quando se analisou o Z-score para as mesmas variáveis, verificou-se que as diferenças nos Desvios Padrão ou Standard Deviation Scores (SDS) foram estatisticamente significativas para o peso ($p=0,017$) e perímetro cefálico ($p=0,007$) entre os recém-nascidos dos grupos B e C. A diferença nos SDS's do comprimento não foi estatisticamente significativa entre os mesmos grupos.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos A e B, nem entre B e C relativamente à idade gestacional e à relação peso/idade gestacional. Ressalva-se, contudo, que a média das idades gestacionais foi mais alta no grupo de controlo comparativamente com os grupos dos casos. Além do referido, a proporção de recém-nascidos leves para a idade gestacional foi superior nos grupos dos casos relativamente ao grupo de controlo.

Não se demonstrou associação estatisticamente significativa na restrição ao crescimento intrauterino nos casos de hipospádias de 2013-2014, comparativamente com os recém-nascidos sem hipospádias dos mesmos anos. Ao contrário do grupo B, nenhum RN do grupo C apresentou RCIU.

Tabela III: Descrição das características maternas

Nome da variável	Valor	Casos nascidos em 2001/2002 A (N=26)	Valor P (Comparação de A com B)	Casos nascidos em 2013/2014 B (N=22)	Valor P (Comparação de B com C)	Controlos nascidos em 2013/2014 C (N=22)
IDADE						
	Média	26,23	0,136	28,77	0,240	31,00
	Desvio Padrão	5,01	ANOVA	6,58	ANOVA	5,78
	Mín-Máx	17 - 34		19 - 42		17 - 43
CLASSE SE POR PROFISSÃO						
	Classe SE Alta (0-4)	2		8	0,406	7
	Classe SE Média (5-8)	2	—————	5	Chi-Square	2
	Classe SE Baixa (9-10)	2		8		11
	Missing	20		1		2
“ART”						
	Não	26	0,205	20	0,49	19
	Sim	0	Fisher’s Test	2	Fisher’s Test	0
	Missing	0		0		3
DOENÇAS CRÓNICAS						
	Não	25	0,587	20	1,000	18
	Asma/Obesidade	1	Fisher’s Test	2	Fisher’s Test	1
	Missing	0		0		3
HÁBITOS TABÁGICOS						
	Não fumadora/Fumadora antes da gravidez	23	0,009	16	0,706	13
	Fumadora durante o 1ºT	0	Fisher’s Test	6	Fisher’s Test	3
	Missing	3		0		6
HÁBITOS ALCOÓLICOS						
	Não	24	—————	22	—————	15
	Sim	0		0		1
	Missing	2		0		6
DOENÇAS 1º T						
	Nenhuma	13		21		2
	Eclampsia/Pré-Eclampsia	1	—————	1	—————	0
	Missing	12		0		20
HISTÓRIA FAMILIAR DE HIPOSPÁDIAS						
	Não	21	—————	21	—————	2
	Sim	0		1		0
	Missing	5		0		20

As mães dos casos de recém-nascidos de 2001/2002 nasceram entre 1967 e 1985; as datas de nascimento maternas dos casos de recém-nascidos de 2013/2014 encontram-se entre os anos 1971 e 1994; relativamente ao grupo de controlo, as mães nasceram entre 1972 e 1996.

A média da idade materna de recém-nascidos do grupo de controlo (grupo C) é superior aos casos de hipospádias de 2013/2014 (grupo B), que por sua vez é superior aos casos de 2001/2002 (grupo A), contudo, a comparação dos grupos dois a dois não revela diferenças estatisticamente significativas.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos A e B, nem entre B e C no que concerne ao recurso a tecnologia de reprodução medicamente assistida ou (“ART”), à presença de doenças crónicas maternas nem à classe socioeconómica definida pela profissão materna (Classe SE).

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos hábitos tabágicos durante o 1º trimestre de gravidez entre as mães de crianças com hipospádias dos grupos A e B. Enquanto que as mães das crianças nascidas com hipospádias em 2013/2014 apresentam associação com o hábito de fumar tabaco, não foi apurado consumo de tabaco em nenhuma das mães de crianças nascidas com hipospádias em 2001/2002. Não foram encontradas diferenças nos hábitos tabágicos entre as mães dos recém-nascidos dos grupos B e C.

Não se verificaram consumos de álcool nas mães dos casos. As doenças durante o 1º Trimestre de gravidez encontradas foram eclâmpsia e pré-eclâmpsia.

Verificou-se história familiar materna de hipospádias apenas em um caso do grupo B. Não existe consanguinidade entre os pais das crianças incluídas no estudo, segundo os dados obtidos.

Tal como referido na secção Materiais e Métodos, não foram feitas análises estatísticas para determinadas variáveis, os resultados das mesmas podem ser consultados em Anexos.

Tabela IV: Descrição das características paternas

Nome da variável	Valor	Casos nascidos em 2001/2002 A (N=26)	Valor P (Comparação de A com B)	Casos nascidos em 2013/2014 B (N=22)	Valor P (Comparação de B com C)	Controlos nascidos em 2013/2014 C (N=22)
IDADE						
	Média	28,17		32,23		31,40
	Desvio Padrão	6,31	0,056	7,50	0,674	4,67
	Mín-Máx	19 - 45	ANOVA	20 - 50	ANOVA	22 - 41
		3 Missing				2 Missing
PAÍS						
	Portugal	0		21		1
	Angola	0	————	1	————	0
	Missing	26		0		21
CLASSE SE POR PROFISSÃO						
	Classe SE Alta (0-4)	0		11		7
	Classe SE Média (5-8)	3	————	6	0,511	7
	Classe SE Baixa (9-10)	2		4	Chi-Square	6
	Missing	21		1		2
ETNIA						
	Caucasiana	6		20		
	Negra/Cigana	0	————	2	————	————
	Missing	20		0		
HIPOSPÁDIAS						
	Não	19		21		
	Sim	1	————	1	————	————
	Missing	6		0		
HISTÓRIA FAMILIAR DE HIPOSPÁDIAS						
	Não	7	————	20	————	————
	Sim	0		2		
	Missing	19		0		

A média das idades dos pais de recém-nascidos com hipospádias é superior nos casos de 2013/2014 (grupo B) comparativamente com 2001/2002 (grupo A), embora a diferença não seja estatisticamente significativa. A média de idades paternas dos recém-nascidos do grupo B é também superior relativamente ao grupo C.

Apenas dois progenitores, um dos casos de hipospádias de 2001/2002 e um dos casos de hipospádias de 2013/2014, apresentavam igualmente a anomalia congénita. Verificou-se que pais de dois recém-nascidos com hipospádias de 2013/2014 apresentam história familiar da malformação congénita.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos A e B, nem entre e B e C no que remete à classe socioeconómica definida pela profissão paterna (Classe SE).

Tabela V: Casos de hipospádias por número de nascimentos (MJD ou CMIN) por ano (Dados obtidos através dos registos clínico eletrónicos do SAM)

Ano	Total de Nascimentos	Recém-nascidos Masculinos	Recém-nascidos Femininos	Nº de Casos de Hipospádias*	Casos de hipospádias por 10000 nascimentos*
2001	3473	1782	1691	29	36,7/10000
2002	4432	2281	2151		
2013	2948	1533	1415	24	41,3/10000
2014	2858	1473	1385		

*Número de casos incluindo partos gemelares

A frequência de casos de hipospádias por nascimentos totais (dos dois sexos) na MJD nos anos de 2001/2002 foi de 0,367% (29/7905), 0,714% nos nados-vivos masculinos. A frequência de casos de hipospádias por nascimentos totais (dos dois sexos) no CMIN nos anos de 2013/2014 foi de 0,413% (24/5806), 0,798% em nados-vivos masculinos.

Discussão

A frequência de casos de hipospádias nos anos de 2001/2002 foi de 0,714% nos nados-vivos masculinos. A mesma frequência foi de 0,798% nos anos de 2013/2014. Analisando os resultados do presente estudo, verificamos que os valores de frequência são aproximados, com um ligeiríssimo aumento na frequência em períodos que distam aproximadamente 12 anos entre si.

Estes resultados obtidos estão de acordo com o aumento de incidência de hipospádias relatados em vários estudos em diversas localizações a nível mundial. Na Dinamarca, a incidência aumentou de 0,24 para 0,52% entre 1997 e 2005;¹⁷ nos EUA, dois estudos sobre anomalias congénitas revelaram um aumento da incidência para o dobro (0,2 para 0,4%) entre 1970 e 1993;¹⁸ na Austrália ocidental, a incidência aumentou de 0,28 para 0,43% entre 1980 e 2000;¹⁹ na Suécia, registos de dados de saúde nacionais e de indicadores demográficos mostraram um aumento de incidência de 0,45 para 0,8% entre os períodos de 1973 a 1990 e 1990 a 2009.²⁰

Segundo o relatório 2011-2013 da RENAC, a prevalência de hipospádias em Portugal foi de 5,6/10000 nascimentos masculinos e femininos nos mesmos anos, correspondendo a 51% das anomalias do aparelho genital, num total de 270350 nascimentos nos três anos.²¹ No presente estudo, a frequência de casos de hipospádias por nascimento nos anos de 2013/2014 foi de 0,413%, o que corresponde a 41,3/10000 nascimentos. O facto de a amostra de recém-nascidos no CMIN não ser representativa dos recém-nascidos nacionais, supondo-se que os partos realizados no CMIN serão, na generalidade, de maior risco quando comparados com a totalidade dos partos nacionais para os mesmos anos, não explica a grande diferença encontrada. Efetivamente, não dispomos de dados para explicar esta discrepância. Assumimos, contudo, que a mesma se poderá dever ao incompleto fornecimento de dados à RENAC, resultando em números destes registos francamente inferiores aos casos de hipospádias realmente verificados.

Com base em diferentes estudos internacionais, estima-se que a localização do meato uretral é anterior/distal em 40-50%, média em 25-30% e posterior/proximal em 20% dos casos.¹ No presente estudo, nos casos de 2013/2014, verificamos que o meato uretral teve localização distal em 77,3%, para um Intervalo de Confiança (IC) de 95% com limites de 59,8% a 94,8%. Mesmo

o limite inferior do IC de 95% para a percentagem de casos de hipospádias distais é superior ao valor observado na literatura. Conclui-se que a percentagem de casos de hipospádias graves (posteriores/proximais) incluídos no estudo é inferior à percentagem observada na literatura.

Os casos de hipospádias nascidos em 2013/2014 (grupo B) apresentaram menor peso, que os recém-nascidos sem a malformação congénita do grupo C. Tendo em consideração a idade gestacional, os Desvios Padrão ou Standard Deviation Scores (SDS) do peso foram inferiores no grupo B comparativamente ao grupo C. Estes dados são consonantes com as considerações atuais sobre hipospádias, de facto, assume-se o baixo peso ao nascimento como fator de risco para a malformação, estimando-se que a hipospádias é 10 vezes mais comum em recém-nascidos com baixo peso comparativamente aos recém-nascidos com peso normal.⁴

Os menores peso e perímetro cefálico em valor absoluto e tendo em consideração a idade gestacional (correspondentes SDS's) verificados nos casos de 2013/2014 em comparação com o grupo de controlos (grupo C) constituem resultados antropométricos encontrados em alguns estudos. *Hussain et al* afirma que a hipospádias é significativamente mais comum em crianças com um uniformemente pobre crescimento intrauterino (inferior ao percentil 10) em vários parâmetros medidos: peso, comprimento e perímetro cefálico.²² No nosso estudo não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no comprimento entre os grupos B e C, apesar de o valor ser *borderline*, o que sugere a falta de poder estatístico resultante de um pequeno tamanho amostral. Quando a mesma variável foi analisada tendo em linha de conta a idade gestacional, não foram encontradas diferenças entre os mesmos grupos.

O menor índice de massa corporal dos casos de hipospádias do grupo B comparativamente com os recém-nascidos sem a malformação congénita do grupo C constitui um resultado não verificado na literatura, de facto, não são conhecidos estudos sobre hipospádias que avaliem este parâmetro ao nascer.

Embora os casos de hipospádias do grupo B apresentem menor peso que os recém-nascidos do grupo C de controlo, as diferenças entre os mesmos grupos relativamente à idade gestacional e à relação peso/idade gestacional não foram significativas. Sabe-se que o risco de hipospádias aumenta com a diminuição do peso ao nascimento e é independente da idade gestacional.⁴

Apesar de se considerar que a idade materna avançada se associa a hipospádias, a diferença entre as idades das mães de recém-nascidos com hipospádias do grupo B e os do grupo C não foi estatisticamente significativa neste estudo. Os mesmos resultados foram encontrados em outros trabalhos, no mesmo exemplo, *Hussain et al* refere não existirem diferenças significativas na idade materna ou raça, nem diferenças no uso de álcool, tabaco, ou drogas pela mãe.²²

A média das idades das mães de recém-nascidos com hipospádias é superior nos casos de 2013/2014 e nos controlos dos mesmos anos (grupos B e C) comparativamente com 2001/2002 (grupo A), o que parece corresponder ao que sabemos sobre demografia, a média da idade materna tem vindo a aumentar nos últimos anos em Portugal.

As diferenças estatisticamente significativas nos hábitos tabágicos durante o 1º trimestre de gravidez entre as mães de crianças com hipospádias dos grupos A e B relacionam-se com o facto de não ter sido apurado consumo de tabaco em nenhuma das mães de crianças nascidas com hipospádias em 2001/2002. Este resultado estará porventura associado a uma maior aceitação social dos hábitos tabágicos (efeito geracional). Por outro lado, fumar durante a gravidez aumenta a probabilidade de baixo peso para a idade gestacional²³, o que sabemos estar associado a hipospádias.

A principal limitação do estudo resulta do seu pequeno tamanho amostral, fator que limita as comparações entre os grupos do próprio estudo e as comparações com outros estudos. Outras limitações serão as inerentes à utilização de dados extraídos de registos clínicos de rotina. Não foi feito controlo de qualidade (nem de validade nem de precisão) em relação às medições utilizadas no estudo, o que se reflete principalmente nas variáveis antropométricas estudadas. De facto, a validade do estudo está limitada pela validade dos registos clínicos.

Outra limitação está relacionada com a validade externa do estudo. A amostra não será representativa da população portuguesa, uma vez que para a MJD e o CMIN, como já referido, serão encaminhados partos de maior risco relativamente à generalidade dos partos da população.

Referências

- ¹ Baskin L: **Hypospadias**. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/hypospadias>
- ² Shukla A, Patel R, Canning D: **Hypospadias**. *Urol Clin North Am*. 2004;31(3):445.
- ³ Hadidi A, Okoro P, **Hypospadias**. *Global Help: Paediatric Surgery: A Comprehensive Text for Africa*, Chapter 94
- ⁴ Leung A, Robson W: **Hypospadias: an update**. *Asian Journal of Andrology*, 2007; 9 (1):16-22
- ⁵ Porter M, Faizan M, Grady R, Mueller B: **Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends**. *Pediatrics*. 2005;115(4):e495.
- ⁶ Paulozzi L: **International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism**. *Environ Health Perspect*. 1999;107(4):297.
- ⁷ Baskin L, Ebbers M: **Hypospadias: anatomy, etiology, and technique**. *J Pediatr Surg*. 2006;41(3):463.
- ⁸ Baskin L, Himes K, Colborn T. **Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection?** *Environ Health Perspect*. 2001;109(11):1175.
- ⁹ Brouwers M, Feitz W, Roelofs L, Kiemeny L, de Gier R, Roeleveld N: **Risk factors for hypospadias**. *Eur J Pediatr*. 2007;166(7):671.
- ¹⁰ Gatti, J: **Hypospadias**. emedicine.medscape.com, <http://emedicine.medscape.com/article/1015227-overview#a5>
- ¹¹ Møller H, Weidner I: **Epidemiology of Cryptorchidism and Hypospadias**. *Epidemiology*, Vol. 10, N°. 4 (Jul., 1999), pp. 352-354
- ¹² Carmichael S, Shaw G, Laurent C, Croughan M, Olney R, Lammer E: **Maternal progestin intake and risk of hypospadias**. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):957.
- ¹³ Fujimoto T, Suwa T, Kabe K, Adachi T, Nakabayashi M, Amamiya T: **Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias**. *J Pediatr Surg*. 2008 Feb;43(2):358-61
- ¹⁴ Rajendra N, Shivagouda P, Bindu S, Sharanabasavesh A, Mallikarjun R, Murigendra H: **Placental Insufficiency and Hypospadias**. *The Journal of Urology*. Volume 183, Issue 4, Suppl., P.e206
- ¹⁵ Fenton T, Kim J: **A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants**. *BMC Pediatrics*. 2013, 13:59
- ¹⁶ B. Kirkwood: **Essentials of Medical Statistics**. Blackwell Scientific Publications. ISBN 0-

632-01052-5, 1988

¹⁷ Lund L, Engebjerg M, Pedersen L, Ehrenstein V, Nørgaard M, Sørensen H: **Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005.** *Eur Urol.* 2009;55(5):1022.

¹⁸ Paulozzi L, Erickson J, Jackson R: **Hypospadias trends in two US surveillance systems.** *Pediatrics.* 1997;100(5):831.

¹⁹ Nassar N, Bower C, Barker A: **Increasing prevalence of hypospadias in Western Australia, 1980-2000.** *Arch Dis Child.* 2007;92(7):580.

²⁰ Nordenvall A, Frisén L, Nordenström A, Lichtenstein P, Nordenskjöld A: **Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors.** *J Urol.* 2014;191(3):783.

²¹ Braz P, Machado A, Dias C: **Registo Nacional de Anomalias Congénitas: relatório 2011-2013.** *INSA, IP.* Lisboa, Dezembro de 2015, 39 p:il

²² Hussain N, Chaghtai A, Herndon C, Herson V, Rosenkrantz T, McKenna P: **Hypospadias and Early Gestation Growth Restriction in Infants.** *Pediatrics.* March 2002, Vol.109/Issue3

²³ Magee B, Hattis D, Kivel N: **Role of smoking in low birth weight.** *J Reprod Med.* 2004 Jan;49(1):23-7.

²⁴ Instituto Nacional de Estatística, I.P.: **Classificação Portuguesa das Profissões 2010.** ISBN 978-989-25-0010-2

Conflitos de interesse

O autor declara não terem existido conflitos de interesse na realização do estudo.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Maria Helena Cardoso Pereira da Silva, ao Professor José Alfredo Cidade Rodrigues e ao Professor Doutor António Guilherme de Almeida Gonçalves a orientação imprescindível à realização do presente trabalho.

Agradeço aos meus pais e irmãs, o apoio e a força que sempre me deram ao longo deste percurso.

Anexos

Tabela VI: Descrição das características maternas (variáveis sem comparação estatística).

Nome da variável	Valor	Casos nascidos em 2001/2002 A (N=26)	Valor P (Comparação de A com B)	Casos nascidos em 2013/2014 B (N=22)	Valor P (Comparação de B com C)	Controlos nascidos em 2013/2014 C (N=22)
PAÍS						
	Portugal	0	————	21	————	21
	Angola	0	————	1	————	0
	Missing	26		0		1
DISTRITO						
	Porto	24		20		20
	Viana do Castelo	1		0		0
	Viseu	1	————	0	————	0
	Braga	0		1		0
	Bragança	0		0		1
	Aveiro	0		1		1
ETNIA						
	Caucasiana	9		20		13
	Negra/Cigana	0	————	2	————	0
	Missing	17		0		9
PROFISSÃO MATERNA						
	0	0		0		0
	1	0		1		2
	2	2		4		2
	3	0		3		3
	4	1		5		2
	5	0	————	0	————	0
	6	0		0		0
	7	1		0		0
	8	0		0		0
	9	2		6		7
	10	0		2		4
	Missing	20		1		2
DROGAS						
	Não	24		22		————
	Sim	0	————	0	————	————
	Missing	2		0		
MEDICAMENTOS 1º T						
	Não	10		22		————
	Sim	0	————	0	————	————
	Missing	19		0		
AGENTES TERATOGENICOS 1º T						
	Não	26		20		————
	Não lavagem da fruta ou vegetais	0	————	1	————	————
	Missing	0		1		

CONSANGUINIDADE					
Não	6		22		17
Sim	0	————	0	————	0
Missing	22		24		5

Tabela VII: Descrição das características paternas (variáveis sem comparação estatística).

Nome da variável		Casos nascidos em 2001/2002	Valor P (Comparação de A com B)	Casos nascidos em 2013/2014	Valor P (Comparação de B com C)	Controlos nascidos em 2013/2014
Valor	 A (N=26)			 B (N=22)		 C (N=22)
PAÍS						
Portugal	0			21		1
Angola	0	————		1	————	0
Missing	26			0		21
ETNIA						
Caucasiana	6			20		
Negra/Cigana	0	————		2	————	————
Missing	20			0		
PROFISSÃO PATERNA						
0	0			1		0
1	0			3		0
2	0			4		6
3	0			3		1
4	1			2		1
5	0	————		2	————	3
6	0			0		0
7	2			1		3
8	0			1		0
9	2			4		4
10	0			0		2
Missing	21			1		2

**Tabela VIII: Classificação da profissão materna e profissão paterna
(Fonte: Instituto Nacional de Estatística)²⁴**

Valor	Descrição
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 da 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

Exmo. Sr.
Gabriel Marques da Cruz
Aluno do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico - MIM - “Caracterização dos casos de hipospádias nas crianças nascidas em 2001/2002 e 2013/2014 no CMIN” - N/ REF.ª 2016.049(044-DEFI/044-CES)

O Conselho de Administração do CHP **autoriza** a realização do estudo de investigação acima mencionado nesta Instituição, no Serviço de Cirurgia Pediátrica, sendo Investigador Principal, o aluno do ICBAS, Gabriel Luís Oliveira Marques da Cruz.

O estudo de investigação foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde e pelo Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP, bem como pela Direção Clínica, tendo obtido Parecer Favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
24/5/2016
Dr. SOLLARI ALLEGRO Presidente
Dr. PAULO BARBOSA Director Clínico
Dr.ª ÉLIA GOMES Vogal Executiva
Dr. RUI PEDROSO Vogal Executivo
Enf.º EDUARDO ALVES
Enfemeiro Director

APRECIÇÃO E PARECER PARA A REALIZAÇÃO DE TRABALHO ACADÉMICO-MIM

Título: "Caracterização dos casos de hipospádias nas crianças nascidas em 2001/2002 e 2013/2014 no CMIN"	Ref.ª: 2016.049(044-DEFI/044-CES)
	Investigador: Gabriel Marques da Cruz Aluno do ICBAS

DIREÇÃO DE ENFERMAGEM: <input checked="" type="checkbox"/> NÃO SE APLICA <input type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: _____	DIREÇÃO CLÍNICA: <input checked="" type="checkbox"/> PARECER FAVORÁVEL <input type="checkbox"/> PARECER NÃO FAVORÁVEL Data: _____ Dr. PAULO BARROSA Diretor Clínico - CHP Data: 3 / 5 / 2016
---	---

Em conformidade. Pode ser autorizado

Prof.ª Doutora Luísa Lobato
Diretora do DEFI

Prof.ª Doutora Luísa Lobato
Diretora do DEFI

28/04/2016

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

APRECIÇÃO E VOTAÇÃO DO PARECER

Deliberação	Data: 20.4.2016	Órgão: Reunião Plenária
Título: "Caracterização dos casos de hipospádias nas crianças nascidas em 2001/2002 e 2013/2014 no CMIN"		Ref.ª: 2016.049(044-DEFI)/044-CES
Protocolo/Versão: MIM	Promotor: o(a) próprio(a)	Investigador: Gabriel Luís Oliveira Marques da Cruz Aluno 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. Jorge Andrade da Silva,
Resultado da votação:

PARECER FAVORÁVEL

A deliberação foi aprovada por unanimidade.

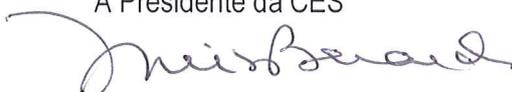
Pelo que se submete à consideração superior.

AUTORIZADO
Dr. Severo Torres
Adjunto do Diretor Clínico

Data: 21/5/2016

Data 20.4.2016

A Presidente da CES



Dr.ª Luisa Bernardo