

**Universidade Federal de Juiz de Fora
Faculdade de Medicina
Doutorado em Saúde**

Kelly Christina de Castro Paiva

**Biometria do Pênis Hipospádico após Terapia Hormonal:
Testosterona x Estradiol – Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego**

Juiz de Fora

2017

Kelly Christina de Castro Paiva

**Biometria do Pênis Hipospádico após Terapia Hormonal:
Testosterona x Estradiol – Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Murillo Bastos Netto

**Juiz de Fora
2017**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Paiva, Kelly Christina de Castro.

Biometria do Pênis Hipospádico após Terapia Hormonal : Testosterona x Estradiol – Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego / Kelly Christina de Castro Paiva. -- 2017.

78 f. : il.

Orientador: José Murillo Bastos Netto

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2017.

1. Hipospádia. 2. Testosterona. 3. Estradiol. 4. Pênis. 5. Biometria. I. Netto, José Murillo Bastos , orient. II. Título.

Kelly Christina de Castro Paiva

**Biometria do Pênis Hipospádico após Terapia Hormonal:
Testosterona x Estradiol – Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Murillo Bastos Netto – Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Antônio Carlos Tonelli de Toledo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Carlos Augusto Gomes
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profª. Dra. Adriana Cartafina Perez Bóscollo
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

*A Deus, por deixar-me ao lado da minha
família, principalmente da minha filha
Isabela. Poder vê-la crescer e se tornar
uma pessoa do bem
é o meu maior presente.*

*À minha mãe, Vera Dulce, meu pai e
meus irmãos: sempre meu porto seguro,
força e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Murillo Bastos Netto, não só por ter me ensinado a enfrentar desafios cirúrgico como é a correção de hipospádia, mas também por ter me ensinado a fazer pesquisa científica e, principalmente, pela oportunidade de convivência, durante sete anos, dividindo todas as minhas angústias e incertezas. Obrigada pela confiança e por ter sido o maior incentivador na superação dos meus limites para conclusão dessa tese. Levarei a nossa amizade por toda a vida.

Ao Prof. Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior, por sua excelência científica, apoio e parceria com meu orientador. Tudo isso refletiu como estímulo e contribuições no meu trabalho. Só tenho a agradecer pela oportunidade de aprender com você.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Tonelli de Toledo, sempre com um sorriso no rosto, disponível e gentil. Muito obrigada por dividir comigo esse momento. Sinto-me honrada pela sua presença na banca examinadora.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Gomes, obrigada por todos os ensinamentos cirúrgicos que se iniciaram, quando ainda era uma estudante de medicina. A sua presença aqui não foi por acaso. Você foi instrumento de Deus que agiu no momento mais difícil de minha vida, em que eu tive que superar a morte. Venci.... e hoje compartilho com você mais um dia especial da minha existência. Agradeço pela sua presença e suas contribuições no meu estudo.

À Profa. Dra. Adriana Cartafina Perez Bóscollo, pelo exemplo de cirurgiã, de mulher e de mãe que é para mim. Minha admiração começou nos primeiros congressos de Cirurgia Pediátrica, quando eu era residente e não nos conhecíamos. Sua presença sempre foi marcante pela sua generosidade, simpatia e alegria. Não poderia viver este dia sem você. Obrigada por toda disponibilidade, carinho e apoio.

Ao Prof. Dr. José de Bessa Júnior e ao Prof. Dr. Plínio Santos Ramos, pelos ensinamentos estatísticos.

A todos os pais e responsáveis pelas crianças que participaram deste

estudo, obrigada pelo respeito e confiança.

Aos colegas do Núcleo interdisciplinar de Pesquisa em Urologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, principalmente, ao Prof. Dr. André Avarese de Figueiredo, por sempre participar das discussões científicas e por acrescentar com as suas sugestões. Estendo meus agradecimentos especiais a todas acadêmicas de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e da Faculdade Suprema, que tanto me auxiliaram nas cirurgias e coleta de dados.

*“Esta vida vai passar rápido, não brigue com as pessoas, não critique tanto seu corpo.
Não reclame tanto.
Não perca o sono pelas contas.
Não deixe de beijar seus amores.
Não se preocupe tanto em deixar a casa impecável.
Bens e patrimônios devem ser conquistados por cada um.
Não se dedique a acumular herança.
Deixe os cachorros mais por perto.
Não fique guardando as taças.
Use os talheres novos, não economize seu perfume predileto, use-o para passear com você
mesmo, gaste seu tênis predileto, repita suas roupas, e daí?
Se não é errado, por que não ser agora?
Por que não dar uma fugida?
Por que não orar agora ao invés de esperar para orar antes de dormir?
Por que não ligar agora?
Por que não perdoar agora?
Espera-se muito o natal, a sexta-feira, o outro ano, quando tiver dinheiro, quando o amor
chegar, quando tudo for perfeito... olha, não existe o tudo perfeito.
O ser humano não consegue atingir isso, porque simplesmente não foi feito para se
completar aqui.
Aqui é uma oportunidade de aprendizado.
Então, aproveite este ensaio de vida e faça o agora ...ame mais, perdoe mais, abrace mais,
viva mais intensamente e deixe o resto nas mão de Deus.”*

Papa Francisco

RESUMO

Introdução: O uso da estimulação hormonal androgênica pré-operatória antes da correção cirúrgica da hipospádia visa aumentar o tamanho do pênis e alcançar melhores resultados cirúrgicos. No entanto, uma avaliação mais objetiva, buscando os efeitos sistêmicos e locais após estimulação hormonal tópica ainda está em falta na literatura. Quanto aos estrogênios, eles são identificados como potenciadores nos processos de reparação dérmica e na aceleração de cura em feridas. Atuam estimulando a deposição de matriz de tecido de granulação, causando contração da ferida e a re-epitalização. Sendo assim, entendemos ser o estrogênio mais um recurso que poderá ser utilizado, a fim de melhorar as condições anatômicas e teciduais do pênis hipospádico, que ainda permanece como um grande desafio para os cirurgiões e urologistas pediátricos. **Objetivos:** Avaliar os efeitos do uso tópico da testosterona e do estradiol no pré-operatório de crianças com hipospádia sobre as medidas penianas (biometria), efeitos colaterais e as alterações hormonais séricas. **Pacientes e método:** Sessenta e nove crianças com hipospádia concluíram o estudo e foram divididas aleatoriamente em 3 grupos: Grupo Controle: 17 crianças que utilizaram creme hidratante (placebo), Grupo Testosterona, composto por 28 meninos que utilizaram propionato de testosterona a 1% e Grupo Estradiol: 24 crianças que utilizam estradiol 0,01%. Os cremes hormonais e o placebo foram utilizados topicamente em todo o pênis, duas vezes por dia durante 30 dias antes da correção cirúrgica. Verificação dos efeitos colaterais e dosagens sanguíneas (testosterona total e livre, estradiol, FSH e LH) foram realizadas antes, 30, e 90 dias após o tratamento. Avaliação biométrica peniana, feita antes e após 30 dias do estímulo hormona, incluiu as medidas do comprimento do pênis à tração máxima, o diâmetro do corpo do pênis e da glândula, distância do meato uretral até a ponta do pênis e a largura da placa uretral. **Resultados:** A média de idade das crianças foi de 3,4 anos. Quarenta e cinco crianças eram portadoras de hipospádias anteriores (23 coronais e 22 subcoronais), 13 médio penianas, 3 proximais e 8 penoescrotais. Um aumento significativo no comprimento do pênis, o diâmetro do pênis e da glândula foram observados após 30 dias no grupo que fez uso do propionato de testosterona a 1% ($p = 0,0005$, $p = 0,0094$, $p = 0,0026$, respectivamente). As crianças que usaram creme de estradiol 0,01% por 30 dias não mostraram alterações estatisticamente

significativas em qualquer das medidas penianas, assim como as do grupo controle. Após 30 dias, no grupo testosterona, 24/28 (85%) apresentaram pelos pubianos e 21/28 (74%) apresentaram escurecimento da pele genital. No grupo estradiol, 3/24 (14%) apresentaram pelos pubianos e 12/24 (50%), escurecimento da pele genital. Na avaliação após 90 dias do uso hormonal, essas alterações não foram persistentes em ambos os grupos. Acnes e ginecomastia não foram observadas em nenhuma criança. Todas as taxas hormonais não apresentaram variações com significância estatística e tenderam ao retorno ao nível basal após 90 dias. Conclusão: O uso pré-operatório da testosterona tópica causou aumento no tamanho e diâmetro do pênis, no diâmetro da glândula, o que não aconteceu com o uso de estradiol. Efeitos colaterais foram transitórios, sendo o aparecimento de pelos pubianos e escurecimento da pele genital os mais observados. Alterações hormonais significativas e persistentes não foram notadas em nenhum grupo deste estudo.

Palavras-chave: Hipospádia. Testosterona. Estradiol. Pênis. Biometria. Criança.

ABSTRACT

Introduction: The use of preoperative androgenic hormonal stimulation before surgical correction of hypospadias aims to increase the size of the penis and achieve better surgical results. However, a more objective assessment of systemic and local effects after topical hormonal stimulation is still lacking in the literature. As for estrogens, they are identified as potentiators in the processes of dermal repair and acceleration of wound healing. They act by stimulating the deposition of granulation tissue matrix, causing contraction of the wound and re-epithelialization. Therefore, estrogen is considered to be one more resource that can be used to improve the anatomical and tissue conditions of the hypospadiac penis, which still remains a great challenge for pediatric surgeons and urologists. **Objectives:** To evaluate the effects of topical use of testosterone and estradiol in preoperative children with hypospadias on penile measurements (biometrics), side effects and serum hormonal changes. **Patients and method:** Sixty-nine children with hypospadias completed the study and were divided randomly into three groups: Control Group: 17 children who used moisturizing cream (placebo). Testosterone Group, composed of 28 boys who used propionate of 1% testosterone and Estradiol Group: 24 children who used estradiol 0.01%. Hormone creams and placebo were used topically throughout the penis twice daily for 30 days prior to surgical correction. Verification of side effects and blood dosages (total and free testosterone, estradiol, FSH and LH) were performed before, 30, and 90 days after treatment. Biometric evaluation of the penis was made before and after 30 days of the hormonal stimulus and included measurements of penile length at maximum traction, penile and glans body diameter, distance from the urethral meatus to the tip of the penis and the width of the urethral plate. **Results:** The mean age of the children was 3, 4 years. Forty-five children had anterior hypospadias (23 coronal and 22 subcoronal), 13 in the midshaft, 3 proximal and 8 penoscrotal. A significant increase in penis length, penile and glans diameter were observed after 30 days in the testosterone group ($p = 0,0005$, $p = 0,0094$, $p = 0,0026$, respectively). Children who used estradiol cream 0.01% for 30 days did not show statistically significant changes in any of the penile measurements, as did those in the control group. After 30 days, in the testosterone group, 24/28 (85%) had pubic hair and 21/28 (74%) showed darkening of the genital skin. In the estradiol group, 3/24 (14%)

had pubic hair and 12/24 (50%), darkening of the genital skin. In the evaluation after 90 days of hormonal use, these changes were not persistent in both groups. All the hormonal rates did not present variations with statistical significance and tended to return to the basal level after 90 days. Conclusion: Preoperative use of topical testosterone increased the size and diameter of the glans penis, which did not occur with the use of estradiol. Side effects were transient, with the appearance of pubic hair and darkening of the genital skin the most observed. Significant and persistent hormonal changes were not noted in any of the study groups.

Keywords: Hypospadias. Testosterone. Estradiol. Penis. Biometrics. Child.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Anatomia do pênis hipospádico..... | 18 |
| Figura 2 – Classificação da hipospádia | 22 |
| Figura 3 – Paquímetro e régua metálicos e milimetrados..... | 34 |
| Figura 4 – Medidas penianas | 37 |
| Figura 5 – Desenho do estudo | 39 |
| Figura 6 – Gráfico dos efeitos colaterais após 30 dias do estímulo hormonal no grupo testosterona e no grupo estradiol | 43 |
| Figura 7 – Gráfico dos efeitos colaterais após 90 dias do estímulo hormonal no grupo testosterona e no grupo estradiol | 44 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Classificação da hipospádia por grupo hormonal | 41 |
| Tabela 2 – Mediana das medidas penianas com as variações em centímetros (antes e após o estímulo hormonal tópico) | 42 |
| Tabela 3 – Dosagens hormonais por grupos, antes e depois do estímulo, com testosterona e estradiol | 45 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------------|---|
| 17b- estradiol | 17 Beta-Estradiol |
| 5 α -DHT | 5 alfa-dihidrotestosterona |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CNS | Conselho Nacional de Saúde |
| CTRmax | Comprimento real do pênis em flacidez sob tração manual máxima |
| DHEA | Dihidroepiandrosterona |
| DHT | Dihidrotestosterona |
| DN | Data de nascimento |
| DSD | Distúrbio do desenvolvimento sexual |
| FSH | Hormônio Folículo Estimulante |
| GC | Grupo Controle |
| GE | Grupo Estradiol |
| GT | Grupo Testosterona |
| HCG | Gonadotrofina Coriônica Humana |
| HMTJ-Suprema | Hospital Maternidade Terezinha de Jesus – Faculdade Suprema |
| HU-CAS | Hospital Universitário – Centro de Atenção à Saúde |
| HU-UFJF | Hospital Universitário-Universidade Federal de Juiz de Fora |
| INMETRO | Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial |
| LH | Hormônio Luteinizante |
| mg/kg | Miligramas por quilo |
| ng /dL | Nanograma por decilitro |
| NIPU | Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Urologia |
| T0 | Avaliações iniciais pré-operatórias |
| T30 | Avaliação 30 dias após o uso hormonal |
| T90 | Avaliação 90 dias após o uso hormonal |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| UFJF | Universidade Federal de Juiz de Fora |

SUMÁRIO

| | | |
|--------------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 15 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA | 17 |
| 2.1 | CONSIDERAÇÕES GERAIS..... | 17 |
| 2.2 | ETIOPATOGENIA | 19 |
| 2.3 | CLASSIFICAÇÃO | 22 |
| 2.4 | TRATAMENTO..... | 23 |
| 2.5 | TERAPIA HORMONAL PRÉ-OPERATÓRIA..... | 25 |
| 2.5.1 | Testosterona | 26 |
| 2.5.2 | Estrogênio | 28 |
| 3 | OBJETIVOS | 31 |
| 3.1 | OBJETIVO GERAL..... | 31 |
| 3.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 31 |
| 4 | PACIENTES E MÉTODO | 32 |
| 4.1 | ASPECTOS GERAIS | 32 |
| 4.2 | AMOSTRA..... | 32 |
| 4.3 | CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE | 33 |
| 4.4 | INSTRUMENTOS..... | 34 |
| 4.5 | DOSAGENS HORMONAIS | 35 |
| 4.6 | DESENHO DO ESTUDO..... | 36 |
| 4.6.1 | T0 (Avaliações iniciais pré-operatórias) | 36 |
| 4.6.2 | T30 (Avaliação 30 dias após o uso hormonal) | 38 |
| 4.6.3 | T90 (Avaliação após 90 dias do uso hormonal) | 39 |
| 4.7 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 39 |
| 5 | RESULTADOS | 41 |
| 6 | DISCUSSÃO | 46 |
| 7 | CONCLUSÃO | 54 |
| | REFERÊNCIAS | 55 |
| | APÊNDICES | 64 |
| | ANEXOS | 75 |

1 INTRODUÇÃO

A hipospádia é uma malformação congênita peniana que ocorre devido à falha no fechamento ventral peniano, com conseqüente alteração no desenvolvimento da uretra, do corpo esponjoso e do prepúcio. Caracteriza-se pelo largo espectro de localizações anômalas do meato uretral e pela presença de prepúcio apenas na parte dorsal do pênis. Pode estar associada, em muitos casos, a uma curvatura peniana ventral em diversos graus, sendo mais acentuada nos casos proximais, mais graves.

O objetivo da cirurgia de hipospádia é reconstruir a uretra até a ponta da glândula e alcançar um eficiente resultado funcional e estético. A abordagem cirúrgica é um procedimento tecnicamente exigente, com complicações bem definidas, incluindo deiscência da glândula, fístula uretrocutânea, estenose meatal e resultados cosméticos insatisfatórios com formação de cicatrizes penianas hipertróficas.

A fim de melhorar os resultados cirúrgicos, o uso da estimulação hormonal antes da correção da hipospádia tem sido aceito como uma prática relativamente comum, há várias décadas, com adesão crescente entre os cirurgiões e urologistas pediátricos. As indicações típicas para seu emprego no pré-operatório incluem criança com pênis ou glândula pequenos e, nos casos mais complicados, como nas hipospádias proximais e multioperadas (MALIK; LIU, 2014).

A maioria dos estudos anteriores revelaram um aumento temporário do comprimento do pênis, circunferência da glândula e vascularização do tecido com o uso de gonadotrofina coriônica humana, dihidrotestosterona (DHT) e de testosterona (KOFF; JAYANTHI 1999; KAYA et al., 2008; NERLI et al., 2009; BASTOS et al., 2011). Esses efeitos são desejáveis por proporcionarem maior superfície peniana ventral disponível e favorecer o uso de técnicas que utilizam tecidos do próprio pênis.

Entretanto, o real benefício da terapia hormonal, antes da cirurgia de hipospádia, ainda está para ser definido. Os estudos relativos a essa terapia, são, na maioria das vezes, não randomizados, com número limitado de pacientes, sem metodologia detalhada e sem avaliar variáveis importantes nos regimes de tratamento, como doses hormonais, tempo de tratamento, assim como medidas penianas antes e após o estímulo hormonal e desfechos cirúrgicos (NETTO et al.,

2013). Uma avaliação mais objetiva, evidenciando os efeitos dessa terapia sobre a biometria peniana ainda está em falta na literatura.

Em relação ao estrogênio, há vários trabalhos que mostram seus efeitos benéficos sobre a pele íntegra e na cicatrização de feridas. Nenhuma citação na literatura sobre seu uso, antes da correção cirúrgica da hipospádia, foi encontrada.

Sabe-se que esse hormônio atua contra o envelhecimento cutâneo, devido a sua capacidade de evitar o declínio das fibras colágenas, de aumentar a retenção de água e de melhorar a função da barreira epidérmica. Em decorrência disso, as alterações na elasticidade da pele, que ocorrem com o passar do tempo, são amenizadas (CALVIN, 2000; GILLIVER et al., 2009; SHAH; MAIBACH, 2001).

Os estudos de Gilliver e Ashcroft (2007) demonstram que a aplicação tópica de estrogênios em feridas agudas resulta em maior contração das mesmas, maior força tênsil, diminuindo o seu tamanho. Além disso, proporciona aumento mais rápido dos níveis de colágeno e de fibronectina no local lesado. Por outro lado, esses mesmos estudos evidenciam efeitos deletérios dos androgênios sobre a cicatrização de feridas, por causarem uma resposta inflamatória exacerbada.

Outro benefício do estrogênio foi demonstrado por Son e outros (2005), que fizeram aplicação tópica de 17 β -estradiol 0,01% na pele humana envelhecida *in vivo* e obtiveram proliferação de fibras colágenas, procolágenas tipo I e de queratinócitos, o que resultou em aumento da espessura epidérmica.

Cita-se, ainda, a presença de receptores androgênicos e estrogênicos na glândula e no prepúcio de crianças portadoras de hipospádia, conforme relatado por Celayir e outros (2007).

Portanto, foram incentivos iniciais para esse estudo: o conhecimento dos efeitos da testosterona sobre o pênis, das ações do estrogênio no tecido cutâneo, da presença dos receptores hormonais na genitália masculina, bem como a falta de evidência científica sobre a estimulação hormonal pré-operatória na hipospádia. Esses fatores encorajaram-nos a testar e verificar os efeitos do uso tópico da testosterona e do estradiol sobre a biometria do pênis hipospádico nesse ensaio clínico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Derivada das palavras gregas *hypo*, que significa *abaixo*, e *spadon*, *buraco* (KENNETH; LEUNG, 1987), a hipospádia é causada pelo fechamento uretral anormal ou incompleto durante as primeiras semanas do desenvolvimento embrionário. Trata-se da segunda anomalia congênita mais comum do sistema genitourinário masculino (menos frequente apenas que a criptorquia) e afeta 1 a cada 200-300 nascidos vivos (BLASCHKO; CUNHA; BASKIN, 2012), ou 0,3 a 7 em cada 1.000 nascidos vivos (UTSCH; ALBERS; LUDWIG, 2004). No último consenso sobre distúrbios de desenvolvimento sexual (DSD), foi incluída como uma forma de 46, XY DSD (HUGHES et al., 2006).

Galen de Pergamon (129-199 dC) foi o primeiro médico a usar o termo hipospádia para descrever a condição onde a abertura uretral se posicionava na superfície ventral do pênis (HADIDI, 2017).

Nas últimas décadas, a incidência da hipospádia tem aumentando em todo o mundo, particularmente em países norte-americanos (em média: 34,2/10.000 nascidos vivos) e nos europeus (em média: 19,9/10.000 nascidos vivos). Na América do Sul, por sua vez, a média é de 5,2/10.000 nascidos vivos (SPRINGER; VAN DEN HEIJKANT; BAUMANN, 2016). Apesar do aumento na incidência, sua etiologia permanece desconhecida, sendo provavelmente multifatorial, incluindo uma combinação de influências ambientais, hormonais e susceptibilidade genética (KALFA et al., 2011; MARROCCO et al., 2015).

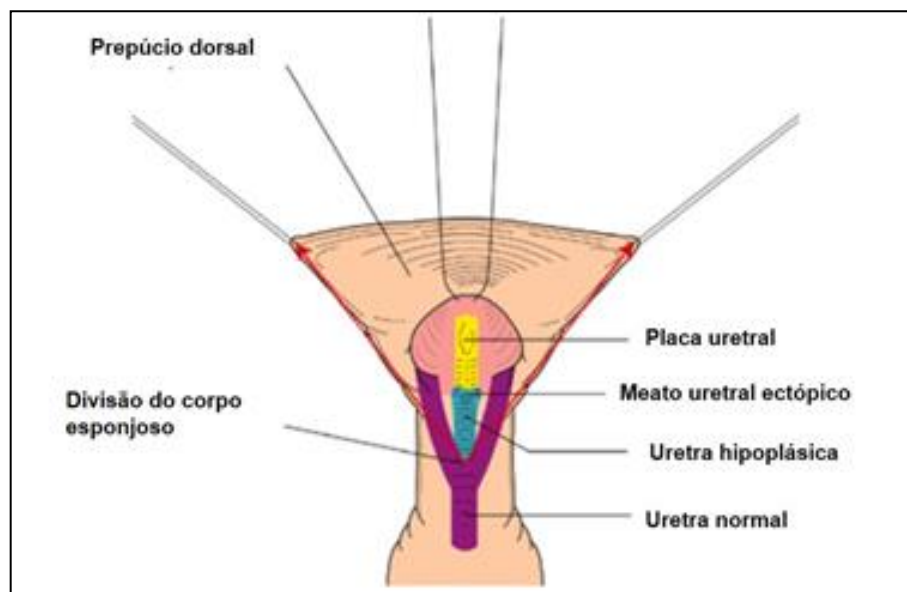
É caracterizada por uma alteração no desenvolvimento da uretra, do prepúcio e da porção ventral do pênis, resultando em um largo espectro de localizações anômalas do meato uretral que pode ser localizado em qualquer ponto do eixo peniano ventral, no escroto ou mesmo no períneo. Associa-se, na maioria dos casos, a uma curvatura peniana ventral (*chordee*), que se manifesta em decorrência da desproporção dos corpos cavernosos ou do tecido fibroso ventral (resquício do corpo esponjoso hipoplásico) e a uma distribuição anormal do prepúcio, ao redor da glândula, com excesso do mesmo, na porção dorsal do pênis,

caracterizando o capuz dorsal ou capuchão (BORER et al., 2001; BASKIN; EBBERS, 2006).

Essa alteração ganhou mais importância quando o anatomista e cirurgião francês Ambroise Paré (1510-1590) descreveu-a como um fator limitador, impedindo que “a semente fosse lançada direta e abundantemente no ventre” (HADIDI, 2017). O termo *chordee*, em relação direta com hipospádia, foi citado pela primeira vez em 1938, em um contexto congênito, por Clinton Smith. Até então, era usado para descrever a curvatura ventral adquirida, consequente da gonorréia.

Entre as alterações morfológicas encontradas no pênis de uma criança com essa malformação, as mais expressivas são caracterizadas pelo déficit de vascularização, acompanhadas de menor distribuição nervosa na glândula, em comparação com as características penianas normais (BASKIN et al., 1998). A fertilidade pode ser alterada, especialmente quando esse defeito genitourinário é acompanhado de outras alterações, como a presença de testículos criptorquídicos (KURZROCK; KARPMAN, 2004). Além disso, a hipospádia é marcada pela presença de um defeito triangular ventral, cujo ápice é formado pela divisão proximal do corpo esponjoso, os lados laterais, pelos dois pilares atrésicos dos mesmos, e a base, pela glândula amplamente aberta (Figura 1) (MOURIQUAND; MURE, 2004).

Figura 1 – Anatomia do pênis hipospádico



Fonte: Adaptado de MOURIQUAND; MURE, 2004, p. 27

2.2 ETIOPATOGENIA

Acredita-se que a hipospádia seja o resultado de um desenvolvimento incompleto da uretra, causado não só pela produção androgênica anormal dos testículos fetais, bem como pela sensibilidade anormal ao estímulo androgênico no pênis, além do término precoce do mesmo, devido à atrofia das células de Leydig (DEVINE-Jr.; HORTON, 1977).

Sabe-se que os androgênios são essenciais para a indução, crescimento e diferenciação do tubérculo genital na genitália externa, agindo através de ligação e ativação dos seus receptores (REY; PICARD, 1998). A testosterona deve ser convertida através da ação da enzima 5-alfa-redutase em dihidrotestosterona, sua forma ativa, que atua sobre as células alvos, estimulando o crescimento e a completa formação da genitália externa masculina.

É imperativo que haja equilíbrio entre estrogênio e testosterona para a formação adequada da genitália, uma vez que a inibição de androgênios bem como o aumento na sinalização de estrogênio nos seus receptores é capaz de induzir defeitos na formação genital (ZHENG; ARMFIELD; COHN, 2015).

Um achado clínico que concretiza a exposição androgênica pré-natal insuficiente no exame físico do recém-nascido é a redução da distância anoescrotal e da anopeniana. Crianças portadoras de hipospádias mais graves tendem a apresentar essas distâncias encurtadas, considerando um valor médio de 74 mm para a primeira e de 42,3 mm para a segunda (COX et al., 2017).

Assim como os fatores hormonais, os genéticos também podem estar relacionados à gênese desse defeito, considerando que há uma incidência de 7 a 10% em parentes masculinos de primeiro grau e de 10 a 20% de recorrência em irmãos de meninos com hipospádia grave (FREDELL et al., 2002).

Mutações nos genes de desenvolvimento do pênis e dos testículos, dos genes que regulam a síntese do Hormônio Luteinizante (LH), assim como alterações nos receptores e na enzima 5-alfa-redutase podem causar hipopádia (CARMICHAEL et al., 2013). Entretanto, defeitos na biossíntese/metabolismo desses hormônios ainda não foram suficientemente explorados por estudos de pesquisa, de modo que não explicam todos os casos de hipospádia (BASKIN, 2000). Gearhart e outros (1988) não relataram diminuição na atividade da 5-alfa-redutase, tampouco no

número e na afinidade do receptor androgênico em prepúcios e no tecido fibrótico ventral (*chordee*) de crianças com essa alteração congênita peniana, quando comparadas ao controle e equiparadas por idade.

Há mais de 200 síndromes descritas associadas à hipospádia, entre as quais estão WAGR (Tumor de Wilms, aniridia, anomalias geniturinárias e retardo mental), Síndrome de Denys-Drash (disgenesia gonadal, nefropatia e suscetibilidade a Tumor de Wilms) e Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (malformações do coração, pulmões, rins, sistema gastrointestinal e genitália) (KALFA et al., 2011). Enquanto, nesses casos sindrômicos, há causas genéticas frequentemente bem definidas, nas formas não sindrômicas ou isoladas da hipospádia, que consistem na maioria, não há causa bem definida (CARMICHAEL; SHAW; LAMMER, 2012). De forma geral, apenas 30% dos casos têm uma causa genética clara, de forma que aos 70% restantes são atribuídas causas idiopáticas (SÁGODI et al., 2014).

Recentes avanços em tecnologias de sequenciamento genético, realizados em grandes grupos humanos, têm descoberto novos genes associados à hipospádia e variantes potencialmente causadoras (ACHERMANN et al., 2015; KON et al., 2015).

Na maioria dos casos, embora a hipospádia possa se apresentar de forma isolada, é possível que ocorra em associação com outras anormalidades, especialmente no trato urogenital, das quais as mais comuns são criptorquidismo, micropênis (tamanho peniano menor que 2 desvios padrões, de acordo com a faixa etária) e escroto bífido (CHALAPATHI et al., 2003; UTSCH; ALBERS; LUDWIG, 2004). A ocorrência destas co-morbidades pode indicar uma deficiência de androgênio, passível de ser testada por ensaios hormonais (SNODGRASS et al., 2011). Em recente meta-análise, a prevalência da resistência androgênica na hipospádia foi definida em 7,14% (ZHAO et al., 2015), podendo chegar a 49% nos casos mais proximais (SNODGRASS et al., 2014).

Vários estudos já realizados relacionam a hipospádia com situações predisponentes. Crianças submetidas à restrição de crescimento fetal, por disfunção placentária, por exemplo, exibiram alta incidência de formas graves de hipospádia, associadas a múltiplas anomalias genitais, como criptorquia, escroto bífido e micropênis, segundo estudos de Hashimoto e outros (2016).

A exposição a fatores ambientais estrogênicos e antiandrogênicos também pode contribuir para formação de um pênis hipospádico (KALFA et al.,

2011; LUND et al., 2009). Estudos demonstraram que o uso de estrogênios, como o dietilestilbestrol, no período gestacional, assim como situações que expõem o feto a um maior contato com esses hormônios, como obesidade, mudança de dieta, ou exposição a certos produtos químicos ambientais, podem favorecer a ocorrência dessa alteração (KLIP et al., 2002; SHARPE, 2003; YUCEL et al., 2003).

O aumento do risco de hipospádia foi associado à injeção de espermatozoides intracitoplasmática, nos casos de fertilização *in vitro* (BONDUELLE et al., 2005) e exposição materna e fetal a temperaturas ambientais mais altas, no período de 8 a 14 semanas de gestação (KILINC et al., 2016).

A idade materna também é um dos fatores, de forma que mulheres com idade acima de 40 anos têm chance maior (3,89 vezes) de ter uma criança com as formas mais graves dessa malformação, quando comparadas a mulheres mais jovens (JORGE et al., 2016). As formas graves estão relacionadas também a hipertensão arterial, a oligidramnion e parto prematuro, sugerindo que uma possível insuficiência placentária com aporte insuficiente de HCG para o feto pode ser mais um fator predisponente (HUISMA; THOMAS; ARMSTRONG, 2013).

Maiores riscos são associados a fatores dietéticos, como dieta vegetariana com suplementação de ferro em mulheres grávidas, talvez devido à maior exposição a fitoestrogênios (NORTH; GOLDING, 2000) ou ao aumento da ingestão de pesticidas e herbicidas (GIORDANO et al., 2008).

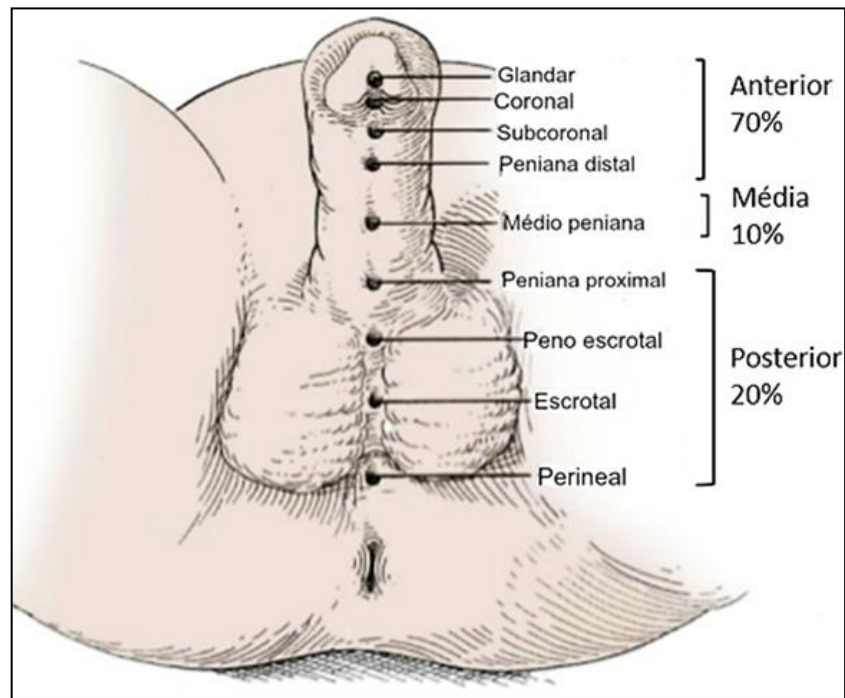
Muitos produtos químicos foram identificados como tóxicos para o trato urogenital, tais como epiclo-ro-hidrina, atrazina e furanos (NASSAR et al., 2010). Em uma pesquisa recente, a expressão de genes envolvidos na formação peniana foi reprimida após a exposição ao bisfenol A (LIU et al., 2015).

Embora pesquisadores tenham concentrado a atenção na descoberta dos pilares que regem a etiopatogenia desse defeito congênito, é certo que ainda existe uma lacuna sobre esse tema, a qual apenas será preenchida com avanços no campo dos estudos hormonais, genéticos e ambientais. Dessa forma, teremos uma compreensão mais abrangente da associação de fatores que contribuem para o fechamento incompleto do pênis, fornecendo meios para a prevenção ou intervenção nessa malformação.

2.3 CLASSIFICAÇÃO

A hipospádia é classificada de acordo com a posição do meato uretral: 70% dos casos são anteriores (localizadas mais distalmente no pênis, subdividindo-se em glandar, coronal, subcoronal, peniana distal); 10% dos casos são médio-penianas; e 20%, posteriores (localizadas mais proximalmente na região ventral do pênis, subdividindo-se em peniana proximal, penoescrotal, escrotal e perineal) (BASKIN et al., 1998; BORER et al., 2001) (Figura 2).

Figura 2 – Classificação da hipospádia



Fonte: Adaptado de WEIN, 2006, p. 3705

A localização anatômica do meato uretral determina o grau de gravidade da hipospádia, que aumenta da região distal em direção à proximal do pênis. Entretanto é consensual que apenas a posição do meato uretral não é suficiente para estabelecer a gravidade dessa malformação (UTSCH; ALBERS; LUDWIG, 2004). O grau de curvatura ventral e a qualidade da placa uretral devem ser considerados, sendo que curvatura ventral maior que 60° é um preditor isolado de complicações pós-operatórias como a formação de fístulas uretrais (ARLEN et al.,

2015). O nível de divisão do corpo esponjoso também deve ser avaliado, razão pela qual uma classificação definitiva só pode ser realizada durante a cirurgia, momento em que, de fato, é possível constatar a presença de uma porção da uretra fechada, mas hipoplásica entre a divisão proximal do corpo esponjoso e a posição do meato uretral; a porção hipoplásica deve ser muitas vezes ressecada (SNODGRASS et al., 2011). De acordo com o nível de divisão do corpo esponjoso e com o grau de curvatura, a hipospádia pode ser classificada em 3 grupos: distal (divisão do corpo esponjoso na parte distal do pênis, com ausência ou mínimo grau de curvatura); proximal (divisão no eixo proximal, com marcada curvatura e tecidos hipoplásicos ventrais); *cripple*, aquelas multioperadas, com formação de cicatrizes (CATTI et al., 2008).

2.4 TRATAMENTO

O tratamento preconizado para essa alteração geniturinária é a cirurgia, preferencialmente, entre 6 e 12 meses de vida, proporcionando menor estresse e trauma psicológico para a criança (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1996). Além disso, o tamanho do pênis de uma criança de um ano de idade é, em média, apenas 0,8 cm menor do que o de uma na idade pré-escolar, de forma que não justifica postergar o tratamento para idades mais avançadas (MANZONI et al., 2004).

Conforme relatos históricos, as primeiras opções técnicas propostas para o tratamento eram muito mutilantes e agressivas, como penectomias totais ou parciais, a fim de manterem o meato uretral no ponto mais distal do pênis, bem como tunelizações uretrais, através de passagem de trocateres de chumbo ou estanho pela glândula. Com os avanços na anestesia, materiais cirúrgicos e conhecimentos anatômicos, as propostas cirúrgicas tornaram-se menos deformantes e dolorosas, priorizando a utilização de tecidos do próprio pênis, como o prepúcio e a placa uretral.

A correção cirúrgica visa melhor qualidade funcional e estética do pênis. A correção da curvatura ventral (*chordee*), portanto, viabiliza uma relação sexual mais confortável, que, muitas vezes, é dificultada, ou mesmo impossibilitada, de acordo com o seu grau (BASKIN; EBBERS, 2006; LEUNG; ROBSON, 2007). O

o posicionamento ideal do meato uretral permite que o paciente urine em posição ortostática, com fluxo laminar, além de viabilizar a fertilidade, direcionando adequadamente o jato de esperma durante a ejaculação. A criação da neouretra, com calibre adequado e uniforme, permite um jato miccional contínuo e em tempo adequado, sem necessidade de ordenha uretral.

O primeiro momento operatório é a ortofaloplastia, que consiste na correção da curvatura ventral, visando proporcionar ereções retas, com capacidade de penetração, sem dispareunia. Para isso, o pênis deve ser desenluvado, e o tecido fibroso ventral totalmente ressecado, possibilitando, assim, a retificação do pênis em 80% dos casos. Quando, após essas medidas, a curvatura persiste, plicaturas dorsais na albugínea dos corpos cavernosos bem como a liberação da placa uretral da região ventral do pênis fazem-se necessárias (MOURIQUAND; MURE, 2001).

O segundo momento da cirurgia é a uretroplastia, cuja técnica escolhida depende do tamanho e da qualidade da placa uretral: se a placa uretral é ampla e saudável, ela pode ser tubulizada por meio da técnica Thiersch-Duplay; caso seja estreita demais para ser tubulizada, uma opção é a uretrotomia à Snodgrass (MOURIQUAND; MURE, 2001).

Nos casos em que a placa uretral é estreita, para reconstruir a porção ventral da uretra, podem ser colocados sobre a placa uretral tecidos adicionais por meio de um retalho de mucosa prepucial (*Onlay island flap*) ou da própria pele peniana ventral, conforme sugere a Técnica de Mathieu. Se o segmento da uretra a ser substituído é curto (menor que 2 cm) e se a uretra distal não for hipoplásica, a mobilização completa de toda a uretra peniana pode ser adequada para corrigir o defeito (Técnica de Koff). Essa técnica, assim como a Thiersch-Duplay, tem a vantagem de evitar a utilização de tecido não uretral. Se a placa uretral não é preservável, é preciso fazer um tubo para substituir essa falha uretral, utilizando um retalho retangular de mucosa do prepúcio (Asopa-Duckett) ou de mucosa oral. Nos casos mais complexos, como nas proximais e nas multioperadas, busca-se a opção de reparo em dois tempos, utilizando enxerto de mucosa prepucial ou bucal (BRACKA, 1995).

Após a uretroplastia, é feita a confecção do um meato em forma de fenda (meatoplastia), o fechamento da parte ventral da glande (glanduloplastia), a criação de um colar da mucosa ao redor da glande, a cobertura da neouretra, usando os pilares laterais do corpo esponjoso (espongioplastia), e, finalmente, a

postectoplastia, que consiste na redistribuição uniforme do prepúcio em torno da glândula (MOURIQUAND; MURE, 2001).

Constata-se, portanto que a habilidade cirúrgica e a experiência na escolha da técnica correta para cada caso são fatores essenciais para sucesso no desfecho cirúrgico (UYGUR et al., 2002).

2.5 TERAPIA HORMONAL PRÉ-OPERATÓRIA

Para a realização da cirurgia de correção de hipospádia é importante que o pênis tenha um tamanho satisfatório para permitir um melhor manuseio cirúrgico e a obtenção de uma uretra de calibre adequado. Além disso, para que se produza um aspecto estético e funcional normal após a cirurgia, é imprescindível que ocorra uma boa cicatrização, não só da neouretra, mas também de todos os retalhos e eventuais enxertos utilizados.

A indicação típica para o emprego hormonal aplica-se para a criança com micropênis (CHALAPATHI et al., 2003; NERLI et al., 2009), cuja glândula seja menor que 14 mm (SNODGRASS et al., 2014), ou em casos mais complicados, como nas formas proximais (LUO et al., 2003) e multioperadas (WRIGHT et al., 2013).

A estimulação androgênica pré-operatória na hipospádia é uma prática antiga, sendo o uso de testosterona inicialmente descrito por Immergut e outros (1971). Embora haja uma crescente taxa de adesão entre os urologistas/cirurgiões pediátricos, persistem as divergências quanto à escolha do hormônio, ao tempo de seu uso antes da cirurgia, à dose adequada e à maneira ideal de aplicação (MALIK; LIU, 2014).

A terapia hormonal com testosterona precedendo o procedimento reconstrutivo visa melhorar as condições cirúrgicas, proporcionando melhores condições locais da pele peniana, facilitando tecnicamente o tratamento e conseqüentemente podendo reduzir as complicações cirúrgicas. Porém, seu uso ainda é controverso e não é aceito por todos aqueles que lidam com essa cirurgia (NETTO et al., 2013).

Estudos recentes de revisão sistemática da literatura demonstram a escassez de artigos publicados sobre terapia hormonal pré-operatória. Além disso, a

maioria dos trabalhos consistem em ensaios clínicos não randomizados, não placebo-controlados, considerados de moderada/baixa qualidade metodológica. Por falta de evidências consistentes na literatura, os autores não conseguem esclarecer o real benefício dessa conduta (KRISHNAN; CHAGANI; ROHL, 2016; NETTO et al., 2013; WRIGHT et al, 2013).

Ainda existem alguns autores que se posicionam contra o emprego prévio de hormônios, argumentando que as vantagens relativas ao seu uso ainda não foram elucidadas (HUSMANN, 1999), além de seus efeitos, na puberdade das crianças que se submeteram ao uso, serem desconhecidos. Algumas desvantagens que a utilização de terapêutica com androgênios pode acarretar têm sido apontadas, como aumento do risco de hemorragia operatória, consequente do seu efeito angiogênico, além de cicatrização deficiente de feridas, devido ao efeito negativo desses hormônios sobre a re-epitelização tanto *in vivo* como *in vitro* (GILLIVER et al., 2009).

Diante desse cenário controverso, é evidente a necessidade de padronização de condutas relacionadas à hipospádia. Um passo importante para isso foi a criação de ferramentas, como a declaração Strobe (BRAGA et al., 2016). Trata-se de um guia de recomendações para pesquisa científica adaptada para hipospádia, constituído por itens discutidos por membros da urologia pediátrica, durante uma reunião de consenso sobre o tema, em Las Vegas, em 2013. Iniciativas como esta abrem caminhos para melhorar a comparação objetiva entre os estudos e o desenvolvimento de diretrizes clínicas, baseando-se em evidência.

2.5.1 Testosterona

A testosterona é o hormônio mais utilizado para estímulo pré-operatório (BASTOS et al., 2011; CHALAPATHI et al., 2003; DAVITS et al., 1993; GORDUZA et al., 2011; ISHII et al., 2010; LUO et al., 2003; NERLI et al., 2009; SAKAKIBARA et al., 1991; SHIMA et al., 1986; TSUR et al., 1983) e pode ser aplicada, mais comumente, por duas vias: a tópica e a intramuscular (CHALAPATHI et al., 2003; NERLI et al., 2009).

Embora as doses da testosterona variem em diferentes ensaios clínicos, elas podem ser tópicas com dose fixa, independentemente do peso da criança (BASTOS et al., 2011; TSUR et al., 1983) e intramuscular, utilizando a dosagem de 25 mg, uma vez por mês (ISHII et al., 2010; LUO et al., 2003) ou 2 mg/kg (AHMAD et al., 2011; ASGARI et al., 2015; CHALAPATHI et al., 2003; DAVITS et al., 1993; GEARHART; JEFFS, 1987; NERLI et al., 2009).

O tempo de tratamento e a quantidade de aplicações não são padronizados, sendo a aplicação via intra-muscular utilizada uma a duas vezes por mês, entre duas semanas a três meses antes do reparo cirúrgico (DAVITS et al., 1993; ISHII et al., 2010; LUO et al., 2003) e a tópica, duas vezes ao dia, durante 21 a 30 dias (BASTOS et al., 2011; CHALAPATHI et al., 2003; NERLI et al., 2009; TSUR et al., 1983).

Sabe-se que a testosterona pode causar crescimento peniano (AHMAD et al., 2011; ASGARI et al., 2015; CHALAPATHI et al., 2003; DAVITS et al., 1993; ISHII et al., 2010; LUO et al., 2003; NERLI et al., 2009) e aumento na circunferência da glândula (LUO et al., 2003; NERLI et al., 2009), no entanto os efeitos de seu uso sobre a placa uretral, bem como na distância meato uretral ectópico até o topo da glândula ainda não foram encontrados na literatura.

Estudos fornecem informações a respeito dos níveis séricos de testosterona antes, durante e certo tempo após o tratamento hormonal. Ao fim de um ano, após a terapia hormonal ter sido finalizada, os níveis séricos retornam ao normal (CHALAPATHI et al., 2003; DAVITS et al., 1993; GEARHART; JEFFS, 1987; SAKAKIBARA et al., 1991; TSUR et al., 1983). Não foi encontrado nenhum estudo que tenha dosado os níveis de FSH e LH, após estímulo com testosterona.

Pigmentação da genitália e pilificação pubiana constituem os efeitos adversos mais citados após o estímulo com a testosterona, tanto com uso tópico quanto com o parenteral. Todos esses efeitos regrediram após o término da terapia. Recentemente, em nosso núcleo de pesquisa na Universidade Federal de Juiz de Fora (NIPU – Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Urologia), foi realizado um estudo prospectivo e randomizado, avaliando o uso de testosterona tópica em crianças com hipospádia em comparação com o prepúcio sem a utilização do hormônio. Esse estudo demonstrou que o uso prévio de testosterona tópica (propionato de testosterona a 1%), aplicada duas vezes ao dia, ao longo de 30 dias antes da cirurgia, proporcionou significativo aumento da vascularização no prepúcio

(neovascularização), formação de fibras colágenas mais imaturas, além de maior homogeneidade das fibras elásticas (BASTOS et al., 2011).

Os resultados encontrados nesse estudo encorajaram-nos a continuar a linha de pesquisa, a fim de comparar os efeitos de hormônios – como a testosterona e o estrogênio – utilizados antes da correção cirúrgica, com ênfase na biometria peniana e seus efeitos colaterais.

2.5.2 Estrogênio

Não é de nosso conhecimento qualquer estudo na literatura sobre o uso do estrogênio no pré-operatório da cirurgia de correção da hipospádia.

Nos últimos 10 anos, evoluiu consideravelmente a compreensão dos papéis desempenhados pelos hormônios sexuais, sendo bem relatados seus benefícios em relação ao rejuvenescimento cutâneo e à cicatrização de feridas cutâneas (CALVIN, 2000; GILLIVER et al., 2009; SHAH; MAIBACH, 2001).

Pesquisas sobre esteroides não só qualificam os estrógenos como potenciadores nos processos de reparação dérmica e na aceleração de cura em feridas, como também mostram seus benefícios na terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa (ASHCROFT et al., 1999). Eles influenciam a cicatrização de feridas cutâneas por modular a resposta inflamatória, estimular a angiogênese e regular a proteólise e a expressão de citocinas. Além disso, atuam acelerando a deposição de matriz de tecido de granulação, causando contração da ferida e re-epitalização (GILLIVER; ASHCROFT, 2007).

Foi demonstrado que a aplicação tópica do 17 β -estradiol 0,01% na pele de nádegas de voluntários idosos e jovem, durante 2 semanas, sob oclusão, resultou na proliferação de queratinócitos e de fibras pró-colágenas tipo I, além do aumento da espessura epidérmica em ambas as peles (SON et al., 2005).

O estrogênio atua interagindo com os seus receptores alfa e beta, presentes em vários locais no organismo, como o sistema nervoso central, o cardiovascular, o gastrointestinal e o genitourinário. Há diferenças na distribuição tecidual desses receptores, sendo o beta, o mais comumente expresso. As funções

fisiológicas dos mesmos são motivos de muitos estudos e resultados indicam que têm ações biológicas opostas (GUSTAFSSON, 1999).

Segundo Crescioli e outros (2003), há receptores de estrogênio na uretra, glândula e células do estroma do corpus cavernoso de pênis humanos fetais. Celayir e outros (2007) demonstram a presença dos mesmos em prepúcio, glândula e placa uretral de crianças portadoras de hipospádia.

Aprofundando os estudos, Qiao e outros (2012), utilizando PCR quantitativo e coloração imuno-histoquímica, foram mais específicos e demonstraram a presença dos receptores estrogênicos alfa e beta no tecido prepucial. Para isso, foram estudadas cinquenta crianças do sexo masculino, com idades equiparadas: 35 eram portadoras de hipospádia, submetidas à correção cirúrgica; 15 portadoras de fimose, submetidas à postectomia. Os autores demonstraram que os receptores de estrogênio são fracamente expressos ou indetectáveis no prepúcio dos meninos com hipospádia, evidenciando o importante papel do estrogênio no desenvolvimento normal do prepúcio humano.

Numa recente meta-análise, foi verificado que o polimorfismo do nucleotídeo 12 no receptor alfa resultou num risco maior dessa malformação (DENG et al., 2016).

O declínio dos níveis de estrogênio e da dihidroepiandrosterona (DHEA) em ambos os sexos sugere dificuldades, relacionadas com a idade, de cicatrização e possível perda da proteção, que anteriormente, durante a juventude, eram oferecidas por esses hormônios.

As maneiras como a dihidroepiandrosterona (DHEA) influencia os processos de reparação cutânea só recentemente foram exploradas, e parecem ser principalmente via receptores estrogênicos. A administração local de DHEA reverteu completamente o atraso no fechamento de feridas em ratas, submetidas à ooforectomia. Essa resposta dependeu da conversão da DHEA em metabólitos estrogênicos, os quais reduziram as populações de neutrófilos e macrófagos locais e aumentaram a deposição de colágeno no local afetado (MILLS et al., 2005).

Em contraste, os androgênios são considerados repressores dos processos de cicatrização de feridas em seres humanos idosos, em ambos os contextos, agudos e crônicos, porque atuam aumentando a resposta inflamatória local e atrasando a reparação tecidual. Além disso, a 5α -dihidrotestosterona (5α -

DHT), um metabólito natural da testosterona, mostrou ser um inibidor mais potente do que a testosterona nesse processo (GILLIVER et al., 2009).

Os resultados funcionais e estéticos são de suma relevância em qualquer cirurgia, especialmente na correção dessa alteração congênita. Entendemos o estrogênio como mais um recurso a ser utilizado a fim de melhorar as condições anatômicas e teciduais do pênis hipospádico, que ainda permanece como um grande desafio para os cirurgiões e urologistas pediátricos.

Diante do exposto, consideramos como incentivos para o presente estudo não só os efeitos benéficos, já demonstrados, do estrogênio sobre o tecido cutâneo, mas também a existência dos receptores estrogênicos no pênis e a falta de evidências científicas que demonstram os possíveis efeitos desse hormônio sobre a biometria peniana.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do uso tópico da testosterona e do estradiol no pré-operatório da cirurgia para correção de hipospádia sobre a biometria peniana (comprimento peniano, diâmetro do pênis, diâmetro da glândula, largura da placa uretral e distância meato-topo da glândula).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar as repercussões do uso tópico da testosterona e do estradiol no pré-operatório da cirurgia para correção de hipospádia sobre eixo hipotálamo-hipófise-testículo após 30 e 90 dias, através da dosagem de FSH, LH, estradiol, testosterona total e livre;
- Avaliar os efeitos colaterais de ambos os hormônios após 30 e 90 dias.

4 PACIENTES E MÉTODO

4.1 ASPECTOS GERAIS

O presente estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) (protocolo CEP-UFJF: 983.247 – Anexo A), segundo as normas da Declaração de Helsinki. Os responsáveis pelas crianças que participaram deste estudo entenderam o processo, concordaram com os termos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

As crianças foram atendidas no ambulatório de Urologia Pediátrica do Hospital Universitário – Centro de Atenção à Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-CAS), sem qualquer ônus para a instituição ou prejuízos ao paciente. Elas foram operadas no Hospital Universitário de Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) e no Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (HMTJ-Suprema).

4.2 AMOSTRA

Foi realizado ensaio clínico randomizado, duplo cego, no período de julho 2010 a julho 2015, com a inclusão de 75 crianças portadoras de hipospádia. As crianças foram divididas aleatoriamente em 3 grupos, utilizando o programa *Research Randomizer Form v 4.0*¹.

De acordo com o tratamento hormonal prévio, foram formados três grupos:

- Grupo Controle (GC): crianças que fizeram uso do creme hidratante (placebo);
- Grupo Testosterona (GT): crianças que fizeram uso de creme de propionato de testosterona a 1%;

¹ Disponível em: <<http://www.randomizer.org>>.

- Grupo Estradiol (GE): crianças que fizeram uso de creme de estradiol a 0,01%.

Os cremes foram manipulados na farmácia da UFJF, com validade de três meses, conservados em temperatura ambiente, conforme orientação da farmácia, disponibilizados sem qualquer custo ao paciente.

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Meninos considerados elegíveis ao estudo:

- Pré-púberes, com idade de 6 meses a 9 anos, 11 meses e 29 dias de vida, a fim de evitar qualquer interferência hormonal proveniente da puberdade;
- Com ausência de outras anomalias penianas ou genitais associadas;
- Com ausência de tratamento prévio para hipospádia ou outra cirurgia peniana;
- Que não estavam usando ou não fizeram uso de androgênio ou qualquer medicação que pudesse interferir no eixo hipotálamo-hipófise-testículo;
- Com ausência de distúrbios endocrinológicos.

Meninos não incluídos no estudo:

- Com 10 anos ou mais de vida;
- Com hipospádias glandares;
- Com outras anomalias genitais ou penianas;
- Com história de cirurgia peniana prévia;
- Que fizeram uso de androgênio em algum momento da vida.
- Portadores de endocrinopatias;
- Em uso de medicações que possam afetar o eixo hipotálamo-hipófise-testículo.

Foram excluídos do estudo aqueles que fizeram uso incorreto do hormônio prescrito ou perda de seguimento, ou que não seguiram o protocolo corretamente.

4.4 INSTRUMENTOS

Foi desenvolvido um formulário de coleta de dados (Apêndice B) com a finalidade de coletar e anotar os dados de identificação das crianças, as características clínicas da hipospádia, as medidas penianas antes e 30 dias após o uso hormônio, o tipo de hormônio utilizado, a data de início e de término, a dosagem de FSH, LH, testosterona total/livre e estradiol, 30 e 90 dias após o uso do hormônio e os efeitos colaterais encontrados após esses mesmos períodos.

Todas as dosagens hormonais foram feitas num mesmo laboratório (Laboratório Cortes Villela) e todas as medidas penianas foram mensuradas pelo mesmo pesquisador, com o uso de materiais aprovados pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (Inmetro) (Figura 3):

- A) Paquímetro milimetrado de aço inoxidável (marca Starret);
- B) Régua rígida milimetrada de aço inoxidável (marca HOL).

Figura 3 – Paquímetro e régua metálicos e milimetrados



Fonte: A autora

4.5 DOSAGENS HORMONAIS

Todas as dosagens hormonais foram realizadas no Laboratório Cortes Vilela – Unidade Rio Branco – Juiz de Fora/MG.

- *Testosterona Total* (LABORATÓRIO CÔRTEZ VILLELA, c2013)
 - Método: quimioluminescência
 - Valor de referência: Adulto: 142,3 a 923,1 ng/dL
..... Criança: 3,0 a 30,0 ng/dL
 - Sensibilidade: 4,0 ng/dL
- *Testosterona Livre Calculada* (VERMEULEN; VERDONCK; KAUFMAN, 1999)
 - Método: quimioluminescência
 - Valor de referência: Adulto: 2,62 a 16,7 ng/dL
..... Criança: 0,03 a 0,97 ng/dL (
- *Estradiol* (LABORATÓRIO CÔRTEZ VILLELA, c2013)
 - Método: quimioluminescência
 - Valor de referência: Adulto: menor ou igual a 47 pg/mL
..... Criança: menor que 18,0 pg/mL
 - Sensibilidade: 10 pg/mL
- *FSH* (LABORATÓRIO CÔRTEZ VILLELA, c2013)
 - Método: quimioluminescência
 - Valor de referência: Adulto: 0,95 a 11,95 mUI/mL
..... Criança: 0,02 a 3,0 mUI/mL
 - Sensibilidade: 0,05 mUI/mL
- *LH* (LABORATÓRIO CÔRTEZ VILLELA, c2013)
 - Método: quimioluminescência
 - Valor de referência: Adulto: 0,57 a 12,07 mUI/mL
..... Criança: < 0,1 a 6,0 mUI/mL
 - Sensibilidade: 0,10 mUI/mL

4.6 DESENHO DO ESTUDO

As crianças foram avaliadas em três diferentes momentos:

4.6.1 T0 (avaliações iniciais pré-operatórias)

Nessa fase, foram realizadas uma consulta inicial e uma consulta de retorno. Na primeira, os pais foram entrevistados pelo pesquisador principal, sendo devidamente explicitado o tratamento hormonal pré-operatório, com os seus prováveis efeitos colaterais. Após compreenderem os procedimentos, os responsáveis pela criança assinaram o TCLE (Apêndice A).

As dosagens do FSH e LH, testosterona total/livre e estradiol foram solicitadas em formulário próprio do Hospital Universitário (UFJF), e todas as crianças desse estudo foram encaminhadas para o laboratório de referência, a fim de realizar a coleta de sangue, sem nenhum ônus para as suas famílias.

Na consulta de retorno, as dosagens hormonais iniciais foram verificadas, anotadas no formulário de dados, e as medidas penianas foram feitas com a presença dos responsáveis da criança. Além disso, o tipo de hipospádia foi classificado como anterior (coronal, subcoronal e peniana distal), médio-peniana e peniana posterior (peniana proximal, penoescrotal, escrotal e perineal) (BASKIN et al., 1998; BORER et al., 2001) (Figura 2).

Medidas penianas verificadas (Figura 4):

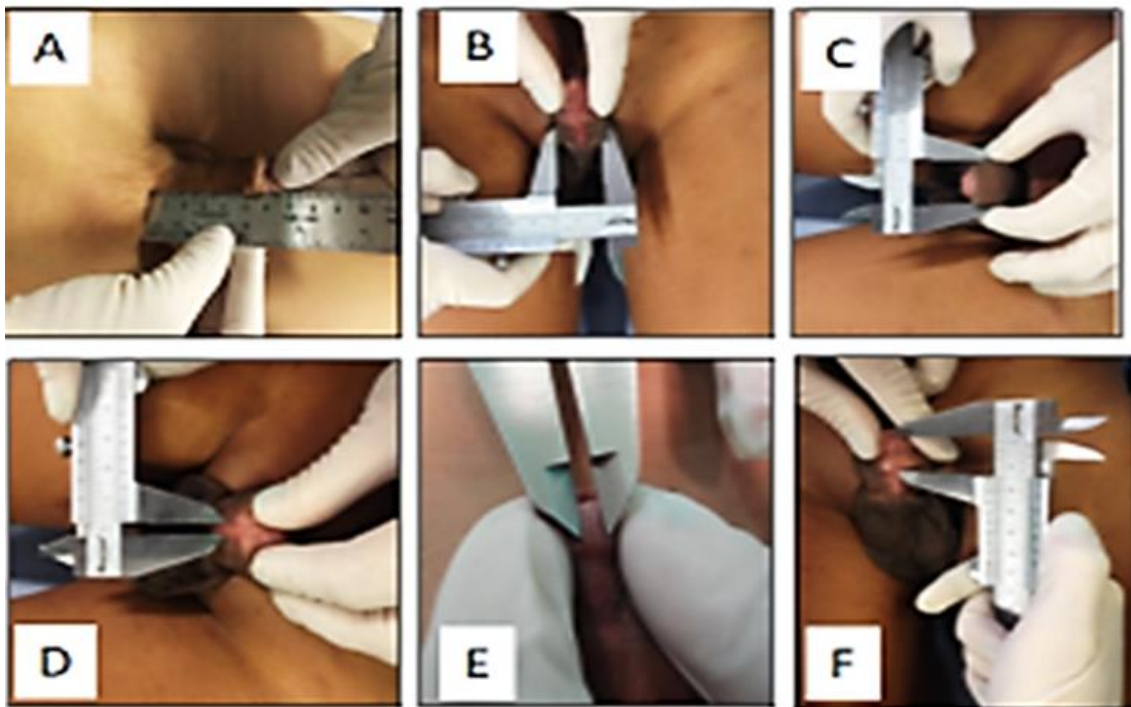
- Comprimento do pênis: foi utilizado como parâmetro antropométrico o comprimento real do pênis em flacidez sob tração manual máxima, desde o ângulo cutâneo pubo-peniano, deprimindo a gordura supra-púbica, até a extremidade da glândula (CTRmax), com régua metálica milimetrada, posicionada na parte dorsal do pênis (GABRICH et al., 2007).
- Diâmetro do pênis: foi verificado pelo posicionamento do paquímetro logo abaixo do sulco balano-prepucial.
- Diâmetro da glândula: foi verificado com a utilização do paquímetro

posicionado logo acima do sulco balanoprepucial, sem retração do prepúcio.

- Largura da placa uretral proximal: foi verificada com o paquímetro posicionado no ponto mais proximal da placa uretral.
- Largura da placa uretral distal: foi verificada pelo posicionamento do paquímetro no ponto mais distal da placa uretral.
- Distância meato-ponta: a distância entre o meato uretral ectópico e o ponto mais distal na face ventral da glândula. Foi verificada com paquímetro posicionado sobre a placa uretral.

As primeiras medidas foram feitas no grupo piloto, composto por 10 crianças com diversos tipos de hipospádia e foram colhidas sempre pelo mesmo examinador. Todas as medidas finais corresponderam a uma média de duas medidas consecutivas (Figura 4). A randomização foi feita de forma cega para o pesquisador principal e para a família da criança.

Figura 4 – Medidas penianas



- Legenda: (A) Comprimento do pênis sob tração máxima
 (B) Diâmetro do pênis em sua base
 (C) Diâmetro da glândula, logo acima do sulco balanoprepucial, sem retração do prepúcio
 (D) Diâmetro da placa uretral proximal

- (E) Diâmetro da placa uretral distal
- (F) Distância do meato uretral ectópico até o topo da glândula (distância meato-topo)

Fonte: A autora

Realizada a medição peniana, as famílias foram orientadas aos seguintes procedimentos: por um período de 30 dias exatos, duas vezes diariamente, fazer a aplicação tópica do hormônio em toda a superfície dorsal e ventral do pênis da criança, na quantidade de meia polpa digital, sempre com uso de luvas de látex pelos responsáveis.

4.6.2 T30 (avaliação 30 dias após o uso hormonal)

Ao fim de um período de 30 dias após o início do uso hormonal, no dia da internação para tratamento cirúrgico, a criança foi submetida a uma nova coleta de sangue para dosagens hormonais.

Nesse momento, os pais foram interrogados sobre a presença de efeitos, como crescimento peniano, pilificação pubiana, escurecimento da pele genital, irritação cutânea localizada, alterações de comportamento, acnes, irritação dérmica no local de aplicação e ginecomastia.

Na sala cirúrgica, antes da indução anestésica, a criança foi examinada para avaliar a presença de algum efeito colateral acima citado, e todas as medidas penianas foram novamente verificadas. Além disso, foi notada presença ou não de hipoplasia uretral, após passagem do cateter no local.

Todas as crianças foram submetidas à correção cirúrgica da hipospádia por dois pesquisadores/cirurgiões diferentes, no Hospital Terezinha de Jesus e no Hospital Universitário (Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF).

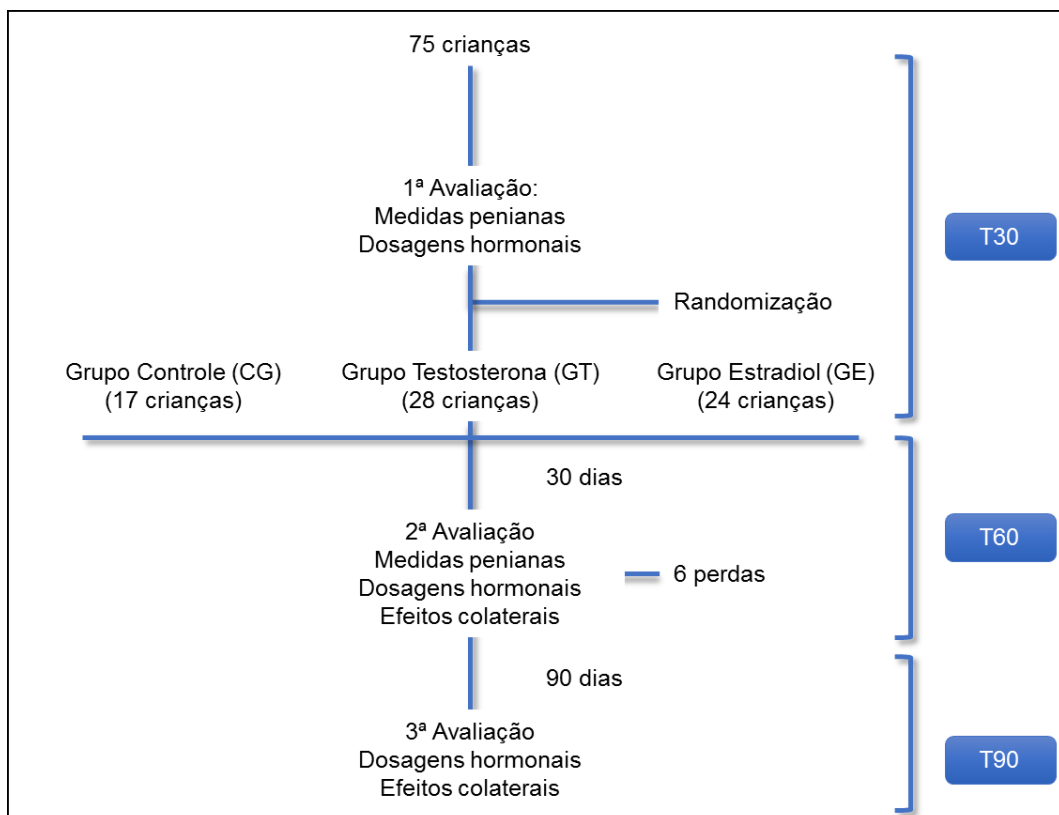
No 7º dia de pós-operatório, os pacientes foram reavaliados de forma rotineira, no ambulatório de Cirurgia/Urologia Pediátrica do HU/CAS (UFJF), pelo pesquisador principal, para retirar o cateter uretral, nos casos em que ele foi usado; no 30º dia, para controle clínico.

4.6.3 T90 (avaliação após 90 dias do uso hormonal)

Nova avaliação foi realizada noventa dias após o início do uso tópico do hormônio ou sessenta dias de pós-operatório. Nessa consulta, foram solicitadas novas dosagens hormonais e verificados efeitos colaterais persistentes.

A Figura 5 ilustra a curva de tempo das etapas do estudo.

Figura 5 – Desenho do estudo



Fonte: A autora

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas, contínuas ou ordinais, serão descritas por suas medidas de tendência central (médias ou medianas) e pelas respectivas medidas de dispersão (desvio-padrão, variação interquartil ou valores mínimo e máximo),

enquanto as nominais ou qualitativas por seus valores absolutos, percentagens e proporções.

Teste de Kruskal-Wallis (*one-way ANOVA on ranks*) será utilizado para avaliar diferenças nas dimensões penianas entre os grupos. Na comparação dos dados categóricos, utilizaremos os testes de Fisher ou do qui-quadrado e suas variantes. Valores de p menores que 0,05 ($p < 0,05$) serão considerados significativos. Nas análises será utilizado o programa estatístico computacional *GraphPad Prism*, versão 7.0.2, *Graph Pad Software*, San Diego-CA, USA.

5 RESULTADOS

Das 75 crianças avaliadas, 69 completaram o protocolo, das quais 17 no grupo controle (CG), 24 no grupo estradiol (GE) e 28 no grupo testosterona (GT). Seis crianças (8%) foram perdidas (4 no GC e 2 no GE).

As perdas ocorreram pelos seguintes motivos: mudança da família de cidade (2); retorno após mais de 45 dias do término do hormônio (3); nascimento de filho mais novo (1). Não houve recusa em participar do estudo por parte dos responsáveis pelos pacientes.

A média de idade (em meses) das crianças do GC foi de 39,41 ($\pm 36,25$), GT 31,39 ($\pm 25,96$) e no GE de 35,92 ($\pm 33,89$), não sendo significativa a diferença entre os grupos ($p = 0,6993$).

A Tabela 1 mostra a classificação da hipospádia de acordo com a frequência nos grupos investigados.

Tabela 1 – Classificação da hipospádia por grupo hormonal

| Grupos | Coronal n (%) | Subcoronal n (%) | Médio- peniana n (%) | Peniana Proximal n (%) | Penoescrotal n (%) | Total |
|-------------------|------------------|---------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------|
| Controle (GC) | 8 (47,0) | 5 (29,0) | 2 (11,8) | 0 (0,0) | 2 (11,8) | 17 |
| Testosterona (GT) | 6 (21,4) | 10 (35,7) | 5 (17,8) | 1 (3,6) | 6 (21,4) | 28 |
| Estradiol (GE) | 9 (37,5) | 7 (29,1) | 6 (25,0) | 2 (8,3) | 0 (0,0) | 24 |
| Total | 23 | 22 | 13 | 3 | 8 | 69 |

Fonte: A autora

Após 30 dias (intervalo médio de $3,38 \pm 3,7$), no grupo que fez uso do propionato de testosterona a 1%, foi observado significativo aumento no comprimento do pênis, do diâmetro do pênis e da glândula ($p = 0,0005$, $p = 0,0094$, $p = 0,0026$, respectivamente). A distância meato-ponta também aumentou em GT, mas sem significância estatística ($p = 0,052$). Não houve diferença na largura da placa uretral entre os grupos, contudo, quando foi medida a placa proximal e distal separadamente, pôde-se observar que a porção proximal da placa uretral aumentou

a sua largura com a utilização de testosterona ($p = 0,058$).

As crianças que usaram creme de estradiol 0,01% por 30 dias não mostraram alterações estatisticamente significativas em quaisquer medidas penianas, assim como as do grupo controle (Tabela 2).

Tabela 2 – Mediana das medidas penianas com as variações em centímetros (antes e após o estímulo hormonal tópico)

| Medidas Penianas | GC | GT | GE | Valor de p |
|-----------------------------------|---------------|----------------|---------------|--------------|
| Comprimento do pênis | 0,00(0,0-0,0) | 0,70(0,2-1,4) | 0,00(0,0-0,4) | 0,0005 * |
| Diâmetro do pênis | 0,00(0,0-0,1) | 0,80(0,0-0,3) | 0,00(0,0-0,0) | 0,0094 * |
| Diâmetro da glândula | 0,00(0,0-0,1) | 0,10(0,0-0,4) | 0,00(0,0-0,1) | 0,0026 * |
| Largura da placa uretral proximal | 0,00(0,0-0,0) | 0,00(0,0-0,1) | 0,0(0,0-0,0) | 0,0580 |
| Largura da placa uretral distal | 0,00(0,0-0,0) | 0,00(0,0-0,1) | 0,0(0,0-0,0) | 0,1602 |
| Distância meato-ponta | 0,00(0,0-0,0) | 0,08 (0,0-0,3) | 0,00(0,0-0,1) | 0,0525 |

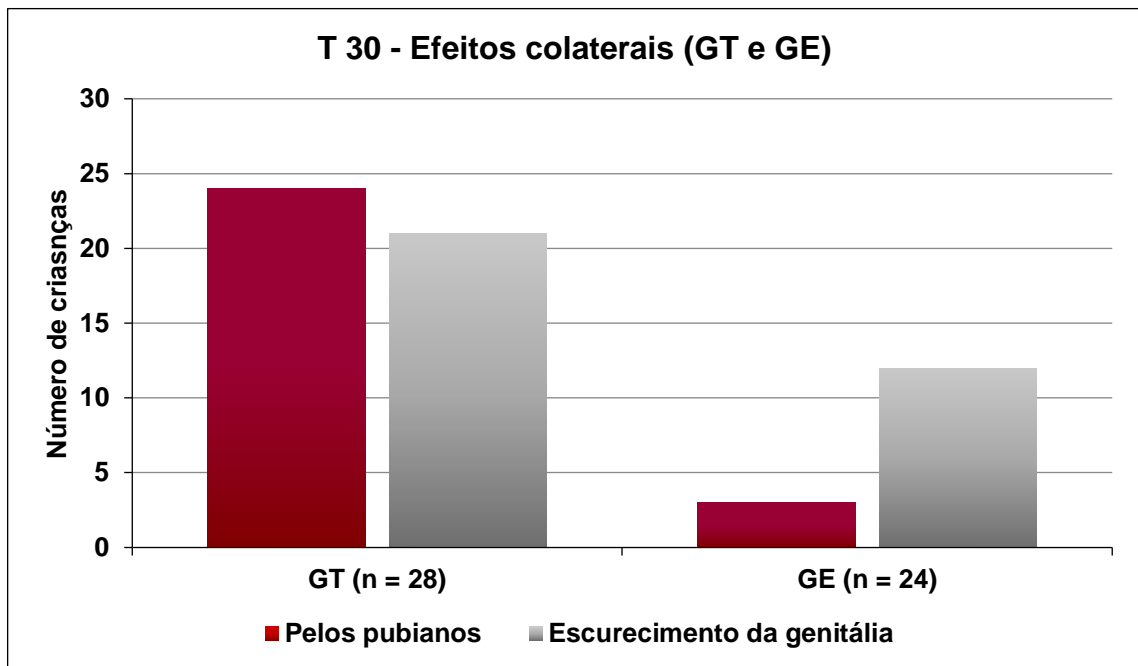
Legenda: GC: Grupo Controle
 GT: Grupo Testosterona
 GE: Grupo Estradiol

Nota: * $p < 0,05$ (diferença estatisticamente significativa), segundo Teste de Kruskal-Wallis (*one-way ANOVA on ranks*)

Fonte: A autora

Os efeitos colaterais mais comumente observados, após a estimulação hormonal, foram o aparecimento de pelos pubianos e o escurecimento da pele genital. Após 30 dias (intervalo médio de retorno: $3,38 \pm 3,7$), 85% (24/28) das crianças em GT apresentaram pelos pubianos, e 74% (21/28), escurecimento da pele na genitália. No GE, apenas 14% (3/24) tiveram pelos pubianos, e 50% (12/24) apresentaram a pele genital mais escura (Figura 6). Apenas uma criança do grupo testosterona apresentou comportamento alterado, com aumento evidente da libido. Nenhum efeito colateral foi observado no GC. Não foi relatada em nenhuma criança a presença de acne e ginecomastia. Além disso, não foram observadas alterações nas mãos de pessoas que espalharam os cremes nas crianças, sem luvas de proteção.

Figura 6 – Gráfico dos efeitos colaterais após 30 dias do estímulo hormonal no grupo testosterona e no grupo estradiol



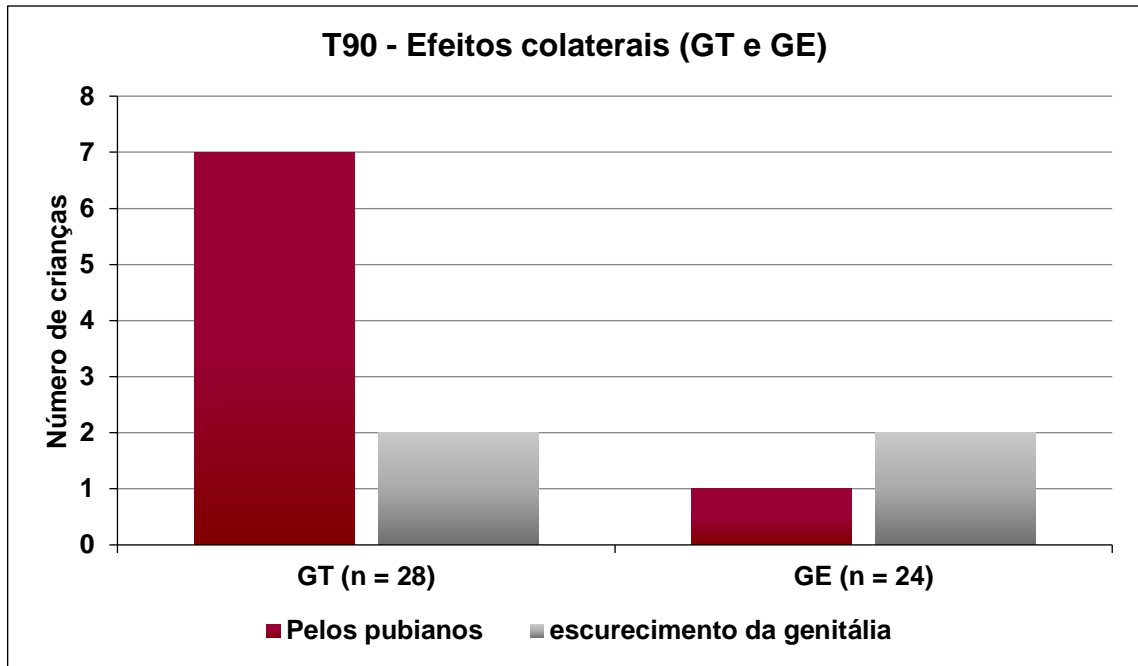
Legenda: GT: Grupo Testosterona
GE: Grupo Estradiol

Notas: Pelos pubianos ($p < 0,0001$)
Escurecimento da genitália ($p < 0,0001$)
Conforme testes de Fisher

Fonte: A autora

O intervalo médio de retorno para consulta após 90 dias de exposição hormonal, foi de $8 \pm 9,8$ dias. Os efeitos colaterais observados anteriormente tinham diminuído em ambos os grupos. Em GT, 26% (7/28) das crianças apresentaram pelos pubianos, e 7% (2/28) ainda tinham a pele genital mais escura; no GE, 4,5% (1/24) persistiram com pelos pubianos, e 9% (2/24), com escurecimento da pele genital (Figura 7).

Figura 7 – Gráfico dos efeitos colaterais após 90 dias do estímulo hormonal no grupo testosterona e no grupo estradiol



Legenda: GT: Grupo Testosterona
GE: Grupo Estradiol

Notas: Pelos pubianos ($p = 0,058$)
Escurecimento da genitália ($p = 0,479$)
Conforme testes de Fisher

Fonte: A autora

Em relação ao nível hormonal no soro, após 30 dias, foi percebido aumento da testosterona em GT (média de 32,25 ng/dL x média de 7,1 ng/dL antes do uso), embora sem significância estatística ($p = 0,1509$). Os demais níveis hormonais séricos não tiveram qualquer variação significativa, após 30 dias, e tenderam a retornar à linha de base, depois de 90 dias após a estimulação hormonal nos três grupos (Tabela 3).

Tabela 3 – Dosagens hormonais por grupos, antes e depois do estímulo, com testosterona e estradiol

| Hormônios | GC (Média ± DP) | | |
|--------------------|-----------------|-------------|-------------|
| | T 0 | T 30 | T 90 |
| Testosterona total | 7,5 ± 3,9 | 7,7 ± 3,9 | 9 ± 6,8 |
| Testosterona livre | 0 ± 0 | 0,0 ± 0,0 | 0,0 ± 0,0 |
| FSH | 0,6 ± 0,4 | 0,6 ± 0,6 | 0,8 ± 0,7 |
| LH | 0,1 ± 0,1 | 0,1 ± 0,15 | 0,8 ± 2 |
| Estradiol | 9,9 ± 0,1 | 9,4 ± 2,1 | 9,9 ± 0 |
| Hormônios | GT (Média ± DP) | | |
| | T 0 | T 30 | T 90 |
| Testosterona total | 7,1 ± 7,5 | 32,2 ± 69,6 | 19,9 ± 52,5 |
| Testosterona livre | 0,0 ± 0,0 | 0,04 ± 0,1 | 0,01 ± 0,0 |
| FSH | 0,6 ± 0,4 | 0,51 ± 0,3 | 0,7 ± 0,6 |
| LH | 0,2 ± 0,6 | 0,14 ± 0,2 | 0,4 ± 0,7 |
| Estradiol | 9,9 ± 0,2 | 14,9 ± 25,3 | 9,9 ± 0,0 |
| Hormônios | GE (Média ± DP) | | |
| | T 0 | T 30 | T 90 |
| Testosterona total | 7,5 ± 3,9 | 7,7 ± 4,0 | 9 ± 6,8 |
| Testosterona livre | 0,0 ± 0,0 | 0,0 ± 0,0 | 0,0 ± 0,0 |
| FSH | 0,7 ± 0,4 | 0,7 ± 0,7 | 0,8 ± 0,7 |
| LH | 0,1 ± 0,1 | 0,1 ± 0,1 | 0,8 ± 2,1 |
| Estradiol | 9,9 ± 0,1 | 9,5 ± 2,1 | 9,9 ± 0,0 |

Legenda: GC: Grupo Controle
 GT: Grupo Testosterona
 GE: Grupo Estradiol
 T 0: Avaliações iniciais pré-operatórias
 T 30: Avaliação 30 dias após o uso hormonal
 T 90: Avaliação após 90 dias do uso hormonal
 FSH: Hormônio Folículo Estimulante
 LH: Hormônio Luteinizante
 DP: Desvio Padrão

Fonte: A autora

Durante o ato cirúrgico, notou-se hipoplasia uretral em 14,5% (10/69) dos casos, dos quais 4,4% (2/45) foram hipospádias anteriores, 38,5% (5/13) médio-penianas e 27,3% (3/11) posteriores.

6 DISCUSSÃO

O objetivo principal da correção cirúrgica da hipospádia é criar uma neouretra funcional, estabelecendo a função miccional e sexual do pênis. Visa também alcançar um resultado estético satisfatório, com um meato uretral em fenda na ponta do pênis e uma distribuição prepucial uniforme ao redor da glândula com o mínimo de intervenções cirúrgicas.

A correção cirúrgica da hipospádia representa um desafio para o cirurgião. Acredita-se que o aumento temporário do tamanho peniano, da circunferência da glândula e da vascularização local, efeitos induzidos pela administração de androgênios, possa facilitar o manuseio dos tecidos e a técnica cirúrgica. O efeito sobre o prepúcio também é importante, pois o androgênio pode afetar significativamente o fornecimento de sangue (BASTOS et al., 2011) e aumentar seu comprimento transversal. Isso é útil, principalmente, nas hipospádias posteriores, com curvatura ventral (*chordee*) acentuada, casos em que a confecção de um retalho transversal do prepúcio é uma opção técnica bem indicada para a reconstrução uretral.

A terapia hormonal androgênica pré-operatória tem sido utilizada com o objetivo de aumentar as dimensões penianas e melhorar o trofismo tecidual, proporcionando melhores condições cirúrgicas.

Suas principais indicações são nos casos de micropênis, glândula menor que 14 mm, placa uretral estreita e nas hipospádias complicadas, multioperadas (MALIK; LIU, 2014). No entanto, não existe um consenso na literatura sobre qual é o hormônio ideal, o tempo de uso, dose e vias mais adequadas de aplicação.

Em uma revisão sistemática sobre hormonioterapia prévia à cirurgia de hipospádia, Netto e outros (2013) identificaram 14 estudos, dos quais apenas três foram ensaios clínicos controlados randomizados, sendo a maioria não controlados, com amostras heterogênicas e de baixa qualidade metodológica. Esses resultados foram corroborados por Kaya e Radmayr (2014), avaliando os mesmos estudos.

Há autores que argumentam sobre impactos negativos da terapia hormonal, com base nos estudos de Gilliver e outros (2009), que demonstraram efeitos deletérios dos androgênios sobre a cicatrização de feridas, tanto *in vivo* como *in vitro*. Eles inibem a reepitelização por causarem uma resposta inflamatória

exacerbada através da regulação do fator de necrose tumoral e dos seus receptores (ASHCROFT; MILLS, 2002).

Numa recente série de 94 crianças portadoras de hipospádia anterior, nas quais foram usadas 3 doses de 2 mg/kg de testosterona intramuscular com intervalo de 30 dias antes de serem submetidas à uretroplastia, apresentaram aumento significativo das dimensões penianas (comprimento, circunferência e largura da glândula), assim como aumento na proliferação vascular e infiltração linfocítica. Porém houve também aumento da reação inflamatória e edema, principalmente no grupo operado após 3 meses do uso hormonal, com mais deiscência da ferida, comparados com o grupo operado após 1 mês. Esse resultado pode estar relacionado à rápida reabsorção das suturas, devido ao aumento do infiltrado linfocítico local (MENON et al., 2017).

Outro argumento desfavorável ao estímulo com androgênios é seu efeito angiogênico, o que poderia aumentar o risco de hemorragia, durante o ato operatório. Este efeito foi referido por Bastos e outros (2011) que em um estudo prospectivo, randomizado, encontrou aumento absoluto no número de vasos sanguíneos e densidade de volume vascular após a administração tópica de testosterona 1%. Porém, nos estudos que fizeram essa avaliação (CHALAPATHI et al., 2003; GEARHART; JEFFS, 1987; LUO et al., 2003) não foram evidenciadas complicações como sangramento de difícil controle.

Outro ponto discordante ocorre em relação às complicações pós-operatórias após o estímulo hormonal androgênico. Seu real benefício com relação aos resultados cirúrgicos ainda não está definido. Há estudos que mostram resultados satisfatórios (ASGARI et al., 2015; KAYA et al., 2008; SAKAKIBARA et al., 1991) e outros, que associam o uso desse estímulo com maior número de complicações, incluindo fístulas uretrocutâneas, estenoses uretrais e formação de cicatrizes hipertróficas (GORDUZA et al., 2011; MENON et al., 2017).

Fazer análise de resultados pós-operatórios não foi objetivo do presente estudo, que está inserido em um Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa em Urologia (NIPU/UFJF), de forma que esta primeira parte focou nos efeitos hormonais sob a biometria peniana. Estudos sequenciais têm como objetivo ampliar o tamanho amostral e estudar os resultados pós-operatórios, bem como avaliar histologicamente os prepúcios, que foram submetidos ao uso hormonal pré-

operatório e colhidos, durante a correção cirúrgica da hipospádia, descrevendo os efeitos desses hormônios na estrutura microscópica prepucial.

Com relação à classificação da hipospádia, os ensaios clínicos selecionados não apresentaram um padrão. Bastos e outros (2011) classificaram os tipos de hipospádia que cada integrante dos grupos apresentava havendo, em ambos, o predomínio do tipo coronal e subcoronal. Gorduza e outros (2011) e Ishii e outros (2010), por sua vez, realizaram a terapia hormonal em pacientes com predomínio de casos mais severos de hipospádia, assim como Koff e Jayanthi (1999) e Sakakibara e outros (1991). As crianças submetidas a pesquisa em questão também apresentam tipos variados de hipospádia, sendo que o tipo coronal e subcoronal representaram 65,21% dos casos.

Nesse estudo, o androgênio utilizado foi a testosterona, em virtude do seu amplo uso para aumentar o pênis antes do reparo cirúrgico da hipospádia. Netto e outros (2013) compararam 14 ensaios clínicos, totalizando uma amostra de 473 pacientes, dos quais 300 fizeram uso da testosterona. De acordo com uma pesquisa realizada por Malik e Liu (2014), 87% dos cirurgiões, considerados com alto volume cirúrgico (aqueles que operam mais de 50 casos por ano) usam estimulação pré-operatória com esse hormônio, sendo as principais indicações: hipospádias proximais, micropênis, circunferência da glândula ou placa uretral reduzidas. Sessenta e sete por cento dos entrevistados por Malik e Liu (2014) utilizaram a testosterona por via intramuscular por 1 a 3 meses antes do reparo cirúrgico e fizeram dosagens hormonais mensais.

Não há consenso sobre qual via de administração seria mais segura com menos efeitos colaterais. Uma vantagem da via parenteral é o aumento relativamente previsível dos níveis séricos de testosterona, ao contrário do observado com o uso tópico desse hormônio, que ultrapassou os limites da dosagem para a idade em 30,7% dos pacientes que receberam testosterona tópica e tiveram seus níveis séricos avaliados (CHALAPATHI et al., 2003; SAKAKIBARA et al., 1991). Por outro lado, sabe-se que os medicamentos tópicos não são absorvidos através do sistema gastrointestinal, de modo que não sofrem metabolismo hepático de primeira passagem e estão associados a efeitos colaterais mínimos (KAYA; RADMAYR, 2014). A via tópica também proporciona maior adesão ao tratamento por ser não traumática para a criança, porém tem como desvantagem a falta de controle do pesquisador sobre o uso correto do creme pela família do paciente.

No presente estudo, a via tópica foi a selecionada para uso em todos os grupos, a fim de manter a mesma via de uso da testosterona de um estudo anterior do mesmo núcleo de pesquisa, conduzido por Bastos e outros (2011). Eles utilizaram esse hormônio na concentração de 1% e verificaram o efeito do mesmo sobre a vascularização prepucial. Outra justificativa para uso tópico foi evitar injeções intramusculares desnecessárias no grupo controle. Soma-se a isso, o fato de não ter sido encontrada nenhuma referência para uso intramuscular de estrogênio na literatura. Para reduzir os vieses de aplicação, decidimos uniformizar a mesma via para todos os grupos e assim, entendemos que a via tópica seria a mais confortável para todas as crianças e a mais factível para os pais.

A concentração da testosterona também é bem variável na literatura, sendo utilizada por Tsur e outros (1983) na concentração de 10%. Nesse estudo, a escolha da concentração a 1% foi para dar seguimento ao estudo de Bastos e outros (2011), já referido anteriormente.

Os pais ou responsáveis foram orientados a passar a quantidade de meia polpa digital de creme hormonal em toda a superfície peniana, inclusive na glândula, 2 vezes ao dia, por 30 dias. O tempo de uso foi por 4 semanas, o que está em acordo com os outros estudos que utilizaram essa via (BASTOS et al., 2011; MALIK; LIU, 2014; TSUR et al., 1983).

Com base nos vários estudos relacionados, as medidas mais verificadas após estímulo hormonal, são o comprimento do pênis (CHALAPATHI et al., 2003; DAVITS et al., 1993; ISHII et al., 2010; KOFF; JAYANTHI, 1999; LUO et al., 2003; MONFORT; LUCAS, 1982; NERLI et al., 2009; TSUR et al., 1983) e a circunferência da glândula (LUO et al., 2003; NERLI et al., 2009). Raramente outras medidas, como largura da placa uretral e distância meato uretral até o topo da glândula, foram citadas. Koff e Jayanthi (1999) relataram, após estímulo com HCG, crescimento estatisticamente significativo do pênis, especialmente na sua porção proximal, o que moveu o meato uretral ectópico em direção à ponta da glândula, característica que não foi avaliada em outros estudos.

Todos os autores aqui referenciados e que fizeram uso da testosterona tópica obtiveram aumento do tamanho do pênis (CHALAPATHI et al., 2003; NERLI et al., 2009; SAKAKIBARA et al., 1991; TSUR et al., 1983). Inclusive, Chalapathi e outros (2003) concluíram uma análise de 26 pacientes com hipospádia e micropênis que foram aleatoriamente escolhidos, para receber aplicação tópica ou intramuscular

de testosterona na dose de 2 mg/kg/semana, durante três semanas. Curiosamente, verificou-se que ambas as vias de administração causaram alterações penianas: um aumento de 60% na taxa de crescimento peniano foi notado nas crianças tratados por via tópica e um aumento de 75% nas crianças tratadas pela via intramuscular. Nerli e outros (2009) também compararam as duas vias de administração e não observaram diferenças significativas em relação ao comprimento peniano e circunferência da glândula.

O presente estudo corrobora os resultados encontrados na literatura, pois foi observado aumento no comprimento e no diâmetro do pênis, assim como no diâmetro da glândula no grupo que fez uso da testosterona.

Essas alterações na biometria peniana são as mais esperadas após a estimulação androgênica, conforme a pesquisa da Malik e Liu (2014). Embora não tenha sido encontrada significância na largura da placa uretral, uma tendência ao alargamento pôde ser observada na porção proximal da mesma. Com o aumento no comprimento do pênis, pode-se imaginar que uma mudança na distância do meato hipospádico até a ponta da glândula também irá mudar, tornando a hipospádia mais distal do que era antes do tratamento hormonal. Porém, não avaliamos a distância do meato até a junção penoescrotal para melhor confirmar essa hipótese. A distância meato-ponta foi avaliada neste ensaio clínico e foi verificado aumento da mesma, porém sem significância estatística ($p = 0,052$).

Em relação ao estradiol, nenhuma citação relacionando esse hormônio no pré-operatório da hipospádia foi encontrada na literatura.

Existem muitos estudos sobre seu uso na área da dermatologia e cirurgia plástica, mostrando seus efeitos benéficos na pele e na cicatrização de feridas. É cada vez mais claro o papel dos hormônios esteróides em relação a diversos órgãos e sistemas. As alterações em suas taxas de biossíntese, que ocorrem em função do envelhecimento também exercem profundo impacto sobre a cicatrização de feridas. A aplicação tópica do estrogênio sobre lesões agudas resultou em maior contração das mesmas, em menor tempo, maior resistência à tração, proporcionando aumento dos níveis de colágeno e fibronectina (CALVIN, 2000).

Em recente estudo, mulheres na pós-menopausa, que nunca tinham feito tratamento de reposição hormonal, exibiram deposição de colágeno em matriz reduzida no 7^o e no 84^o dias após o ferimento, enquanto aquelas que receberam reposição estrogênica, durante, pelo menos, 3 meses, apresentaram níveis de deposição de

colágeno semelhantes aos medidos em um grupo de mulheres jovens (GILLIVER; ASHWORTH; ASHCROFT, 2007).

Outro ponto relevante para estruturação desse ensaio clínico foi constatar a presença de receptores estrogênicos em tecidos penianos. Um estudo conduzido por Celayir e outros (2007), teve como objetivo investigar a distribuição de receptores de estrógeno e andrógenos nos tecidos do pênis de crianças com hipospádia, incluindo glândula prepúcio, e placa uretral. Através da análise imunohistoquímica foram verificados os seguintes resultados: presença de receptores em 63% das amostras (n = 24). Os receptores de estrogênio estavam presentes em 10 (42%); os de androgênio em 5 (21%); no restante (37%), não foi encontrado nenhum tipo de receptor. Concluiu-se que a expressão dominante de receptores de estrogênio, quando comparados aos receptores de androgênios em tecidos do pênis de crianças com hipospádia, pode ser a descoberta pós-natal da interação interrompida entre estes receptores, durante o desenvolvimento intrauterino da genitália externa.

Diante dessas evidências, decidimos testar o estradiol no pênis hipospádico antes da correção cirúrgica, visando nesse estudo preliminar as suas possíveis ações sobre a biometria peniana e os seus efeitos colaterais. Os prepúcios foram coletados para avaliação histológica posterior.

Nesse ensaio clínico, não foi encontrada nenhuma alteração nas medidas peniana nas crianças, submetidas ao estímulo hormonal pré-operatório com o estradiol, por 30 dias, antes da correção cirúrgica. Portanto, se o objetivo for aumento na biometria peniana, não indicamos a terapia com estrogênios antes da cirurgia de hipospádia. Estudos sobre fibras elásticas e de colágeno, bem como sobre a vascularização, serão necessários para confirmar se há alguma indicação para o uso desse hormônio em crianças com hipospádia.

Sobre efeitos colaterais, os mais citados na literatura são pigmentação da genitália e aparecimento de pelos pubianos, principalmente após uso tópico. Poucos trabalhos compararam as duas vias de aplicação da testosterona e não demonstraram diferença significativa nas principais medidas penianas, porém revelaram maior ocorrência de pigmentação dos genitais, de crescimento de pelos pubianos e de irritação da pele no local de aplicação, associados ao uso tópico (CHALAPATHI et al., 2003; NERLI et al., 2009).

Embora, muito frequentes, os efeitos colaterais geralmente são transitórios. Numa revisão sistemática recente em que 283 pacientes receberam alguma forma de tratamento hormonal, nenhum revelou qualquer efeito colateral persistente relacionado à estimulação hormonal (WRIGHT et al., 2013).

Os efeitos mais frequentemente observados nesta série foram o aparecimento de pelos pubianos e escurecimento da pele genital, após 30 dias de uso tópico da testosterona, em 85% e 74% dos casos respectivamente. Todos os efeitos encontrados foram transitórios e desapareceram na maioria das crianças, após 90 dias do início do uso hormonal. Esses resultados são semelhantes aos citados por outros autores que também utilizaram essa via (BASTOS et al., 2011; CHALAPATHI et al., 2003; NERLI et al., 2009; SAKAKIBARA et al., 1991; TSUR et al., 1983).

Nos casos em que foi feito o uso do estradiol, o efeito colateral mais notado foi o escurecimento da pele genital, presente em 50% das crianças, sendo também transitório. Conclui-se que ambos, testosterona e estradiol, são seguros para uso em crianças com hipospádia.

O nível sérico da testosterona, assim como dos hormônios hipofisários (FSH e LH) pode alterar-se na vigência do tratamento. Todos os autores referenciados que fizeram medições da testosterona, verificaram normalização dos seus níveis após término do tratamento (CHALAPATHI et al., 2003; DAVITS et al., 1993; SAKAKIBARA et al., 1991; SHIMA et al., 1986; TSUR et al., 1983). Apenas um estudo avaliou os níveis séricos de FSH e LH, após estimulação hormonal, em portadores de hipospádia, porém o autor fez o estímulo com HCG e verificou que a resposta máxima de testosterona foi significativamente menor nos casos de hipospádias graves (SHIMA et al., 1986).

Na presente casuística, níveis de testosterona total e livre, estradiol, FSH e LH foram verificados em todas as crianças antes e após o estímulo hormonal. Não houve alterações significativas nos níveis hormonais após 30 dias do tratamento. Apenas uma criança do grupo testosterona atingiu níveis mais altos de testosterona, média de 32,25 ng/dL, considerando o valor médio de 7,1 ng/dL antes do estímulo hormonal, mas sem nenhuma significância estatística. Todos os hormônios tenderam a retornar aos níveis basais após 90 dias.

Pode-se considerar como fator limitador nesse ensaio clínico, o fato de as primeiras medidas penianas terem sido feitas com a criança acordada. Isso foi um

desafio, o que não ocorreu após 30 dias, quando as medidas foram feitas antes da cirurgia, com a criança sob anestesia geral. Para diminuir a margem de erro e evitar viés de verificação, cada medida foi verificada duas vezes sempre pelo mesmo pesquisador. Esse estudo foi feito de forma cega para o pesquisador principal e para o responsável pela criança.

Algumas crianças perderam o seguimento, quer seja por dificuldades de voltar no momento adequado para medições e coleta de sangue, quer seja por problemas familiares, como mudança de cidade ou nascimento de outro filho.

Esse estudo foi publicado no *Journal of Pediatric Urology*, volume 12, número 4, em maio de 2016 (Apêndice C).

Deve-se considerar ainda a necessidade de outros estudos de alta qualidade metodológica, com amostragem maior e homogênea em relação ao tipo de hipospádia, para que seja efetivamente esclarecido o papel da testosterona e, principalmente, do estradiol no pré-operatório da hipospádia.

7 CONCLUSÃO

O uso pré-operatório da testosterona tópica aumentou o comprimento e diâmetro do pênis, assim como o diâmetro da glândula. Além disso, foi notado aumento na largura da placa uretral proximal e na distância do meato uretral ao topo da glândula, porém sem significância estatística. Nenhuma dessas medidas foi afetada pelo uso do estradiol.

Os níveis de testosterona sérica aumentaram com uso tópico da testosterona, porém retornaram aos níveis basais após 90 dias. Não ocorreram alterações séricas dos hormônios nas crianças que usaram estradiol.

Efeitos colaterais observados com uso da testosterona foram escurecimento genital e aparecimento de pelos pubianos. Após o uso do estradiol, a pigmentação genital foi o efeito mais notado, sendo todos transitórios em ambos os grupos.

REFERÊNCIAS

ACHERMANN, J. C. et al. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics. **Nature reviews. Endocrinology**, London, v. 11, n. 8, p. 478-488, Aug. 2015.

AHMAD, R. et al. Role of parenteral testosterone in hypospadias: A study from a teaching hospital in India. **Urology annals**, Mumbai, v. 3, n. 3, p. 138-140, Sep. 2011.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. **Pediatrics**, Springfield, v. 97, n. 4, p. 590-594, Apr. 1996.

ARLEN, A. M. et al. Further analysis of the Glans-Urethral Meatus-Shaft (GMS) hypospadias score: correlation with postoperative complications. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 11, n. 2, p. 71.e1-5, Apr. 2015.

ASGARI, S. A. et al. The effect of parenteral testosterone administration prior to hypospadias surgery: A prospective, randomized and controlled study. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 11, n. 3, p. 143.e1-6, June 2015.

ASHCROFT, G. S.; MILLS, S. J. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous wound healing. **The Journal of clinical investigation**, Ann Arbor, v. 110, n. 5, p. 615-624, Sep. 2002.

ASHCROFT, G. S. et al. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. **The American journal of pathology**, Philadelphia, v. 155, n. 4, p. 1137-1146, Oct. 1999.

BASKIN, L. S. et al. Anatomical studies of hypospadias. **The Journal of urology**, Baltimore, v. 160, n. 3, 1108-1115, 1998. Part 2, discussion 1137.

BASKIN, L. S. Hypospadias and urethral development. **The Journal of urology**, Baltimore, v. 163, n. 3, p. 951-956, Mar. 2000.

BASKIN, L. S.; EBBERS, M. B. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. **Journal of pediatric surgery**, Philadelphia, v. 41, n. 3, p. 463-472, Mar. 2006.

BASTOS, A. N. et al. Structural study of prepuce in hypospadias – does topical treatment with testosterone produce alterations in prepuce vascularization? **The Journal of urology**, New York, v. 185, n. 6, p. 2474-2478, June 2011. Supplement.

BLASCHKO, S. D.; CUNHA, G. R.; BASKIN, L. S. Molecular mechanisms of external genitalia development. **Differentiation**, v. 84, n. 3, p. 261-268, Oct. 2012.

BRACKA, A. Hypospadias repair: The two-stage alternative. **British journal of urology**, London, v. 76, p. 31-41, Dec. 1995. Supplement 3.

BONDUELLE, M. et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. **Human reproduction**, Oxford, v. 20, n. 2, p. 413-419, Feb. 2005.

BORER, J. G. et al. Tubularized incised plate urethroplasty: expanded use in primary and repeat surgery for hypospadias. **The Journal of urology**, Baltimore, v. 165, n. 2, p. 581-585, Feb. 2001.

BRAGA, L. H. et al. Application of the STROBE statement to the hypospadias literature: Report of the international pediatric urology task force on hypospadias. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 12, n. 6, p. 367-380, Dec. 2016.

CALVIN, M. Oestrogens and wound healing. **Maturitas**, Amsterdam, v. 34, n. 3, p. 195-210, Mar. 2000.

CARMICHAEL, S. L.; SHAW, G. M.; LAMMER, E. J. Environmental and genetic contributors to hypospadias: a review of the epidemiologic evidence. **Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology**, Hoboken, v. 94, n. 7, p. 499-510, July 2012.

CARMICHAEL, S. L. et al. Hypospadias and genes related to genital tubercle and early urethral development. **The Journal of urology**, New York, v. 190, n. 5, p. 1884-1892, Nov. 2013.

CATTI, M. et al. Management of severe hypospadias. **Indian journal of urology**, Mumbai, v. 24, n. 2, p. 233-240, Apr. 2008.

CELAYIR, S. et al. Expression of estrogen and androgen receptors in children with hypospadias: preliminary report. **Archives of andrology**, London, v. 53, n. 2, p. 83-85, Mar./Apr. 2007.

- CHALAPATHI, G. et al. Testosterone therapy in microphallic hypospadias: topical or parenteral? **Journal of pediatric surgery**, Philadelphia, v. 38, n. 2, p. 221-223, Feb. 2003.
- COX, K. et al. Shorter anogenital and anoscrotal distances correlate with the severity of hypospadias: a prospective study. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 13, n. 1), p. 57.e1-57.e5, Feb. 2017.
- CRESCIOLI, C. et al. Expression of functional estrogen receptors in human fetal male external genitalia. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 88, n. 4, p. 1815-1824, Apr. 2003.
- DAVITS, R. J. et al. Effect of parenteral testosterone therapy on penile development in boys with hypospadias. **British journal of urology**, London, v. 71, n. 5, p. 593-595, May 1993.
- DENG, C. et al. Association between SNP12 in estrogen receptor α gene and hypospadias: a systematic review and meta-analysis. **SpringerPlus**, Zúrich, v. 5, p. 587. May 2016.
- DEVINE-Jr, C. J.; HORTON, C. E. Hypospadias repair. **The Journal of urology**, Baltimore, v. 118, n. 1, p. 188-193, July 1977. Part 2.
- FREDELL, L. et al. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. **The Journal of urology**, Baltimore, v. 167, n. 3, p. 1423-1427, Mar. 2002.
- GABRICH, P. N. et al. Penile anthropometry in Brazilian children and adolescents. **Jornal de pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p. 441-446, Sep./Oct. 2007.
- GEARHART, J. P.; JEFFS, R. D. The use of parenteral testosterone therapy in genital reconstructive surgery. **The Journal of urology**, Baltimore, v. 138, n. 4, p. 1077-1078, Oct. 1987. Part 2.
- GEARHART, J. P. et al. Androgen receptor levels and 5 alpha-reductase activities in preputial skin and chordee tissue of boys with isolated hypospadias. **The Journal of urology**, Baltimore, v. 140, n. 5, p. 1243-1246, Nov. 1988. Part 2.
- GILLIVER, S. C.; ASHCROFT, G. S. Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. **Climacteric**, London, v. 10, n. 4, p. 276-288, Aug. 2007.

GILLIVER, S. C.; ASHWORTH, J. J.; ASHCROFT, G. S. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. **Clinics in dermatology**, New York, v. 25, n. 1, p. 56-62, Jan./Feb. 2007.

GILLIVER, S. C. et al. 5alpha-dihydrotestosterone (DHT) retards wound closure by inhibiting re-epithelialization. **The Journal of pathology**, Chichester, v. 217, n. 1, p. 73-82, Jan. 2009.

GIORDANO, F. et al. Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. **Paediatric and perinatal epidemiology**, Oxford, v. 22, n. 3, p. 249-260, May 2008.

GORDUZA, D. B. et al. Does androgen stimulation prior to hypospadias surgery increase the rate of healing complications? - A preliminary report. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 7, n. 2, p. 158-161, Apr. 2011.

GUSTAFSSON, J. A. Estrogen receptor beta—a new dimension in estrogen mechanism of action. **The Journal of endocrinology**, Bristol, v. 163, n. 3, p. 379-383, Dec. 1999.

HADIDI, A. T. History of hypospadias: lost in translation. **Journal of pediatric surgery**, Philadelphia, v. 52, n. 2, p. 211-217, Feb. 2017.

HASHIMOTO, Y. et al. Fetal growth restriction but not preterm birth is a risk factor for severe hypospadias. **Pediatrics international**, Carlton South, v. 58, n. 7, p. 573-577, July 2016.

HUGHES, I. A. et al. Consensus statement on management of intersex disorders. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 2, n. 3, p. 148-162, June 2006.

HUISMA, F.; THOMAS, M.; ARMSTRONG, L. Severe hypospadias and its association with maternal-placental factors. **American journal of medical genetics. Part A**, Hoboken, v. 161A, n. 9, p. 2183-2187, Sep. 2013.

HUSMANN, D. A. Microphallic hypospadias – the use of human chorionic gonadotropin and testosterone before surgical repair. **The Journal of urology**, Baltimore, v. 162, n. 4, p. 1440-1441, Oct. 1999.

IMMERGUT, M. et al. The local application of testosterone cream to the prepubertal phallus. **The Journal of urology**, Baltimore, v. 105, n. 6, p. 905-906, June 1971.

ISHII, T. et al. The effect of intramuscular testosterone enanthate treatment on stretched penile length in prepubertal boys with hypospadias. **Urology**, New York, v. 76, n. 1, p. 97-100, July 2010.

JORGE, J. C. et al. Age of the mother as a risk factor and timing of hypospadias repair according to severity. **Symbiosis online journal of urology and nephrology**, v. 2, n. 1, 2016. Disponível em: <<http://www.symbiosisonlinepublishing.com/urology-nephrology/urology-nephrology09.php>>. Acesso em: 15 dez. 2016

KILINC, M. F. et al. Does maternal exposure during pregnancy to higher ambient temperature increase the risk of hypospadias? **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 12, n. 6, p. 407.e1-407.e6, Dec. 2016.

KALFA, N. et al. Hypospadias: interactions between environment and genetics. **Molecular and cellular endocrinology**, Limerick, v. 335, n. 2, p. 89-95, Mar. 2011.

KAYA, C.; RADMAYR, C. The role of pre-operative androgen stimulation in hypospadias surgery. **Translational andrology and urology**, Hong Kong, v. 3, n. 4, p. 340-346, Dec. 2014.

KAYA, C. et al. The efficacy of dihydrotestosterone transdermal gel before primary hypospadias surgery: a prospective, controlled, randomized study. **The Journal of urology**, New York, v. 179, n. 2, p. 684-688, Feb. 2008.

KENNETH, C. H.; LEUNG, A. K. Hypospadias: a review. **The Journal of the Singapore Paediatric Society**, Singapore, v. 29, p. 54-56, 1987.

KLIP, H. et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. **Lancet**, London, v. 359, n. 9312, p. 1102-1107, Mar. 2002.

KOFF, S. A.; JAYANTHI, V. R. Preoperative treatment with human chorionic gonadotropin in infancy decrease the severity of proximal hypospadias and chordee. **The Journal of urology**, Baltimore, v. 162, n. 4, p. 1435-1439, Oct. 1999.

KON, M. et al. Molecular basis of non-syndromic hypospadias: systematic mutation screening and genome-wide copy-number analysis of 62 patients. **Human reproduction**, Oxford, v. 30, n. 3, p. 499-506, Mar. 2015.

KRISHNAN, A.; CHAGANI, S.; ROHL, A. J. Preoperative Testosterone Therapy Prior to Surgical Correction of Hypospadias: A Review of the Literature. **Curēus**, Palo Alto, v. 8, n. 7, p. e677, July 2016.

KURZROCK, E. A.; KARPMAN, E. Hypospadias: pathophysiology and etiologic theories. **Pediatric endocrinology reviews**, Netanya, v. 1, n. 3, p. 288-295, Mar. 2004.

LABORATÓRIO CÔRTEZ VILLELA. **Exames**. Procedimentos. c2013. Disponível em:
<<http://189.36.209.44:8080/shift/lis/villela/elis/s01.iu.interface.web.consulta.Procedimento.cls?config=UNICO>>. Acesso em: 16 fev. 2017.

LEUNG, A. K.; ROBSON, W. L. Hypospadias: an update. **Asian journal of andrology**, Shanghai, v. 9, n. 1, p. 16-22, Jan. 2007.

LIU, D. et al. Alterations in gene expression during sexual differentiation in androgen receptor knockout mice induced by environmental endocrine disruptors. **International journal of molecular medicine**, Athens, v. 35, n. 2, p. 399-404, Feb. 2015.

LUND, L. et al. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. **European urology**, Amsterdam, v. 55, n. 5, p. 1022-1026, May 2009.

LUO, C. C. et al. Use of parenteral testosterone prior to hypospadias surgery. **Pediatric surgery international**, Berlin, v. 19, n. 1-2, p. 82-84, Apr. 2003.

MALIK, R. D.; LIU, D. B. Survey of pediatric urologists on the preoperative use of testosterone in the surgical correction of hypospadias. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 10, n. 5, p. 840-843, Oct. 2014.

MANZONI, G. et al. Hypospadias surgery: when, what and by whom? **BJU international**, Oxford, v. 94, n. 8, p. 1188-1195, Nov. 2004.

MARROCCO, G. et al. Environmental, parental and gestational factors that influence the occurrence of hypospadias in male patients. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 11, n. 1, p. 12-19, Feb. 2015.

MENON, P. et al. Outcome of urethroplasty after parenteral testosterone in children with distal hypospadias. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, n. 17, p. 30003-30007, Jan. 2017.

MILLS, S. J. et al. The sex steroid precursor DHEA accelerates cutaneous wound healing via the estrogen receptors. **The Journal of investigative dermatology**, Baltimore, v. 125, n. 5, p. 1053-1062, Nov. 2005.

MONFORT, G.; LUCAS, C. Dehydrotestosterone penile stimulation in hypospadias surgery. **European urology**, Basel, v. 8, n. 4, p. 201-203, 1982.

MOURIQUAND, P. D.; MURE, P. Y. Hypospadias. In: GEARHART, J.; RINK, R.; MOURIQUAND, P. (Eds.). **Pediatric urology**. Philadelphia: Saunders, 2001. P. 713-728.

MOURIQUAND, P. D.; MURE, P. Y. Current concepts in hypospadiology. **BJU international**, Oxford, v. 93, p. 26-34, May 2004. Supplement 3.

NASSAR, N. et al. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. **Occupational and environmental medicine**, London, v. 67, n. 9, p. 585-589, Sep. 2010.

NERLI, R. B. et al. Comparison of topical versus parenteral testosterone in children with microphallic hypospadias. **Pediatric surgery international**, Berlin, v. 25, n. 1, p. 57-59, Jan. 2009.

NETTO, J. M. et al. Hormone therapy in hypospadias surgery: a systematic review. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v.9, n. 6, p. 971-979, Dec. 2013. Part B.

NORTH, K.; GOLDING, J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. **BJU international**, Oxford, v. 85, n. 1, 107-113, Jan. 2000.

QIAO, L. et al. Expression of estrogen receptor alpha and beta is decreased in hypospadias. **The Journal of urology**, New York, v. 187, n. 4, p. 1427-1433, Apr. 2012.

REY, R.; PICARD, J. Y. Embryology and endocrinology of genital development. **Baillière's clinical endocrinology and metabolism**, London, v. 12, n. 1, p. 17-33, Apr. 1998.

SÁGODI, L. et al. Prevalence and possible causes of hypospadias. **Orvosi hetilap**, Budapest, v. 155, n. 25, p. 978-985, June 2014.

SAKAKIBARA, N. et al. Use of testosterone ointment before hypospadias repair. **Urologia internationalis**, Basel, v. 47, n. 1, p. 40-43, 1991.

SHAH, M. G.; MAIBACH, H. I. Estrogen and skin. An overview. **American journal of clinical dermatology**, Auckland, v. 2, n. 3, p. 143-150, 2001.

SHARPE, R. M. The 'oestrogen hypothesis'- where do we stand now? **International journal of andrology**, Oxford, v. 26, n. 1, p. 2-15, Feb. 2003.

SHIMA, H. et al. Gonadotropin and testosterone response in prepubertal boys with hypospadias. **The Journal of urology**, Baltimore, v. 135, n. 3, p. 539-542, Mar. 1986.

SNODGRASS, W. T. et al. Hypospadias dilemmas: a round table. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 7, n. 2, p. 145-157, Apr. 2011.

SNODGRASS, W. T. et al. Objective use of testosterone reveals androgen insensitivity in patients with proximal hypospadias. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 10, n. 1, p. 118-122, Feb. 2014.

SON, E. D. et al. Topical application of 17beta-estradiol increases extracellular matrix protein synthesis by stimulating tg Beta signaling in aged human skin in vivo. **The Journal of investigative dermatology**, Baltimore, v. 124, n. 6, p. 1149-1161, June 2005.

SPRINGER, A.; VAN DEN HEIJKANT, M.; BAUMANN, S. Worldwide prevalence of hypospadias. **Journal of pediatric urology**, Kidlington, v. 12, n. 3, p. 152.e1-7, June 2016.

TSUR, H. et al. Microphallic hypospadias: testosterone therapy prior to surgical repair. **British journal of plastic surgery**, Edinburgh, v. 36, n. 3, p. 398-400, July 1983.

UTSCH, B.; ALBERS, N.; LUDWIG, M. Genetic and molecular aspects of hypospadias. **European journal of pediatric surgery**, New York, v. 14, n. 5, p. 297-302, Oct. 2004.

UYGUR, M. C. et al. Factors affecting outcome of one-stage anterior hypospadias repair: analysis of 422 cases. **Pediatric surgery international**, Berlin, v. 18, n. 2-3, p. 142-146, Mar. 2002.

VERMEULEN, A.; VERDONCK, L.; KAUFMAN, J. M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 84, n. 10, p. 3666-3672, Oct. 1999.

WEIN, A. J. et al. **Campbell-Walsh Urology**. 9. ed. Phgladelphia: Saunders, 2006. (Campbell's Urology Series. v. 4.)

WRIGHT, I. et al. Effect of preoperative hormonal stimulation on postoperative complication rates after proximal hypospadias repair: a systematic review. **The Journal of urology**, New York, v. 190, n. 2, p. 652-659, Aug. 2013.

YUCEL, S. et al. The effect of oestrogen and testosterone on the urethral seam of the developing male mouse genital tubercle. **BJU international**, Oxford, v. 92, n. 9, p. 1016-1021, Dec. 2003.

ZHAO, W. et al. Meta-analysis of Androgen Insensitivity in Preoperative Hormone Therapy in Hypospadias. **Urology**, New York, v. 85, n. 5, p. 1166-1172, May 2015.

ZHENG, Z.; ARMFIELD, B. A.; COHN, M. J. Timing of androgen receptor disruption and estrogen exposure underlies a spectrum of congenital penile anomalies. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 112, n. 52, p. E7194-203, Dec. 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/UFJF
 PRO-REITORIA DE PESQUISA
 CIDADE UNIVERSITÁRIA
 36036-900 - JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA / SERVIÇO DE UROLOGIA PEDIÁTRICA
 PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Prof. Dr. José Murillo Bastos Netto, Dra Kelly Christina de Castro Paiva e Dra Flávia
 ENDEREÇO: Hospital Universitário / Centro de Atenção à Saúde (HU-CAS) da Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF
 TEL: (32) 4009-5199 E-MAIL: jmbnetto@uropejuf.com.br, paiva-kelly@ig.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O menor sob sua responsabilidade está sendo convidado, como voluntário, a participar da pesquisa “BIOMETRIA DO PÊNIS HIPOSPÁDICO APÓS TERAPIA HORMONAL TÓPICA (TESTOSTERONA X ESTRADIOL) – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO”, que tem como objetivo verificar as ações decorrentes do uso tópico dos hormônios testosterona e estrógeno no pré-operatório da cirurgia de correção de hipospádia. O estudo será feito a partir de medidas do pênis, dosagens hormonais no sangue e observação de efeitos secundários locais e sistêmicos após o uso hormonal.

O uso de testosterona tópica pré-operatória é prática rotineira em todo mundo, por melhorar as condições do pênis para a cirurgia da hipospádia, proporcionando melhores resultados estético, com menos complicações decorrentes da operação. Os efeitos observados, quando se usa esse hormônio são, principalmente, o aumento do pênis (efeito desejado e objetivo do uso de testosterona tópica), aparecimento de pequena quantidade de pêlos próximo ao pênis e escurecimento da pele genital que normalmente desaparecem algum tempo após o término do uso. Irritação local é possível, bem como o aumento do volume mamário (ginecomastia), que normalmente é transitório.

Quanto ao uso do estradiol, vários estudos os evidenciam como sendo potenciadores nos processos de reparação dérmica e na aceleração de cura em feridas. Esses efeitos e o aumento das medidas penianas são os que esperamos que ocorram na região ventral do pênis hipospádico, favorecendo a técnica cirúrgica e a formação de cicatrizes pós-operatórias, sem deiscências e fistulas uretrais.

Durante o estudo, serão feitos exames de sangue três vezes. Uma vez logo após a primeira consulta, uma na internação para a cirurgia e por fim, outra coleta de sangue com 2 meses após a cirurgia, 90 dias após o início do uso hormonal. Esses exames são para dosagem das taxas hormonais e são de mínimos riscos para a criança.

Para participar deste estudo o(a) senhor(a) e o menor sob sua responsabilidade não terão nenhum custo, nem receberão qualquer vantagem financeira. O(a) senhor(a) será esclarecido sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação, bem como a do menor sob sua responsabilidade, são voluntárias e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que são atendidos pelo pesquisador.

O pesquisador irá tratar a sua identidade e a da criança pelo qual é responsável, com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome, o nome do menor pelo qual é responsável, ou qualquer material que indique a participação de vocês não será liberado sem a sua permissão. O(a) senhor(a) e o

menor sob sua responsabilidade não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao senhor(a). Não estão previstos riscos diferentes daqueles habituais de toda criança que é submetida à cirurgia de hipospádia e recebe tratamento prévio com hormônios.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____, responsável pelo menor _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo pesquisa “BIOMETRIA DO PÊNIS HIPOSPÁDICO APÓS TERAPIA HORMONAL TÓPICA (TESTOSTERONA X ESTRADIOL) – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar do estudo, se assim o desejar. Declaro que concordo em participar desse estudo, assim como permito a participação do menor sob minha responsabilidade. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20____.

| | | |
|----------------------|----------------------------|------|
| Nome do Participante | Assinatura do Participante | Data |
| Nome do Pesquisador | Assinatura do Pesquisador | Data |
| Nome da Testemunha | Assinatura da Testemunha | Data |

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:
 CEP- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFJF - CAMPUS UNIVERSITÁRIO DA UFJF - PRÓ-REITORIA DE PESQUISA - CEP 36036.900 - FONE: (32) 3220-3788

APÊNDICE B – Formulário para coleta de dados**FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS**

NOME: _____

IDADE: _____ DN: ____/____/____

NOME DA MÃE: _____

NOME DO PAI: _____

ENDEREÇO: _____

CIDADE: _____ CEP: _____

TEL: _____

DATA CONSULTA: ____/____/____

HOSPITAL: _____

MÉDICO: _____

CLASSIFICAÇÃO DA HIPOSPÁDIA: _____

COMPRIMENTO PENIANO: _____

DIÂMETRO PÊNIS: _____

DIÂMETRO GLANDE: _____

LARGURA DA PLACA: Proximal: _____ Distal: _____

DISTÂNCIA MEATO-TOPO: _____

URETRA HIPOPLÁSICA: () Sim () Não

DOSAGENS HORMONAIS:

Testosterona Total: _____ Testostona Livre: _____ Estradiol: _____

FSH: _____ LH: _____

DATA DE INÍCIO: ____/____/____ DATA DE TÉRMINO: ____/____/____

DADOS 30 DIAS APÓS ESTÍMULO HORMONAL:

– COMPRIMENTO PENIANO: _____

– DIÂMETRO PÊNIS: _____

– DIÂMETRO GLANDE: _____

– LARGURA DA PLACA: Proximal: _____ Distal: _____

– DISTÂNCIA MEATO-TOPO: _____

– DOSAGENS HORMONAIS:

Testosterona Total: _____ Testostona Livre: _____ Estradiol: _____

FSH: _____ LH: _____

– EFEITOS SECUNDÁRIOS:

() escurecimento da pele genital

() pilificação pubiana

() irritação local

() acne

() ginecomastia

() alterações do comportamento

() outros

DADOS 90 DIAS APÓS ESTÍMULO HORMONAL:

– DOSAGENS HORMONAIS:

Testosterona Total: _____ Testostona Livre: _____ Estradiol: _____

FSH: _____ LH: _____

– EFEITOS SECUNDÁRIOS:

() escurecimento da pele genital

() pilificação pubiana

() irritação local

() acne

() ginecomastia

() alterações do comportamento

() outros

APÊNDICE C – Artigo publicado no Journal of Pediatric Urology



Journal of Pediatric Urology (2016) 12, 200.e1–200.e6



Biometry of the hypospadiac penis after hormone therapy (testosterone and estrogen): A randomized, double-blind controlled trial

^aDivision of Pediatric Surgery, Department of Pediatrics, Federal University of Juiz de Fora (UFJF), MG, Brazil

^bDivision of Pediatric Surgery, Department of Pediatrics, Hospital and Maternidade Therezinha de Jesus of School of Medical Sciences and Health of Juiz de Fora (HMTJ/SUPREMA), MG, Brazil

^cDivision of Urology, Department of Surgery, Hospital and Maternidade Therezinha de Jesus of School of Medical Sciences and Health of Juiz de Fora (HMTJ/SUPREMA), MG, Brazil

^dSchool of Medical Sciences and Health of Juiz de Fora (HMTJ/SUPREMA), MG, Brazil

^eDivision of Urology, Department of Surgery, Federal University of Juiz de Fora (UFJF), MG, Brazil

^fDivision of Urology, Department of Surgery, State University of Feira de Santana (UEFS), BA, Brazil

^gDepartment of Morphology, Federal University of Juiz de Fora (UFJF), MG, Brazil

Correspondence to: José Murillo B. Netto, Av. Rio Branco, 2985/sl. 605, Juiz de Fora, MG, Brazil

andre@coartesvilela.com.br (A.N. Bastos)
jose.murillo@ufjf.edu.br (J.M.B. Netto)

Keywords
Hypospadias; Testosterone; Estradiol; Penis; Biometry; Children

Received 8 January 2016
Accepted 24 April 2016
Available online 26 May 2016

Kelly Christina de Castro Paiva ^{a,b}, André Netto Bastos ^g,
Laura Pimenta Miana ^c, Eveline de Souza Barros ^c,
Plínio Santos Ramos ^d, Lara Meneguelli Miranda ^e,
Natália Maia Faria ^e, André Avarese de Figueiredo ^e,
José de Bessa Jr ^f, José Murillo B. Netto ^{c,e}

Summary

Introduction

The use of preoperative hormonal stimulation before hypospadias surgery aims to increase penile size and achieve better surgical results; however, the rules are not clear in the literature. We evaluated the effects of topical testosterone and estrogen in the hypospadiac penis regarding biometric measures, side effects, and serum hormonal levels. To our knowledge, this is the first study using estradiol prior to hypospadias surgery.

Patients and methods

Sixty-nine children with hypospadias were randomly divided into three study groups: a control group (CG) of 17 children given placebo cream; a testosterone group (TG) of 28 children who used 1% testosterone propionate; and an estradiol group (EG) of 24 children using 0.01% estradiol. All subjects applied the topical ointment on the entire penis, twice daily for 30 days before surgical correction. Biometric evaluation of the penis included penile length and diameter, glans diameter, distance from the urethral meatus to the tip, and the width of the urethral plate. These measurements as well as serum hormone level, and side effects were evaluated prior to hormone use, and 30 and 90 days after.

Results

After 30 days an increase in penile diameter and length and diameter of the glans were observed in TG ($p < 0.05$). The width of the urethral plate and distance from meatus to the tip increased in TG, although not significantly. The most frequent side effects were appearance of pubic hair and darkening of the genital skin, mainly in TG, but these were transient and disappeared after 90 days of treatment. No significant variations were seen in serum hormonal levels (Table).

Conclusion

As in previous studies, an increase in penile length and diameter, and glans diameter was observed with the use of testosterone. Proximal urethral plate width and distance from the meatus to the tip of the penis had a tendency to increase also in TG. Estradiol did not change biometric measure of the penis. Few side effects occurred after both hormones, and any that did improved after 90 days follow-up and did not change hormone serum levels.

Conclusion

Preoperative use of topical testosterone increases penile size, diameter of the penis and glans. The use of estradiol does not change penile biometry. Side effects occur mainly with the use of testosterone and are transient. No significant and persistent hormonal changes were observed.

Table Positive finding of the study.

| | CG | TG | EG | <i>p</i> -value |
|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Variation in size in cm (median) | | | | |
| Penile length | 0.00 (0.0–0.0) | 0.70 (0.2–1.4) | 0.00 (0.0–0.4) | 0.0005 |
| Penile diameter | 0.00 (0.0–0.1) | 0.80 (0.0–0.3) | 0.00 (0.0–0.0) | 0.0094 |
| Glans diameter | 0.00 (0.0–0.1) | 0.10 (0.0–0.4) | 0.00 (0.0–0.1) | 0.0026 |
| Side effects, <i>n</i> (%) | | | | |
| Pubic hair | 0 (0%) | 24 (85%) | 3 (14%) | <0.0001 |
| Darkening of skin | 0 (0%) | 21 (74%) | 12 (50%) | <0.0001 |
| Median (interquartile range). | | | | |

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.04.013>

1477-5131/© 2016 Journal of Pediatric Urology Company. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Hypospadias is a congenital malformation characterized by an alteration in the development of the urethra, the ventral portion of the penis, and the prepuce, resulting in a wide range of locations of the anomalous meatus. It may be associated, in most cases, with a ventral penile curvature [1–3].

Surgical correction is recommended to ensure a better functional and an esthetic penis. Androgen stimulation has been used to increase penile size and improve surgical results, and its typical indications are children with small glans and in more complicated cases, such as proximal or cripple hypospadias [2–12].

Several studies have shown an increase in penile size, glans circumference, and improvement in vascularization with the use of testosterone, dihydrotestosterone and human chorionic gonadotropin [4–11]. However, the majority of studies are not well designed, not randomized, and without a control group [5,6,7,9,13,15,16].

The effects of estrogen on hypospadias surgery have not yet been demonstrated. Estrogen, as well as androgen receptors, has been found in the glans and prepuce of children with hypospadias [17]. It is known that estrogen acts against skin aging as it prevents decline of collagen fibers [18], increases water retention, and improves the skin barrier function [19]. The use of topical estrogen accelerates healing, increases collagen deposition, and reduces inflammatory cell influx [20]. These effects mean that changes in skin elasticity that occur over the passage of time are minimized [18,19]. Ashcroft et al. demonstrated that topical estrogen accelerated and improved wound healing in men and older women [21].

The present study aims to evaluate and compare the effects of estrogen and testosterone on penile growth, identify any side effects, and determine whether these hormones lead to alterations in serum hormonal levels in boys with hypospadias.

Materials and methods

A randomized, double-blinded controlled study was conducted with the participation of 75 children with different degrees of hypospadias and age ranging from 6 months to 10 years. Children with other penile or genital abnormalities, previous genital surgery, and those who have used hormones or any other medication that may interfere with the hypothalamic–pituitary–testicular axis were not included in the study.

The study was approved by the research ethics committee of our institution and received the protocol number: 983.247, according to the norms of the Declaration of Helsinki. Caregivers who agreed to participate in this study signed a free and informed consent form.

Children were randomly divided into three groups, using the Research Randomizer Form v4.0 (<http://www.randomizer.org>) program, according to the type of hormone used: CG (control group), children who used placebo ointment; TG (testosterone group), children who used 1% testosterone propionate ointment; and EG (estradiol group), children who used 0.01% estradiol ointment.

Use of ointment was chosen based on our previous experience [10] and other studies in the literature, to provide the same route of administration for all the hormones used, reducing any application bias between the study groups and not requiring children in the control group to receive unnecessary injections. The ointments were prepared at the university pharmacy. Parents were asked to wear gloves to apply the ointment all over their child's penis. After randomization, parents were asked to apply the ointment throughout the dorsal and ventral surface of the penis twice a day for 30 days before surgery.

The children were evaluated at three different time-points (Fig. 1):

- T1 (before using the ointment) – penile measurement and blood sample collection;
- T2 (30 days after beginning of treatment – day of surgery) – penile measurement, blood sample collection, and evaluation of side effects;
- T3 (90 days after hormone use) – blood sample collection and evaluation of side effects.

The same researcher made the penile measurements using a stainless steel caliper and ruler. The measures were: 1) length of the flaccid penis under maximum traction; 2) diameter of the penis at its base; 3) diameter of the glans, just above the balanopreputial furrow without retraction of the foreskin; 4) width of the urethral plate, proximal and distal; 5) distance from the meatus to the tip of the glans (Fig. 2).

A blood sample was collected for evaluation of total testosterone and its fractions, estradiol, FSH, and LH.

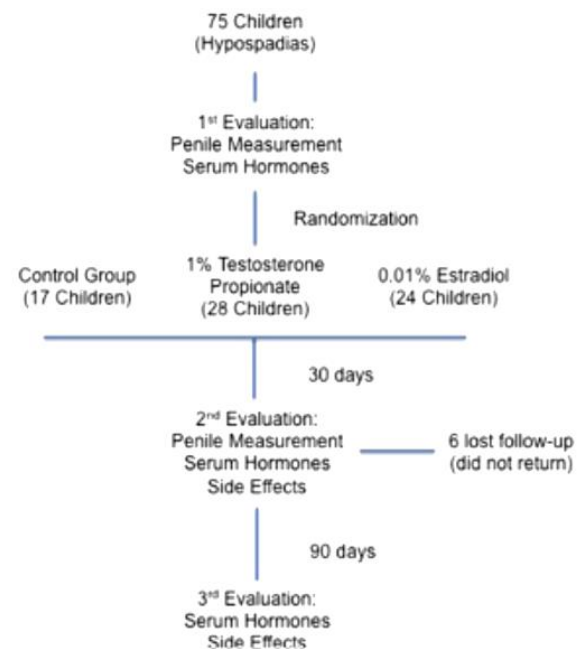


Figure 1 Study design.

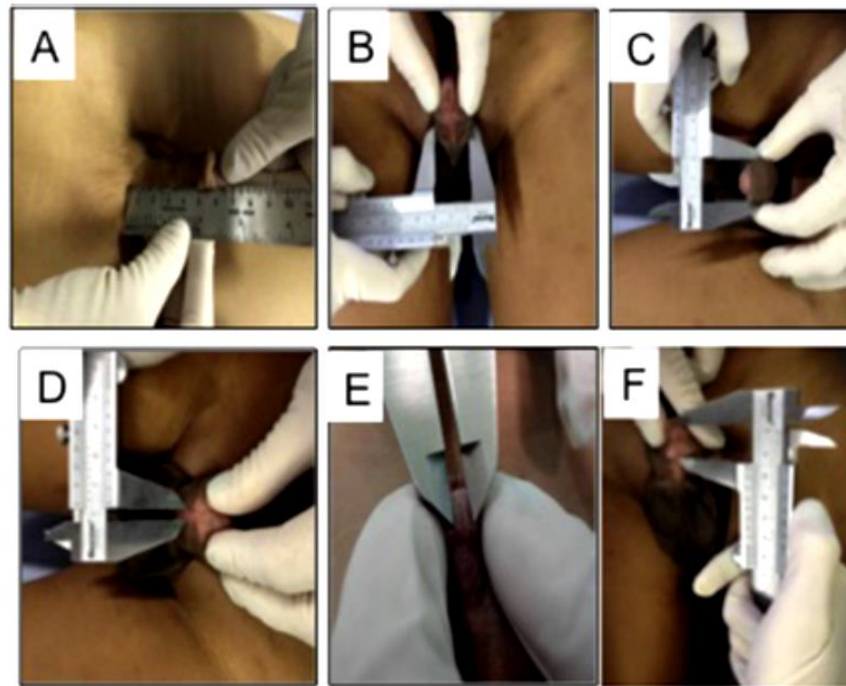


Figure 2 Measurements of the hypospadiac penis. (A) Length of the flaccid penis under maximum traction. (B) Diameter of the penis at its base. (C) Diameter of the glans. (D) Width of the proximal urethral plate. (E) Width of the distal urethral plate. (F) Distance from the meatus to the tip of the glans.

Data were expressed as mean \pm SD, median and interquartile ranges, minimum or maximum or absolute values and fractions. The Mann–Whitney test was used to compare differences between intragroup differences of hormonal levels before and after interventions. The Kruskal–Wallis test (one-way ANOVA on ranks) was used to examine differences in penile size dimensions between groups. The chi-square test and variations were used to compare proportions in categorical data. A two-sided *p*-value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance. Data were processed using the commercially available statistical software (GraphPad Prism, version 6.03 for Windows).

Results

Of the 75 children evaluated, 69 completed the protocol, 17 in CG, 24 in EG, and 28 in TG. Six children (8%) did not return for the first (30 days) follow-up (4 in CG and 2 in EG).

Age and type of hypospadias for each group are listed in Table 1.

A significant increase in penile length, the diameter of the penis and glans were observed after 30 days in those using 1% testosterone propionate ($p = 0.0005$, $p = 0.0094$, $p = 0.0026$, respectively). The distance from the meatus to the tip of the penis also increased in TG, but no significance could be demonstrated ($p = 0.052$). The width of the urethral plate showed no difference between the groups, although when we measured the proximal and distal plate separately, we observed that the proximal portion of the urethral plate tends to increase its width with the use of testosterone ($p = 0.058$).

Infants who used 0.01% estradiol ointment for 30 days did not show any statistically significant changes in any of the penile measurements, neither did the control group (Table 2).

The most common side effects observed after hormonal stimulation were the appearance of pubic hair and

Table 1 Demographic characteristics of the study population.

| | CG | TG | EG | <i>p</i> -value |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Age in months (mean \pm SD) | 39.41 \pm 36.25 | 31.39 \pm 25.96 | 35.92 \pm 33.89 | 0.6993 |
| Type of hypospadias, <i>n</i> (%) | | | | |
| Anterior | 13 (76.4) | 16 (57.1) | 16 (66.7) | 0.3972 |
| Midshaft | 2 (11.8) | 5 (17.9) | 6 (25.0) | |
| Proximal | 2 (11.8) | 7 (25.0) | 2 (8.3) | |

Table 2 Median (interquartile range) of the variation in size of penile measurements in centimeters (size after treatment minus size before treatment).

| | CG | TG | EG | p-value |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| Penile length | 0.00 (0.0–0.0) | 0.70 (0.2–1.4) | 0.00 (0.0–0.4) | 0.0005 |
| Penile diameter | 0.00 (0.0–0.1) | 0.80 (0.0–0.3) | 0.00 (0.0–0.0) | 0.0094 |
| Glans diameter | 0.00 (0.0–0.1) | 0.10 (0.0–0.4) | 0.00 (0.0–0.1) | 0.0026 |
| Distance meatus-tip | 0.00 (0.0–0.0) | 0.08 (0.0–0.3) | 0.00 (0.0–0.1) | 0.0525 |
| Proximal urethral plate width | 0.00 (0.0–0.0) | 0.00 (0.0–0.1) | 0.00 (0.0–0.0) | 0.0580 |
| Distal urethral plate width | 0.00 (0.0–0.0) | 0.00 (0.0–0.1) | 0.00 (0.0–0.0) | 0.1602 |

Bold type are the statistically significant results.

darkening of the genital skin. After 30 days, 85% (24/28) of children in TG had pubic hair, and 74% (21/28) had darker genital skin. In EG, only 14% (3/24) had pubic hair, and 50% (12/24) had darker genital skin. Side effects were not observed in the CG (Table 3).

After 90 days of hormone use, both side effects observed had decreased in both groups. In TG, only 26% (7/28) of the children had pubic hair and 7% (2/28) still had darker genital skin, while in EG only 4.5% (1/24) persisted with pubic hair and 9% (2/24) with darkening of the genital skin (Table 3). Gynecomastia was not found in the study population.

Regarding hormonal serum level, an increase in testosterone was seen in TG after 30 days (mean of 32.25 ng/dL, normal value up to 10 ng/dL), but with no statistical significance ($p = 0.1509$). All the other serum hormonal levels did not have any significant variation after 30 days and tended to return to baseline after 90 days in all three groups.

Discussion

Hormone therapy preceding surgical correction of hypospadias has been proposed to obtain better surgical conditions, such as a bigger penis and to reduce surgical complications [2]. However, there is no consensus in the literature on which is the ideal hormone, the time and dosage of use, and the appropriate route of application [3–11]. In a recent systematic review on hormone therapy before hypospadias surgery, Netto et al. identified 14 studies on the subject, with only three being randomized controlled trials and most of low quality [2].

Testosterone has been widely used for penile enlargement before hypospadias surgery. According to a survey conducted by Malik et al., 67–87% of surgeons who operate on hypospadias use testosterone stimulation before surgery, and the main indications are proximal hypospadias,

small appearing penis, reduced glans circumference, or reduced urethral plate [12].

In the present study, we demonstrated that testosterone increases penile length and diameter, as well as the diameter of the glans, which are the primary indications for androgen stimulation for those who answered Malik's survey, and corroborate with other previous studies [5,7,9,13,22,23]. Although we found no significance in the width of the urethral plate, a tendency of enlargement could be seen in the proximal portion of the plate.

With an increase in penile length, one could imagine that the distance from the hypospadiac meatus to the tip of the glans would also change, but we did not find any difference in this measure in the present study. Therefore, we speculate that as the penis is longer and the distance from the meatus to the tip of the glans is the same, the hypospadias became more distal than it was before treatment. Koff and Jayanthi, evaluating the use of human chorionic gonadotropin, suggested that there is a disproportional increase with a greater increase in tissues proximal to the hypospadiac meatus [15]. We did not evaluate the distance from the meatus to the penoscrotal junction, which could have better confirmed this hypothesis.

There are many studies on the use of estradiol in the field of dermatology, showing beneficial effects on skin and wounds [24], but we found no study on the use of estrogen preceding hypospadias surgery. Topical application of estrogens in acute injuries has been shown to result in higher contraction and reduction of injury size, with a more rapid increase in levels of collagen and fibronectin in a higher tensile strength [25]. Topical application of 17 β -estradiol 0.01% in aged human skin resulted in proliferation of collagen fibers, procollagen type I, and keratinocytes, and promoted increased epidermal thickness [24]. Based on these studies, we decided to evaluate its effect on the penis of children

Table 3 Side effects at 30 and 90 days.

| | CG (n = 17) | TG (n = 28) | EG (n = 24) | p-value |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| 30 days | | | | |
| Pubic hair | 0 (0%) | 24 (85%) | 3 (14%) | <0.0001 |
| Darkening of genital skin | 0 (0%) | 21 (74%) | 12 (50%) | <0.0001 |
| 90 days | | | | |
| Pubic hair | 0 (0%) | 7 (26%) | 1 (4.5%) | 0.058 |
| Darkening of genital skin | 0 (0%) | 2 (7%) | 2 (9%) | 0.479 |

Statistically significant results are in bold.

with hypospadias. In this preliminary study, we evaluated and compared the effects of estrogen in penile growth, and identified any side effects. The prepuces of these children were collected for histological evaluation regarding components of scar formation.

In the present study, children who used estradiol before surgery did not show any change in any of the penile measures, neither 30 nor 90 days after stimulation. Therefore, estrogen therapy is not indicated before hypospadias surgery if the goal of the hormone treatment is mainly enlargement of the penis. Studies on elastic and collagen fibers, as well as on vascularization, are necessary to confirm whether there is any role for the use of estrogens in children with hypospadias.

The adverse effects observed most often in this series were the appearance of pubic hair and darkening of the genital skin, evident after 30 days of use of testosterone in 85% and 74% of cases, respectively. In those using estradiol, the most noticeable side effect was a darkening of the genital skin, present in 50% of children. All effects found were transient and disappeared in most of the children. These findings are similar to those found by others [7,8,16,23,24] and confirm that both testosterone and estradiol are safe for use in children with hypospadias.

Serum levels of total and free testosterone, estradiol, FSH, and LH did not change significantly after treatment, and after 90 days all tended to return to baseline levels. These findings corroborate those described by other authors who also reported mild and not persistent hormonal changes [5,7,13,15,23]. There is only one other study that has evaluated FSH and LH serum levels after hormone stimulation for hypospadias and their results were similar to those presented herein [26].

The present study has some limitations. Measuring the penis of an awake child was challenging. Measurements after 30 days were done right before surgery, with the child under anesthesia, but this was the same for all children included, so we do not believe that it affected the results. The use of ointment rather than a depot injection may compromise the compliance and absorption rates, but as all groups were submitted to the same treatment, we believe this bias was minimized. Some children were lost to follow-up because of difficulties in returning at the appropriate time for measurements and blood collection.

Conclusion

Preoperative use of topical testosterone increases the penis in size and diameter, and also the glans diameter, and tends to increase the width of the proximal urethral plate, which did not occur with the use of estradiol.

Side effects were minor and transient, as well as alterations in serum hormonal levels, which reinforces the safety of hormonal treatment before hypospadias surgery.

Conflict of interest

None.

Funding

The Foundation for Support of Research of the State of Minas Gerais (FAPEMIG – Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais) (APQ-00265-12) financially supported this study.

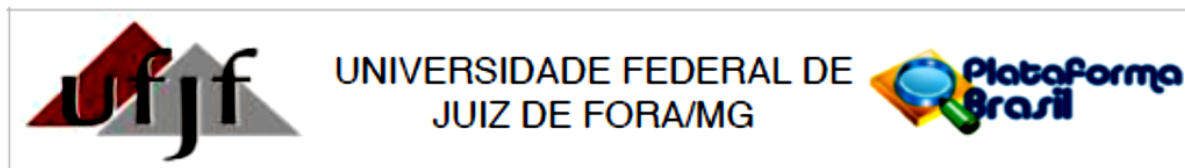
References

- [1] Baskin LS, Ebbers MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J Pediatr Surg* 2006;41:463–72.
- [2] Netto JM, Ferrarez CE, Schindler Leal AA, Tucci Jr S, Gomes CA, Barroso Jr U. Hormone therapy in hypospadias surgery: a systematic review. *J Pediatr Urol* 2013;9(6 Pt B): 971e9.
- [3] Wright I, Cole E, Farrokhfar F, Pemberton J, Lorenzo AJ, Braga LH. Effect of preoperative hormonal stimulation on postoperative complication rates after proximal hypospadias repair: a systematic review. *J Urol* 2013;190(2):652–9.
- [4] Monfort G, Lucas C. Dihydrotestosterone penile stimulation in hypospadias surgery. *Eur Urol* 1982;8:201e3.
- [5] Davits RJ, van den Aker ES, Scholtmeijer RJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Nijman RJ. Effect of parenteral testosterone therapy on penile development in boys with hypospadias. *Br J Urol* 1993;71:593e5.
- [6] Gearhart JP, Jeffs RD. The use of parenteral testosterone therapy in genital reconstructive surgery. *J Urol* 1987;138: 1077e8.
- [7] Luo CC, Lin JN, Chiu CH, Lo FS. Use of parenteral testosterone prior to hypospadias surgery. *Pediatr Surg Int* 2003;19:82e4.
- [8] Kaya C, Bektic J, Radmayr C, Schwentner C, Bartsch G, Oswald J. The efficacy of dihydrotestosterone transdermal gel before primary hypospadias surgery: a prospective, controlled, randomized study. *J Urol* 2008;179:684e8.
- [9] Ishii T, Hayashi M, Suwanai A, Amano N, Hasegawa T. The effect of intramuscular testosterone enanthate treatment on stretched penile length in prepubertal boys with hypospadias. *Urology* 2010;76:97e100.
- [10] Bastos AN, Oliveira LR, Ferrarez CE, de Figueiredo AA, Favorito LA, Bastos Netto JM. Structural study of prepuce in hypospadias – does topical treatment with testosterone produce alterations in prepuce vascularization? *J Urol* 2011; 185(6):2474e8.
- [11] Gorduza DB, Gay CL, de Mattos E, Silva E, Demède D, Hameury F, et al. Does androgen stimulation prior to hypospadias surgery increase the rate of healing complications? A preliminary report. *J Pediatr Urol* 2011;7:158e61.
- [12] Malik RD, Liu DB. Survey of pediatric urologists on the preoperative use of testosterone in the surgical correction of hypospadias. *J Pediatr Urol* 2014;10:840e3.
- [13] Chalapathi G, Rao KL, Chowdhary SK, Narasimhan KL, Samujh R, Mahajan JK. Testosterone therapy in microphallic hypospadias: topical or parenteral? *J Pediatr Surg* 2003;38: 221e3.
- [14] Koff SA, Jayanthi VR. Preoperative treatment with human chorionic gonadotropin in infancy decreases the severity of proximal hypospadias and chordee. *J Urol* 1999;162(4): 1435–9.
- [15] Sakakibara N, Nonomura K, Koyanagi T, Imanaka K. Use of testosterone ointment before hypospadias repair. *Urol Int* 1991;47(1):40–3.
- [16] Celayir S, Eliçevik M, Tireli G, Dervisoğlu S, Sander S. Expression of estrogen and androgen receptors in children with hypospadias: preliminary report. *Arch Androl* 2007;53(2): 83–5.

- [18] Calvin M. Oestrogens and wound healing. *Maturitas* 2000; 34(3):195–210.
- [19] Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:555–68.
- [20] Gilliver SC, Ashcroft GS. Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens. *Climateric* 2007;10:276–88.
- [21] Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, Wahl SM, Ferguson MW. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol* 1999;155(4):1137–46.
- [22] Gabrich PN, Vasconcelos JS, Damião R, Silva EA. Penile anthropometry in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(5):441–6.
- [23] Nerli RB, Koura A, Prabha V, Reddy M. Comparison of topical versus parenteral testosterone in children with microphallichypospadias. *Pediatr Surg Int* 2009;25:57e9.
- [24] Son ED, Lee JY, Lee S, Kim MS, Lee BG, Chang IS, et al. Topical application of 17beta-estradiol increases extracellular matrix protein synthesis by stimulating tgf-Beta signaling in aged human skin in vivo. *Invest Dermatol* 2005;124(6):1149–61.
- [25] Asgari SA, Safarinejad MR, Poorreza F, Safaei AA, Ghanaie MM, Shahab E. The effect of parenteral testosterone administration prior to hypospadias surgery: a prospective, randomized and controlled study. *J Pediatr Urol* 2015;11:143e6.
- [26] Shima H, Ikoma F, Yabumoto H, Mori M, Satoh Y, Terakawa T, et al. Gonadotropin and testosterone response in prepubertal boys with hypospadias. *J Urol* 1986;135(3):539–42.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação biométrica e morfológica do pênis, prepúcio e miocárdio de crianças portadoras de hipospádia antes e após estímulo hormonal.

Pesquisador: José Murillo Bastos Netto

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 33295514.4.0000.5147

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA - UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 983.247

Data da Relatoria: 19/03/2015

Apresentação do Projeto:

Apresentação do projeto esta clara e detalhada de forma objetiva. Descreve as bases científicas que justificam o estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Apresenta clareza e compatibilidade com a proposta de estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Identificação dos riscos e as possibilidades de desconfortos e benefícios esperados, estão adequadamente descritos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto está em configuração adequada e há apresentação de declaração de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa, assinada pelo responsável da instituição onde será realizada a pesquisa. Apresentou de forma adequada o termo de Consentimento Livre e

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N

Bairro: SAO PEDRO

CEP: 36.036-900

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2102-3788

Fax: (32)1102-3788

E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 983.247

Esclarecido. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, a emenda ao projeto está aprovada, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional N° 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: Dezembro 2015.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional N°001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO a emenda solicitando alteração do título "Avaliação biométrica e morfológica do pênis e prepúcio de crianças portadoras de hipospádia antes e após estímulo hormonal" para "Avaliação biométrica e morfológica do pênis, prepúcio e miocárdio de crianças portadoras de hipospádia antes e após estímulo hormonal", inclusão da pesquisadora Elisabeth Campos de Andrade, como membro da equipe, e a continuação a linha de pesquisa, que irá comparar outros hormônios e vias de administração usados no pré-operatório da correção de hipospádia, a fim de verificarem qual o mais eficiente. Constatar a ação da testosterona tópica, estradiol tópico e da hCG no crescimento do pênis, e comparar qual dos hormônios e via de aplicação oferece melhores resultados na neoformação vascular e sobre as fibras colágenas e elásticas, ao protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA/MG



Continuação do Parecer: 983.247

JUIZ DE FORA, 12 de Março de 2015

Assinado por:
Francis Ricardo dos Reis Justi
(Coordenador)

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788 **E-mail:** cep.propesq@ufjf.edu.br