

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM HIPOSPÁDIA EM
UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE JOÃO PESSOA/PARAÍBA**

AUTORES

Vanessa Marques da Silva – vanessa.brasil@gmail.com

Ana Cláudia Soares Penazzi – anaclaudia_ufpb@hotmail.com

JOÃO PESSOA

2012

RESUMO

A hipospádia constitui a mais frequente anomalia da genitália externa masculina, com uma incidência de 3 a 5 casos para cada 1.000 nascimentos. Clinicamente, caracteriza-se por um desenvolvimento incompleto da uretra com abertura anômala do meato uretral na face ventral do pênis. O objetivo do presente estudo é descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com hipospádia atendidos em um Hospital Universitário de João Pessoa/PB, durante o período de janeiro de 2010 a junho de 2012. Trata-se de um estudo quantitativo, retrospectivo, observacional, transversal e documental realizado através da análise de prontuário. Neste período, foram internados um total de 21 pacientes com hipospádia, e todos realizaram cirurgia. Do total de pacientes, 61,9% estavam realizando cirurgia primária de hipospádia e 38,1% estavam sendo submetidos a reoperação. Observamos uma maior prevalência de pacientes entre 0 a 4 anos (76,2%). Com relação ao tipo, 52,4% eram distal, 23,8% média e 23,8% proximal. Malformações associadas foram observadas em 19,1%. Complicações pós-operatórias tardias foram descritas em 52,4% dos casos, sendo a fístula uretrocutânea a mais comum. A maioria dos achados deste estudo está em concordância com a revisão de literatura, porém são necessários mais estudos clínicos-epidemiológicos de hipospádia em grandes centros de referência de cirurgia pediátrica.

PALAVRAS-CHAVE: hipospádia; malformações congênitas; epidemiologia.

ABSTRACT

The hypospadias is the most common abnormality of the male external genitalia, with an incidence of 3-5 cases per 1,000 births. Clinically, it is characterized by incomplete development of the urethra with anomalous opening from meatus on the ventral surface of the penis. The aim of this study is to describe the clinical and epidemiological profile of patients with hypospadias treated at a University Hospital in João Pessoa / PB during the period of January 2010 to June 2012. This is a quantitative study, retrospective, observational, cross-sectional and documentary done by analyzing medical records. In this period there were a total of 21 hospitalized patients with hypospadias, all of them made the surgery. Of all patients, 61.9% were performing primary hypospadias surgery and 38.1% were undergoing reoperation. We observed a higher prevalence of patients aged 0 to 4 years (76.2%). Regarding the type, 52.4% were distal, 23.8% medial and 23.8% proximal. Malformations were observed in 19.1%. Late postoperative complications were reported in 52.4% of cases, the fistula uretrocutânea was the most common. Most of the findings of this study are in agreement with the literature review, but more studies are needed in large referral centers for pediatric surgery.

KEYWORDS: hypospadias, congenital malformations; epidemiology.

INTRODUÇÃO

A hipospádia constitui a mais freqüente anomalia da genitália externa masculina, com uma incidência de 3 a 5 casos para 1.000 nascimentos (PAULOZZI, ERICKSON, JACKSON, 1997). Clinicamente, caracteriza-se por um desenvolvimento incompleto da uretra com abertura anômala do meato uretral na face ventral do pênis e não na extremidade da glândula, sendo que quanto mais proximal for a implantação da uretra, mais grave é considerada a hipospádia. Antecedentes familiares estão presentes em 12 a 20% dos casos. (SWEET, SCHROTT, KURLAND, 1974)

O desenvolvimento embrionário do sistema urinário apresenta íntima relação com o sistema reprodutor e a genitália externa. A diferenciação do tubérculo e das pregas genitais em direção ao aparelho reprodutor masculino ou feminino apenas se iniciam a partir da sexta semana de gestação. Essa diferenciação é determinada pela presença ou não de hormônio sexual masculino (MACEDO, SROUGI M, 1998). A formação fenotípica do sexo masculino é mediada principalmente por três hormônios: testosterona, 5 α -dihidrotestosterona e substância inibidora de Mueller (*Mueller inhibiting substance*). A testosterona estimula a diferenciação das estruturas derivadas do ducto de Wolf (epidídimo, vaso deferente e vesícula seminal), a 5 α -dihidrotestosterona atua na diferenciação do seio urogenital e a substância inibidora de Mueller induz a regressão do ducto de Mueller. A deficiência de testosterona no período entre a 9ª e a 13ª semana de gestação representa a base etiopatogênica da hipospádia, pois este período representa uma fase importante na morfogênese da uretra. Esta deficiência está relacionada a falhas no processo de fusão das lâminas uretrais na face ventral do tubérculo genital (BASKIN, EBBERS, 2006).

Não existe consenso sobre a etiologia da hipospádia, sendo a mesma considerada de causa multifatorial (HSIEH et al, 2007). Estão descritos diversos fatores que podem contribuir com o surgimento de hipospádia dentre eles, fatores genéticos, ambientais e principalmente endócrinos como a produção anormal de androgênios pelos testículos fetais, redução da sensibilidade dos receptores de estrogênios, entre outros. Os fatores ambientais podem estar contribuindo com um aumento na incidência de hipospádia devido a uma maior exposição da população a produtos que contém substâncias de ação estrogênica como por exemplo alimentos, inseticidas, fármacos, etc (MOROHOSHI et al, 2005).

O mesênquima que forma as estruturas que normalmente circundam a uretra (corpo esponjoso, fáschia de Buck, fáschia dárctica, pele e túnica albugínea ventral do corpo cavernoso) também apresentam falhas em seu desenvolvimento. Estas falhas são responsáveis pelo chordee, estrutura caracterizada por pele ou fáschia inelástica que diminui a face ventral peniana, levando a curvatura do pênis (BASKIN, HIMES, COLBORN, 2001). Em outros casos existe uma disgenesia e assimetria do corpo esponjoso, assim explicando a curvatura na ausência de chordee (WILLINGHAM, 2006).

Embora na maioria das vezes a hipospádia se apresente de forma isolada, é comum observar outras anomalias do trato urogenital associadas, como por exemplo alterações do descenso testicular (criptorquidia), malformações renais, hérnias inguinais, estenose do meato uretral, entre outras (MORENO-GARCIA, MIRANDA, 2002).

A classificação da hipospádia baseia-se na localização do meato uretral, podendo ser *anterior ou distal* em que o meato uretral apresenta-se na região glandular, coronal ou peniana anterior, corresponde a 70% dos casos; *média*, com o meato na região peniana média, respondendo por 10% dos casos e *posterior ou proximal* que corresponde a 20% dos casos e o meato pode se localizar nas regiões peniana posterior, penoscrotal, escrotal ou perineal. Considera-se forma grave de hipospádia quanto mais proximal for a exteriorização da uretra, por exemplo hipospádia perineal, e forma leve quanto mais distal (AKBIYIK, 2009).

A topografia ectópica do meato uretral implica num jato urinário não direcionável para frente, fazendo com que as crianças necessitam urinar sentadas, fato que pode acarretar graves consequências psicológicas (MIEUSSET, SOULIE, 2005). Além disso a hipospádia pode estar relacionada a dificuldade na vida reprodutiva, pois durante a atividade sexual o semên não é depositado de forma eficaz dentro da vagina, isso ocorre tanto pelo formato encurvado do pênis quanto pela ectopia da uretra (BUBANJ et al, 2004).

A conduta cirúrgica na hipospádia visa à correção estética e funcional da genitália masculina, tendo como principais objetivos: localizar o meato uretral no centro da glândula ou preferencialmente o mais distal possível, proporcionar uma micção sem esforço e sem abaulamento ventral da uretra, tornar o pênis retificado quando ereto e possibilitar uma atividade sexual adequada. A idade ideal para realização da correção cirúrgica é de oito a doze meses, ou passada essa fase,

entre os 4 a 5 anos de idade (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1996). Quando a criança apresenta um pênis muito pequeno, aconselha-se o uso de testosterona tópica ou via intramuscular no pré-operatório, o que permite o aumento do tamanho peniano, facilitando a cirurgia (GERMIYANOGLU, 2006).

A uretroplastia permite o reposicionamento do meato uretral para junto da extremidade do pênis através obtenção de um segmento tubular adjacente e em continuidade à uretra incompletamente formada. A técnica utilizada depende da localização do meato uretral, da presença ou não da curvatura peniana, do tamanho do pênis e da glândula e da quantidade e qualidade da pele do prepúcio. O prepúcio exuberante que cobre apenas a face dorsal da glândula deve ser corrigido para compensar a falha ventral e a presença de tecido fibroso na superfície ventral do pênis com conseqüente curvatura peniana ventral congênita representa outro aspecto funcional a ser corrigido (VERVERIDIS, DICKSON, GOUCH, 2005).

A cordectomia constitui o estágio inicial na cirurgia de hipospádia. Após uma circuncisão pouco abaixo do sulco coronal, a pele prepucial é mobilizada até a base do pênis, expondo os resquícios fibrosos responsáveis pela curvatura peniana durante a ereção. A uretroplastia baseia-se na obtenção de um segmento tubular adjacente e em continuidade à uretra incompletamente formada, de forma que o novo meato uretral seja levado para junto da extremidade do pênis (SMITH, 2001).

De uma forma geral, a uretroplastia fundamenta-se na escolha do tecido que constituirá o segmento terminal da uretra. Este tecido será transplantado para a superfície ventral do pênis na forma livre ou com um pedículo vascular. A forma como este transplantado será utilizado também distingue dois grupos principais. O tecido pode ser inteiramente tubularizado e apenas anastomosado com o meato uretral inicial, ou se utiliza a técnica de preservação da placa uretral, que funciona como uma calha ou assoalho da neo-uretra, ao qual o transplantado será anastomosado, funcionando como um teto. A pele prepucial e peniana é o tecido empregado na grande maioria das técnicas de correção de hipospádia, utilizando, principalmente, o capuchão prepucial ou excesso de pele da face dorsal do prepúcio, que, por questões estéticas, seria mesmo removido (MOKHLESS, 2007).

As complicações de cirurgias de hipospádias são comuns e incluem diversos aspectos relacionados principalmente à técnica cirúrgica empregada e incluem fístula uretral, megalouretra, infecção, hemorragia, hematoma, necrose prepucial,

persistência do encurtamento ventral do pênis, estenose uretral, deiscência da neo-uretra, retrações de enxertos, entre outros (BASKIN, EBBERS, 2006).

A justificativa para realização deste trabalho é a possibilidade de que seus resultados reforcem a atenção para a importância do diagnóstico e conduta precoces da hipospádia impedindo a ocorrência das graves consequências psicológicas dessa condição. O objetivo do presente estudo é descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com hipospádia atendidos no HULW, durante o período de Janeiro de 2010 a Junho de 2012. Mais especificamente, objetivamos avaliar a casuística dos pacientes com hipospádia atendidos no serviço de cirurgia pediátrica do HULW, no período de janeiro de 2010 à janeiro de 2012; classificar os tipos de hipospádia quanto ao local de abertura do meato uretral; avaliar os pacientes quanto as variáveis: idade de correção e ocorrência de complicações pós-operatórias e determinar a existência de outras malformações associadas e antecedentes familiares de hipospádia.

MATERIAL E MÉTODOS

A população a ser estudada será composta pelos pacientes com diagnóstico de hipospádia que foram atendidos no serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) no período de janeiro de 2010 a junho de 2012.

O estudo será realizado por meio da revisão de prontuários dos pacientes atendidos no serviço de Cirurgia Pediátrica do HULW. Os dados serão coletados a partir da análise documental dos prontuários.

O acesso aos prontuários dos pacientes será solicitado por meio de um documento endereçado ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HULW.

Os dados da pesquisa provenientes dos prontuários serão coletados por meio de um formulário padronizado elaborado pelos autores. O preenchimento do formulário será feito pelos próprios autores do trabalho.

Neste formulário padronizado, estão contidos os seguintes dados: nome do paciente; número do prontuário; idade; data da consulta/internação (dd/mm/aaaa); procedência; naturalidade; classificação do grau de hipospádia (distal, média ou proximal); existência de outras malformações associadas, caso haja alguma outra malformação esta deve ser descrita; história familiar de hipospádia, caso seja positiva, o grau de parentesco deve ser caracterizado: pai, irmão, avô, tio, primo, outro; realização de procedimento cirúrgico de correção da hipospádia e data do procedimento; tipo e número da sonda vesical utilizada, tempo de permanência com a sonda, ocorrência de complicações pré-operatórias, complicações intraoperatórias ou complicações pós-operatórias (imediatas ou tardias; necessidade de uso de antibiótico no pós-operatório e por quanto tempo, necessidade de realização de curativo no pós-operatório e por quanto tempo; necessidade de reoperação.

A análise estatística será descritiva, onde serão analisados, de forma quantitativa, os dados obtidos em programa estatístico específico (SPSS). Os resultados serão expostos em tabelas e/ou gráficos em planilhas Excel.

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, transversal e documental realizado através da análise de prontuário dos pacientes correspondentes à amostra. A abordagem metodológica escolhida será de natureza quantitativa.

RESULTADOS

No período considerado foram internados um total de 21 pacientes com hipospádia, em todos os casos foi realizado o procedimento cirúrgico para correção desta anomalia.

Analisando a faixa etária no momento da cirurgia observamos uma maior prevalência entre 0 a 4 anos (76,2%), seguido pela faixa de 5 a 9 anos (14,3%) e, por fim, com 10 anos ou mais (9,5%) (Gráfico 1). Do total de pacientes, 61,9% estavam realizando cirurgia primária de hipospádia no período considerado e 38,1% estavam sendo submetidos a reoperação devido a complicações ou falhas no procedimento primário prévio (Gráfico 2).

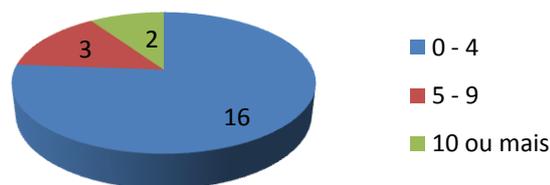


Gráfico 1: Idade na primeira cirurgia

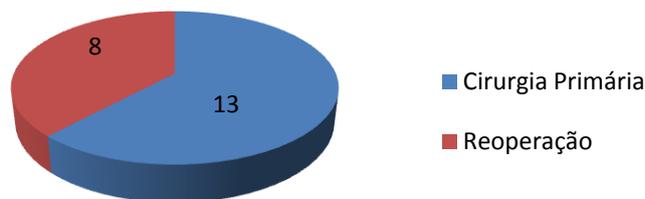


Gráfico 2: Cirurgia Primária e Reoperação

Em relação à classificação do tipo de hipospádia foi observada uma maioria do tipo distal (52,4%) e iguais prevalências dos tipos média e proximal (23,8% cada) (Gráfico 3). Dados sobre a história familiar de hipospádia não estavam presente nos prontuários analisados.

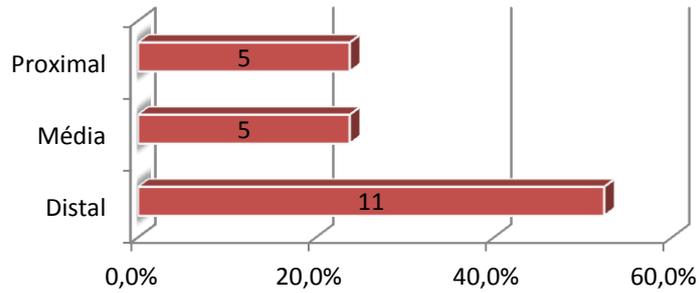


Gráfico 3: Classificação da hipospádia

Malformações associadas foram observadas em 19,1% dos pacientes, prevalecendo a ocorrência de genitália ambígua (50%), enquanto que 80,9% apresentavam hipospádia como única anomalia. (Gráfico 4).

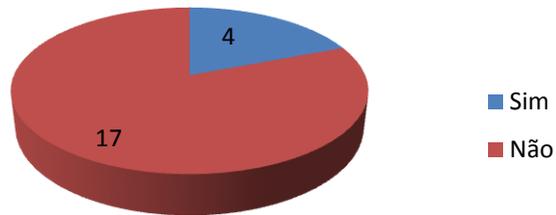


Gráfico 4: Malformações associadas

Em todos os casos foi utilizada sonda do tipo Nelaton sendo 71,5% número 06 e 28,5% número 08. O tempo de permanência com a sonda uretral variou entre 3 a 8 dias, segundo a divisão vista no gráfico 5.

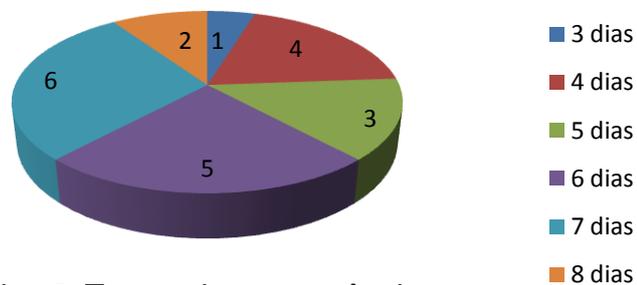


Gráfico 5: Tempo de permanência com a sonda uretral

Em relação ao procedimento cirúrgico, não foram observadas intercorrências pré-operatórias. Complicações peri-operatórias e pós-operatórias imediatas (consideradas aquelas observadas nas primeiras 24 horas) não foram descritas. Complicações pós-operatórias tardias (após 24 horas) foram descritas em 52,4% dos casos, sendo a fístula uretrocutânea a mais comum totalizando 63,6% das complicações tardias enquanto que as estenoses e obstruções representaram 36,4%. Complicações não foram vistas em 47,6% dos pacientes (Gráficos 6 e 7).

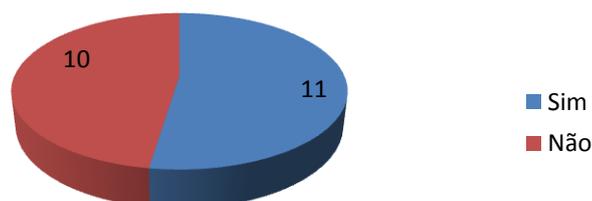


Gráfico 6: Complicações pós-operatórias tardias

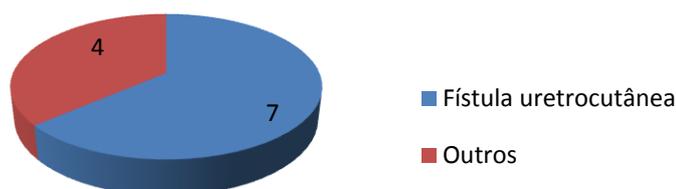


Gráfico 7: Fístula uretrocutânea e outras complicações

Todos os pacientes fizeram uso do curativo compressivo, sendo o tempo de permanência deste coincidente com o tempo de internação hospitalar, segundo descrito na tabela 1.

Tempo (dias)	Valor Relativo (%)
3 – 4	23,8
5 – 6	38,1
7 – 8	38,1

Tabela 1: Tempo de permanência com o curativo

Dos pacientes considerados na amostra 52,4% necessitaram de mais de um procedimento cirúrgico para correção da hipospádia. Enquanto que 47,6% realizaram apenas uma cirurgia no período considerado.

Em relação ao uso de antibiótico no pós-operatório, todos os pacientes fizeram uso de cefalosporina de primeira geração.

DISCUSSÃO

Hipospádia é a mais comum das anomalias do trato genital externo masculino, cuja incidência vem aumentando desde a década de 70. Ainda não existe um consenso sobre a idade certa para realização da correção cirúrgica. A idade ideal para a correção da hipospádia deve ser entre os seis e os 12 meses de vida, devendo estar corrigido por completo até os dois anos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1996). A média de idade no presente estudo foi de (ver media), tendo a maior parte dos pacientes realizado a cirurgia primária no período entre 0 a 4 anos de idade (76,2%) e uma minoria entre 5 a 9 anos (14,3%) ou com 10 anos ou mais (9,5%) (Gráfico 1). A correção cirúrgica precoce pode ser considerada mais benéfica para o paciente, uma vez que determina menos implicações físicas e principalmente psicológicas na vida da criança, uma vez que quanto maior a idade maior a sua percepção da doença (MIEUSSET, SOULIE, 2005). O predomínio de crianças pré-escolares poderia ser explicado pelo fato desta anomalia ser facilmente identificada no exame físico da sala de parto e as mães serem orientadas a buscar rapidamente assistência médica, impedindo que haja implicações mais graves na vida futura da criança. O achado de crianças mais velhas (com 10 anos ou mais), poderia traduzir uma deficiência na atenção primária em saúde ou na falta de serviços disponíveis em outras regiões do estado. Pode-se considerar a criação de centros especializados em tratamento infantil com suporte adequado para realização da cirurgia de correção de hipospádia e seguimento desses pacientes um modo de diminuir essa casuística.

A hipospádia do tipo distal é considerada a mais comum, estando sua incidência por volta dos 70%, a média por volta dos 10% e a proximal com 20% (RITCHEY, RIBBECK, 2003). No nosso estudo, 52,4% dos pacientes apresentavam hipospádia distal, enquanto que as tipos média e proximal representaram 23,8%

cada (Gráfico 2). Uma maior taxa de apresentação de hipospádia do tipo média no presente estudo quando comparado com a referência bibliográfica utilizada, pode estar associado ao fato do HULW ser um centro de referência regional que recebe os casos mais graves das diversas patologias. Além disso, esse achado também pode indicar a necessidade de mais estudos para caracterização epidemiológica da população nas diversas regiões.

A história familiar de hipospádia não estava presente em nenhum dos prontuários analisados, porém entre os pacientes estudados, foram identificados dois irmãos gêmeos monozigóticos ambos apresentando hipospádia. A ausência de dados sobre a história familiar no prontuário médico do paciente dificulta a realização de estudos para caracterização genética desta doença. (6)

No presente estudo 19,1% dos pacientes apresentavam outras anomalias congênitas (Gráfico 3), sendo duas crianças com genitália ambígua com cariótipo XY e outras duas com uma síndrome clinicamente semelhante caracterizada por distúrbio mental, alteração no pavilhão auricular, criptorquidia, sindactilia do 5º metacarpo, além de hipospádia. Segundo a literatura, a hipospádia geralmente apresenta-se como uma doença isolada, entretanto, em algumas situações, ela pode associar-se a outras anomalias congênitas, principalmente à criptorquidia e a estados intersexuais. Nesses casos, muitas vezes é necessário afastar a possibilidade de uma anomalia de diferenciação sexual antes de se estabelecer o sexo da criança (MORENO-GARCIA, MIRANDA, 2002).

Cirurgia de hipospádia é um desafio, tanto pela grande variedade de apresentação clínica e extensão de malformações, bem como pelas características dos tecidos comprometidos. Isso faz com que a conduta para cada caso de hipospádia seja individualizada, estando disponível uma grande variedade de técnicas cirúrgicas. Dessa forma, a ocorrência de complicações está diretamente relacionada com o grau de hipospádia, outras anomalias congênitas existentes, com a qualidade dos tecidos disponíveis para construção da neouretra e técnica operatória escolhida (MACEDO, SROUGI M, 1998). A alta taxa de complicações encontrada no nosso estudo (52,4%) poderia estar relacionada com a grande quantidade de hipospádia média (23,8%) e proximal (23,8%) e com o elevado número de reoperações que foram feitas (38,1%), visto que uma cirurgia prévia modifica a arquitetura local e principalmente a vascularização tecidual. Também deve-se ressaltar que no HULW, por se tratar de um hospital escola, as cirurgias

ocorrem com a participação de médicos residentes que possuem uma menor curva de aprendizado. Além disso, o instrumental cirúrgico utilizado nesta instituição muitas vezes não é adequado, pois em casos de hipospádia é necessário material cirúrgico bastante delicado e em bom estado de conservação e estes nem sempre são disponibilizados. Inclusive alguns cirurgiões utilizam instrumentos pessoais a fim de prover melhor técnica cirúrgica.

A fístula uretrocutânea é considerada uma das complicações mais comuns no pós-operatório, estando relacionada a ocorrência de um meato estreitado. No nosso estudo foi a mais comumente encontrada (63,6%), seguida pela estenose uretral que correspondeu a 37,4% das complicações. Esses achados estão de acordo com o descrito pela literatura, que cita também a obstrução como outra comum complicação (VERVERIDIS, DICKSON, GOUCH, 2005).

Em relação aos cuidados pós-operatórios gerais, tais como o uso de curativos, métodos de drenagem urinário e uso de antibiótico, ainda não existe um consenso na literatura. A maioria dos aspectos técnicos da cirurgia de hipospádia ainda é controversa (WILCOX, SNODGRASS, 2006). No presente estudo, todos os pacientes fizeram uso de antibiótico após o procedimento cirúrgico, sendo usada uma cefalosporina de primeira geração inicialmente por via intravenosa e posteriormente complementando o esquema por via oral.

A drenagem transuretral também foi realizada em todos os pacientes, sendo utilizada sonda tipo Nelaton numeração 06 e 08 em 71,6% e 28,5% dos pacientes respectivamente. O tempo de permanência com a sonda variou de 3 a 8 dias. O menor período de uso da sonda pode estar associado ao fato de que a própria criança, inadvertidamente, pode retirar a sonda antes da avaliação do cirurgião. Uma vez sem a sonda e com resultado operatório adequado, não há indicação de se reintroduzir a sonda. No presente estudo, este fato ocorreu com uma criança, que passou apenas três dias com a sonda. Não está disponível no HULW as sondas de silicone específicas para hipospádia, que são as mais adequadas para esses pacientes. O seu uso, além de mais benéfico para o paciente, poderia implicar em menos complicações relacionadas ao uso da sonda (KAJBAZADEH et al, 2007).

O curativo oclusivo e compressivo foi utilizado em todos os pacientes, o qual foi utilizado durante toda a internação, sendo trocado sucessivas vezes. O curativo mais adequado para os casos de hipospádia (curativo de poliuretano transparente) também não está disponível na instituição em questão.

CONCLUSÃO

A maioria dos achados deste estudo está em concordância com a revisão de literatura estudada. Porém, asseguramos que são necessários mais estudos clínicos-epidemiológicos de hipospádia em grandes centros de referência de cirurgia pediátrica.

Observamos que muitos dados relacionados aos procedimentos pós-operatórios ainda são controversos e não existe consenso na literatura, fazendo com que haja grande diversidade de condutas entre as diferentes regiões.

Por fim, ressaltamos que para melhorar os resultados operatórios e diminuir as taxas de complicações é mister que as instituições disponibilizem material adequado para prover melhor cuidado aos pacientes antes, durante e após a cirurgia.

REFERÊNCIAS

1. AKBIYIK F, TIRYAKI T, SENEL E, MAMBET E, LIVANELIOGLU Z, ATAYURT H. Clinical experience in hypospadias: results of tubularized incised plate in 496 patients. *Urology*, 73(6):1255-7, 2009.
2. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, SECTION ON UROLOGY. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference risk, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. *Pediatrics*, 97:590-4, 1996.
3. BASKIN LS, EBBERS MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J of Pediatric Surg*, 41: 463-72, 2006.
4. BASKIN LS, HIMES K, COLBORN T. Hypospadias and endocrino disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect*, 109: 1175-83, 2001.
5. BUBANJ TB, PEROVIC SV, MILIVIC RM, JOVICIC SB, MARJANOVIC ZO, DJORDJEVIC MM. Sexual behavior and sexual functional of adults afters hypospadias surgery: a comparative study. *J Urol*, 171(5):1876-9, 2004.
6. GERMIYANOGLU C, NUHOGLU N, AYYILDIZ A, AKGUL KT. Investigation of factorsa effecting results of distal hypospadias repair: comparison of two techniques. *Pediatr Urol*, 68:182-5, 2006.
7. HSIEH MH, GRANTHAM EC, BENCHUN L, MACAPAGAL R, WILLINGHAM E, BASKIN LS. In Utero Exposure to Benzophenone-2 causes hypospadias through an estrogen receptor dependent mechanism. *J Urol*, 178: 1637-42, 2007.
8. KAJBAZADEH AM, ARSHADI H, PAYABVASH S, SALMASI AH, NAJJARAN V, SAHEBPOR ARA. Proximal hypospadias with severe chordee, Single stage repair using corporeal tunica vaginalis free graft. *J. Urol*, 178: 1036-42, 2007.
9. MACEDO AJR, SROUGI M. Hipospádias – Artigo de revisão. *Rev Assoc Med Bras*, 44: 2, 1998.
10. MIEUSSET R, SOULIE M. Hypospadias: psychosocial, sexual, and reproductive consequences in adult life. *J Androl*, 26(2):163-8, 2005.
11. MOKHLESS I, KADER MA, FAHMY N, YOUSSEF M. The multistage use of buccal mucosa graft for complex hypospadias. Histological changes. *J. Urol*, 177: 1496-00, 2007.
12. MORENO-GARCIA M, MIRANDA EB. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias. *J Urol*, 168: 2170-215, 2002.

13. MOROHOSHI K, YAMAMOTO H, SHIRAISHI F, KODA T, MORITA M. Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assay. *Toxicology in Vitro*,19: 457-59, 2005.
14. PAULOZZI LJ, ERICKSON JD, JACKSON RJ. Hypospadias trends in two U.S. surveillance systems. *Pediatrics*, 100 (5): 831-4, 1997.
15. RITCHEY ML, RIBBECK M. Successful use of tunica vaginalis graft for treatment of severe penile chordee in children. *J Urol*, 170:1593-97, 2003.
16. SMITH DP. A comprehensive analysis of a tubularized incised plate hypospadias repair. *Pediatr Urol*, 57:778-82, 2001.
17. SWEET RA, SCHROTT HG, KURLAND R. Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota 1940-1970, and a case control comparison of possible etiologic factors. *Mayo Clin Proc*,49: 52-8, 1974.
18. VERVERIDIS M, DICKSON AP, GOUCH CS. An objective for the results of hypospadias surgery. *BJU Int*, 96:135-9, 2005.
19. WILCOX D, SNODGRASS WT. Long-term outcome following hypospadias repair. *World J Urol*, 24:240-3, 2006.
20. WILLINGHAM E, AGRAS K, VILELA M, BASKIN L. Loratadine exerts Estrogen-Like effects and disrupts penile development in the mouse. *J.Urol*, 175: 723-26, 2006.