



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Tatiana Silva Costa Gregory Benzi

**Estágio inguinoescrotal da migração testicular: análise em 217 fetos
humanos**

Rio de Janeiro

2020

Tatiana Silva Costa Gregory Benzi

Estágio inguinoescrotal da migração testicular: análise em 217 fetos humanos

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Sistema Urogenital.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Alves Favorito

Coorientadores: Prof. Dr. Francisco José Barcellos Sampaio

Prof.^a Dra. Carla Braga Mano Gallo

Rio de janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

B479 Benzi, Tatiana Silva Costa Gregory.

Estágio inguinoescrotal da migração testicular: análise em 217 fetos humanos /
Tatiana Silva Costa Gregory Benzi – 2020.
79 f.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Alves Favorito

Coorientadores: Prof. Dr. Francisco José Barcellos Sampaio

Prof.^a Dra. Carla Braga Mano Gallo

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de
Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas.

1. Criptorquidismo – Embriologia – Teses. 2. Desenvolvimento embrionário e fetal
– Fisiologia. 3. Testículos – Anatomia & histologia – Teses. I. Favorito, Luciano Alves.
II. Sampaio, Francisco José Barcellos. III. Gallo, Carla Braga Mano. IV. Universidade
do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. V. Título.

CDU 611.631

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta
dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Tatiana Silva Costa Gregory Benzi

Estágio inguinoescrotal da migração testicular: análise em 217 fetos humanos

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Sistema Urogenital.

Aprovada em 21 de outubro 2020

Orientador: Prof. Dr. Luciano Alves Favorito
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientadora: Prof.^a Dra. Carla Braga Mano Gallo
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. João Luiz Pippi Salle
University of Toronto

Prof. Dr. Luís Braga
McMaster University

Prof. Dr. Francisco José Barcellos Sampaio (Coorientador)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Rio de Janeiro

2020

RESUMO

BENZI, Tatiana Silva Costa Gregory. **Estágio inguinoescrotal da migração testicular: análise em 217 fetos humanos.** 2020. 79 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

O estudo do trajeto do testículo no período fetal pode ser uma ferramenta importante para a compreensão da criptorquidia, pois esta é uma das principais causas do câncer testicular e da infertilidade na idade adulta. Também considerada a alteração congênita em indivíduos masculinos mais frequente no atendimento ambulatorial. O objetivo deste estudo é avaliar a passagem dos testículos pelo canal inguinal em fetos humanos. Foi analisada a posição de 434 testículos em 217 fetos humanos com idade entre 10 e 35 semanas pós-concepção (SPC). Realizamos as medidas dos seguintes parâmetros: idade (SPC), peso (g), comprimento total (CT) (cm), comprimento vértice-cóccix (CVC) (cm) e comprimento dos pés (mm). Para fazer essas medições, utilizamos paquímetro digital, fita métrica e balança digital. Os fetos apresentaram pesos entre 14g e 2860g e CT variando de 8cm a 48cm. Este estudo classificou a posição testicular como: abdominal, inguinal e escrotal. Categorizou como abdominal todos os testículos observados na cavidade abdominal até o anel interno; como inguinal, todos os testículos observados entre o anel interno e o anel externo; e como escrotal, todos os testículos encontrados logo abaixo do anel externo até o escroto. A análise de regressão linear (RL) pelo método de Pearson mostrou que há uma correlação significativa quando comparada a idade do feto com o seu peso, CT e CVC, tanto no período total analisado (entre a 10^a e a 35^a SPC) quanto no período em que foram encontrados os testículos no canal inguinal (entre a 17^a e a 29^a SPC). Observou que todos os testículos foram classificados como abdominal até a 16^a SPC, e que, após a 30^a SPC, todos foram classificados como escrotal. Todos os testículos classificados como inguinal (48 testículos), foram observados em 29 fetos que representaram apenas 13,36% da amostra, evidenciando que o estágio inguinoescrotal da descida testicular é um processo rápido e que ocorreu com mais intensidade entre a 20^a e a 26^a SPC.

Palavras-chave: Criptorquidia. Testículos. Fetos. Migração testicular.

ABSTRACT

BENZI, Tatiana Silva Costa Gregory. *Inguinoscrotal Stage in Testicular Descent: analysis in 217 human fetuses*. 2020. 79 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Studying the path of the testis in the fetal period can be an important tool for understanding cryptorchidism, as this is one of the main causes of testicular cancer and infertility in adulthood. Also considered the congenital alteration in male individuals more frequent in outpatient care. Evaluate the passage of testes through the inguinal canal in human fetuses. Analyzes the position of 434 testes in 217 human fetuses aged 10 to 35 weeks post-conception (WPC). Measure the following parameters: age (WPC), weight (g), total length (TL) (cm), vertex-coccyx length (CRL) (cm) e feet length (mm). For these measures, used a digital caliper, measuring tape and digital scale. The fetuses had weight ranging from 14g to 2860g and TL ranging from 8cm to 48cm. This study classified the testicular position as: abdominal, inguinal and scrotal. Categorized as abdominal all testes observed in the abdominal cavity up to the inner ring; as inguinal, all the testes observed between the inner ring and the outer ring; as scrotal, all testes found just below the outer ring up to the scrotum. The analysis of linear regression (RL) by the Pearson method showed that there is a significant correlation when comparing the age of the fetus with its weight, TL and CRL, both in the total period analyzed (between 10th and 35th WPC) and in the period where testes were found in the inguinal canal (between 17th and 29th WPC). Observed that all testes were classified as abdominal until the 16th WPC and that after the 30th WPC all were classified as scrotal. All testicles classified as inguinal (48 testicles), were observed in 29 fetuses that represented only 13.36% of the sample, showing that the inguinoscrotal stage of testicular descent is a fast process and that it occurred more intensely between the 20th and the 26th WPC.

Keywords: Cryptorchidism. Testicles. Fetuses. Testicular migration.

SUMÁRIO

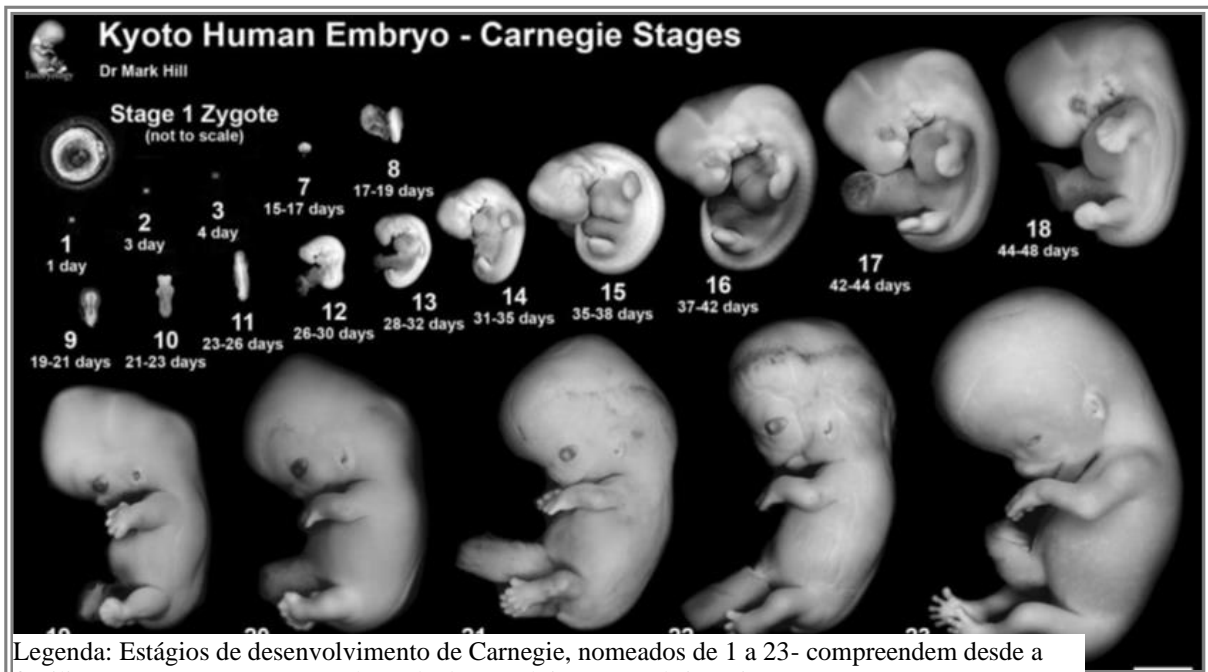
	INTRODUÇÃO	06
1	JUSTIFICATIVA	35
2	OBJETIVO	36
3	MATERIAL E MÉTODOS	37
4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
5	RESULTADOS	46
6	DISCUSSÃO	52
	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	55
	ANEXO A - Submissão no sistema Plataforma Brasil e aprovação pelo comitê de ética.....	63
	ANEXO B - Solicitação de doação de fetos.....	64
	ANEXO C - Dados dos fetos da 10 ^a até 14 ^a SPC.....	65
	ANEXO D - Dados dos fetos da 15 ^a e 16 ^a SPC.....	66
	ANEXO E - Dados dos fetos da 17 ^a até 19 ^a SPC.....	67
	ANEXO F - Dados dos fetos da 20 ^a até 22 ^a SPC.....	68
	ANEXO G - Dados dos fetos da 23 ^a até 27 ^a SPC.....	69
	ANEXO H - Dados dos fetos da 28 ^a até 35 ^a SPC.....	70
	ANEXO I - Artigo publicado no Journal of Pediatric Urology.....	71
	ANEXO J - Apresentação oral no SPU 68th Annual Meeting.....	78
	ANEXO K - Certificado da apresentação em poster no 39 ^o Congresso Brasileiro de Pediatria.....	79

INTRODUÇÃO

Embriologia

Na linha do tempo do desenvolvimento humano, nos referimos a semanas, estágios e tempo. Semanas gestacionais são contabilizadas a partir do primeiro dia do último período menstrual, sendo considerado período embrionário as semanas de 1 a 8; período fetal as semanas de 9 a 37; e período neonatal o primeiro mês após o nascimento (4 semanas). Os estágios são divididos de 1 a 23 e denominados *estágios de desenvolvimento Carnegie* (Figura 1). Eles abrangem o desenvolvimento desde a fertilização até 8 semanas completas, que marcam o fim do período embrionário quando 90% das mais de 4.500 estruturas nomeadas do corpo adulto apareceram. E o tempo passa a ser contabilizado em dias, a partir da fertilização, o que se caracteriza como semana pós-concepção, não como idade clínica ou gestacional (HILL, 2018).

Figura 1 - Estágios de Carnegie



Legenda: Estágios de desenvolvimento de Carnegie, nomeados de 1 a 23- compreendem desde a fertilização até 8 semanas completas de desenvolvimento embrionário.

Fonte: Hill, 2018.

Streeter, em 1920, mediu o maior pé de fetos humanos e usou a média de tamanho para determinar a idade gestacional. Esse padrão de medição é o mais utilizado até hoje (HERN, 1984).

Sampaio e Aragão (1990) estudaram 240 rins de fetos masculinos e femininos por meio do método alométrico, com o objetivo de avaliar o crescimento renal fetal e fornecer equações e curvas de crescimento do comprimento do rim em relação à idade gestacional. Eles concluíram que as equações e curvas de crescimento do comprimento renal podem ser usadas como um meio inicial de detecção do desenvolvimento renal fetal anormal e como um índice auxiliar para a determinação da idade gestacional.

Mercer *et al.* (1987) compararam as medidas dos pés em exames ultrassonográficos pré-natais com as medidas pós-parto. O comprimento médio do pé de ambos os grupos seguiu de perto a curva preditiva de Streeter para comprimento do pé *versus* idade gestacional. Eles concluíram, então, que a medição do comprimento do pé fetal é um estimador confiável da idade gestacional entre 12 e 40 semanas em gestações normais, bem como nas gestações múltiplas, complicadas por diabetes e que apresentam anencefalia e displasia de membros curtos.

O conhecimento da embriologia básica e a compreensão do desenvolvimento normal do sistema urinário e genital humano masculino e feminino é de grande importância e estabelece as bases para a compreensão de malformações congênitas e desenvolvimento anormal que acometem esses sistemas (SHEN *et al.*, 2018; FAVORITO; SAMPAIO, 2014a).

É sabido que, em embriologia, o desenvolvimento do sistema urogenital é um processo muito complexo, que envolve interações coordenadas entre as vias moleculares e hormonais em uma ordem rigorosamente preestabelecida (PASK, 2016).

Anormalidades congênitas do trato urogenital humano são relativamente comuns, com implicações clínicas que vão desde o espectro sem consequências clínicas até aquelas com consequências ameaçadoras à vida, que requerem intervenção médica ou reconstrução cirúrgica (SHEN *et al.*, 2018).

Quando falamos em Heródoto, o pai da história, homem do século IV a.C., temos o conhecimento de que as crianças que nasciam sem os testículos dentro do escroto eram guardadas, educadas e preparadas para, na Pérsia antiga, serem os eunucos chefes, com muitas regalias em relação aos que eram castrados. Na Renascença, a criptorquia aparecia como um problema para os pintores e escultores dos nus santificados e pagãos. Michelangelo perdeu o principal modelo da obra David por causa da criptorquia; e Mascácio examinava a genitália de todos antes de começar a pintá-los. A exemplo dos eunucos, os portadores de testículos

extraescrotais eram, nessas épocas variadas, considerados estéreis, homossexuais ou possuidores de distúrbios de "humores". Cientificamente, o testículo retido só é considerado em 1820, quando Rosenmeckel realiza a primeira orquiopexia (SOBRINHO, 2004).

Desenvolvimento do sistema urinário e genital

O sistema urinário se desenvolve a partir do mesoderma intermediário. Durante a vida uterina, os rins atingem sua posição definitiva, na região lombar, entre a 6ª e 10ª semana pós-concepção. O ureter se origina em torno do 28º dia pós-concepção, desenvolvendo sua camada muscular após a passagem da urina por sua estrutura, que ocorre em torno da 12ª semana pós-concepção. A cloaca primitiva é dividida, dando origem à próstata, à uretra e à bexiga. (FAVORITO; SAMPAIO, 2014a).

O desenvolvimento do sistema genital levará à diferenciação sexual, que é o resultado de vários processos que fazem com que o embrião adquira características masculinas ou femininas tanto no trato genital como na genitália externa. A genitália interna e externa seguirá a masculinização na presença de hormônios testiculares específicos masculinos, ou a feminilização, na ausência desses hormônios. O sexo genético, determinado pela constituição cromossômica, fará com que a gônada primitiva se diferencie em testículo ou ovário (REY *et al.*, 2016). O testículo fetal será o secretor do hormônio testosterona, que guiará a diferenciação dos órgãos sexuais internos e externos. Já o ovário fetal permanece inativo em relação a hormônios por um longo tempo (VIRTANEN; TOPPARI, 2014).

O sistema reprodutor masculino é formado por estruturas internas: testículos, epidídimo, ducto deferente, próstata e estruturas externas: escroto e pênis. Essas estruturas são bem vascularizadas, com muitas glândulas e dutos para promover a formação, armazenamento e ejaculação de espermatozoides para fertilização e para produzir andrógenos importantes para o desenvolvimento masculino (GURUNG *et al.*, 2020).

O desenvolvimento sexual é uma característica particularmente relacionada ao genoma. A gônada em desenvolvimento abriga as células germinativas, sendo o único legado transmitido às gerações subsequentes (PASK, 2016). Observamos que o sexo do embrião é determinado no processo de fecundação, no qual a primeira manifestação das gônadas ocorre no embrião de quatro semanas, sob a forma de cristas gonadais (LANGMAN, 1970).

Distúrbios do desenvolvimento sexual ocorrem quando surgem falhas na diferenciação gonadal ou na secreção e ação hormonal (VIRTANEN; TOPPARI, 2014). Esses distúrbios estão entre as anomalias congênitas mais comuns em humanos (LEE *et al.*, 2012).

Na 4ª semana pós-concepção, os sulcos gonadais, precursores tanto do sistema urinário como do sistema genital e córtex adrenal, se desenvolvem na parte frontal do mesonefro. Este, por sua vez, dá origem a componentes do trato reprodutivo interno e do sistema urinário: o ducto de Wolff e o ducto de Müller. Durante a diferenciação sexual normal, os ductos de Müller são mantidos nas mulheres e os ductos de Wolff regridem. Nos homens, os ductos de Wolff permanecem e os ductos de Müller regridem (REY *et al.*, 2016).

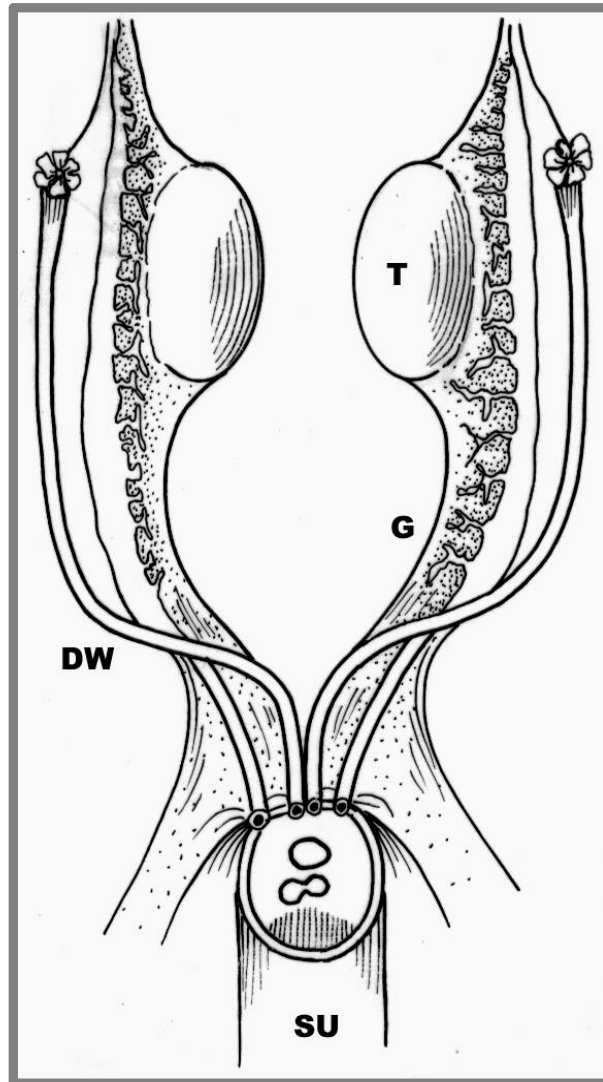
Na 5ª semana pós-concepção, o fator de diferenciação testicular, o gene SRY, leva à diferenciação entre células da crista genital e células de Sertoli. Por volta das 6ª e 7ª semanas ocorre o início da diferenciação sexual, com a agregação das células de Sertoli ao redor das células germinativas para a formação de cordões testiculares (VIRTANEN *et al.*, 2007; FAVORITO; SAMPAIO, 2014a).

Antes da 6ª semana não existem células germinativas nas cristas gonadais. Até a 6ª semana do desenvolvimento embrionário, é impossível distinguir a gônada de um e de outro sexo. Por isso esse período é denominado de fase indiferenciada. As gônadas adquirem características masculinas ou femininas após a 7ª semana de desenvolvimento (LANGMAN, 1970).

Na 8ª semana pós-concepção, as células de Sertoli secretarão os hormônios inibidores que atuarão no ducto de Müller (futuros órgãos reprodutores femininos), levando à sua regressão nos embriões masculinos (FAVORITO; SAMPAIO, 2014a). Nesse mesmo período ocorre a formação do ligamento gonadal caudal, que dará origem ao gubernáculo testicular (FAVORITO; SAMPAIO, 2014a). Os testículos se desenvolverão na porção medial do mesonefro e se unirão à área do futuro canal inguinal por uma coluna do mesênquima denominada gubernáculo testicular (Figura 2).

Na 9ª semana, as células de Leydig produzem testosterona, que estimula a transformação do ducto de Wolff no trato genital masculino e a masculinização da genitália externa. Entre a 15ª e a 25ª semana, o núcleo do nervo genitofemoral possivelmente é masculinizado por meio da liberação de testosterona e hormônio insulina-like 3 (INSL-3) (VIRTANEN *et al.*, 2007; FAVORITO; SAMPAIO, 2014a).

Figura 2 — Desenvolvimento dos testículos



Legenda: Esquema mostrando o testículo ligado ao gubernáculo (coluna de mesênquima) e conectando ao futuro canal inguinal.
 T = Testículo; G = Gubernáculo;
 DW = Ducto de Wolff;
 SU = Seio Urogenital.

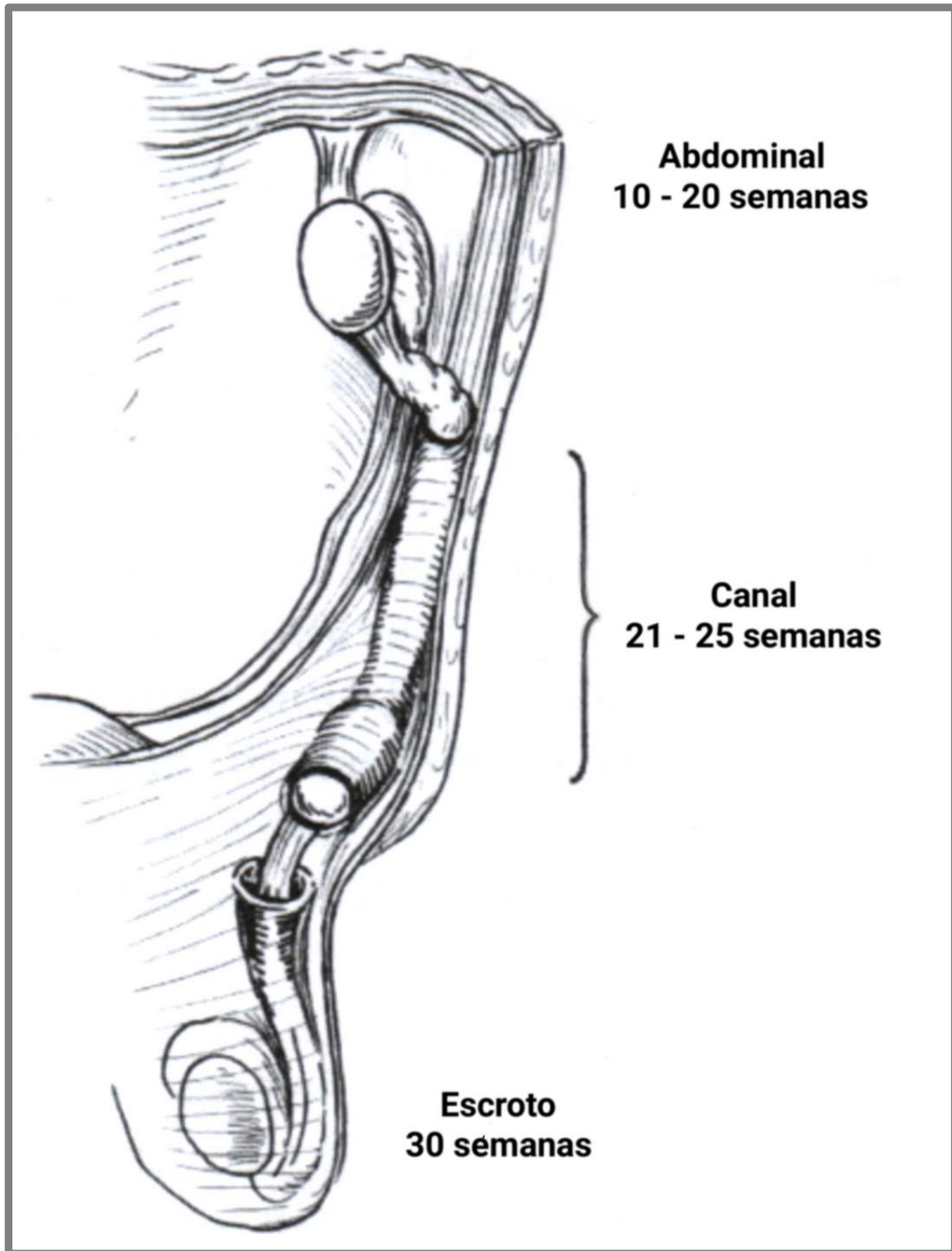
Fonte: Favorito; Sampaio, 2014 a.

Migração testicular

Inicialmente, no terceiro mês de gestação, o testículo está situado na cavidade abdominal em posição retroperitoneal. No segundo trimestre gestacional inicia-se a descida do testículo e do epidídimo do abdome para o escroto, tal descida deve ser completada até a 30ª SPC (FAVORITO; SAMPAIO, 1998; FAVORITO; SAMPAIO, 2014a).

A migração testicular é um processo que ocorre durante o desenvolvimento embrionário. Nesse desenvolvimento, o testículo se desloca da cavidade abdominal e passa pelo canal inguinal até chegar ao escroto. Essa migração testicular ocorre em duas fases: o estágio abdominal, no qual a migração testicular do abdome para o anel inguinal interno começa por volta da 8ª SPC e dura até a 15ª SPC; e o estágio inguinoescrotal, no qual a passagem dos testículos pelo canal inguinal até sua chegada definitiva ao escroto se inicia por volta da 20ª SPC e se estende até a 30ª SPC (HUSMANN, 2009; HEYNS; HUTSON, 1995) (Figura 3).

Figura 3 — Migração testicular



Legenda: Esquema mostrando a cronologia da migração testicular. Fetos com idade gestacional entre 10 e 20 SPC apresentam a maioria dos testículos situados no abdome; fetos com idade entre 21 e 25 SPC apresentam a maioria dos testículos situados no canal inguinal; e todos os fetos com mais de 30 SPC apresentam os testículos na bolsa escrotal.

Fonte: Sampaio; Favorito, 1998.

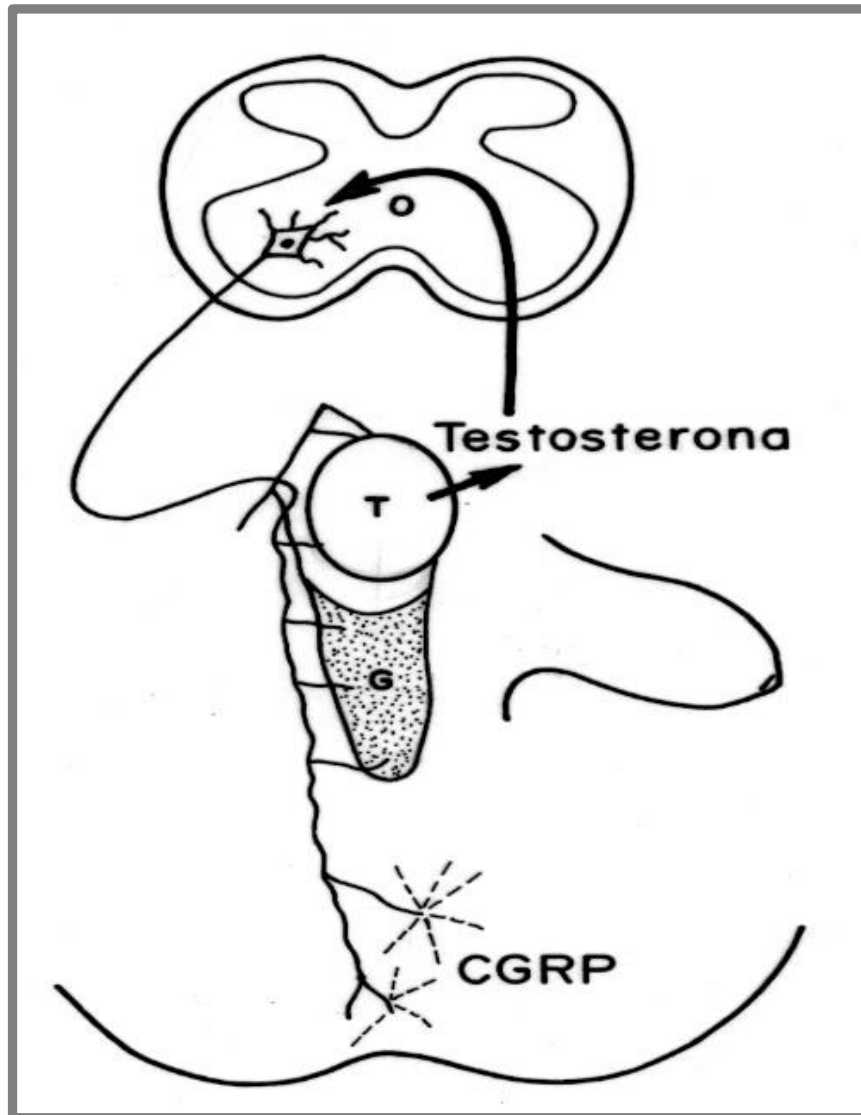
Segundo Nistal *et al.* (2015), a migração testicular pelo canal inguinal é um processo rápido, que ocorre entre três e quatro semanas. Em fetos cujo desenvolvimento ocorre normalmente, o processo teria início em torno da 20^a semana pós-concepção e fim, no máximo, na 25^a semana. Esse período, porém, varia de acordo com diferentes autores (HEYNS, 1987; FAVORITO; SAMPAIO, 1998; MAU; LEONARD, 2017).

A migração testicular se dá por ação de vários fatores, entre eles: alterações anatômicas; fatores hormonais; desenvolvimento do gubernáculo (FAVORITO *et al.*, 2014; HEYNS, 1987); aumento da pressão intra-abdominal (FREY; RAJFER, 1984; ATTAH; HUTSON, 1993); desenvolvimento de estruturas para-testiculares, como epidídimo; vasos espermáticos e ductos deferentes (HUGHES; ACERINI, 2008); estímulo originário do nervo genitofemoral (CLARNETTE; HUTSON, 1996); e estímulos hormonais originários de gonadotrofina placentária e da produção de testosterona produzida pelos testículos fetais (NATION *et al.*, 2009a; HADZISELIMOVIC, 2017). Há sinais claros do papel ativo do gubernáculo (HEYNS, 1987).

No período da migração testicular, o gubernáculo fetal humano sofre uma remodelação e um alargamento, facilitando a passagem dos testículos pelo canal inguinal (COSTA *et al.*, 2002; BARTECZKO; JACOB, 2000).

Durante o desenvolvimento embrionário ocorre a produção de testosterona pelos testículos, que age diretamente no núcleo do nervo genitofemoral. Isso leva à estimulação do nervo genitofemoral e à liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que, por sua vez estimula o desenvolvimento do gubernáculo e aumenta sua contração, auxiliando na migração do testículo até o escroto (Figura 4). Essa é uma das teorias que tenta explicar a migração testicular. Além disso, o local de inserção do gubernáculo interfere na descida do testículo, podendo levar a uma ectopia testicular (FAVORITO; SAMPAIO, 1998).

Figura 4 — Ação do nervo genitofemoral



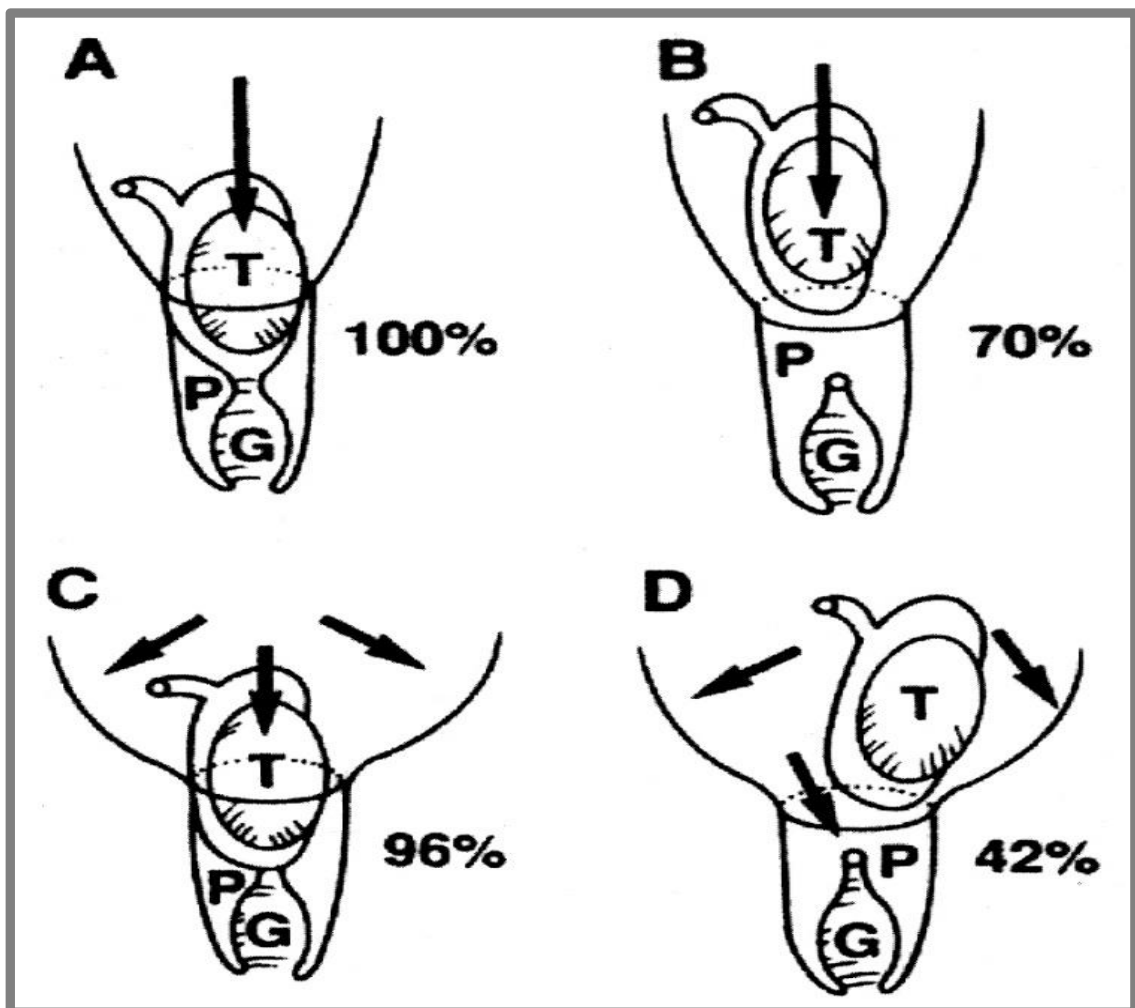
Legenda: Ativação do nervo genitofemoral pela testosterona e liberação do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) agindo no gubernáculo.

T: Testículo; G: Gubernáculo.

Fonte: Clarnette; Hutson, 1996.

A teoria do aumento da pressão intra-abdominal é explicada pelo aumento de substâncias na cavidade abdominal, como o mecônio, e pelo crescimento de órgãos, como o fígado e o baço, que empurram os testículos para o canal inguinal. Attah e Hutson (1993) mostraram, por meio de uma experiência feita com ratos, como o aumento da pressão intra-abdominal atua na descida testicular (Figura 5). Após avaliarem os resultados, os autores observaram que o aumento da pressão seria um fator adjuvante na migração testicular (FAVORITO; SAMPAIO, 1998).

Figura 5 — Ação da pressão intra-abdominal



Legenda: Estudos em ratos. (A) Todos os ratos com a porção proximal e a parede abdominal íntegras tiveram a migração testicular completada; (B) nos casos em que a porção proximal do gubernáculo foi seccionada, 70% dos testículos completaram sua migração; (C) nos casos em que a musculatura da parede abdominal foi seccionada, 96% dos testículos completaram sua migração; (D) nos casos em que tanto a parede abdominal quanto a porção proximal do gubernáculo foram seccionados, apenas 42% dos testículos completaram a migração. T: Testículos; P: Processo Vaginal; G: Gubernáculo.

Fonte: Attah; Hutson, 1993.

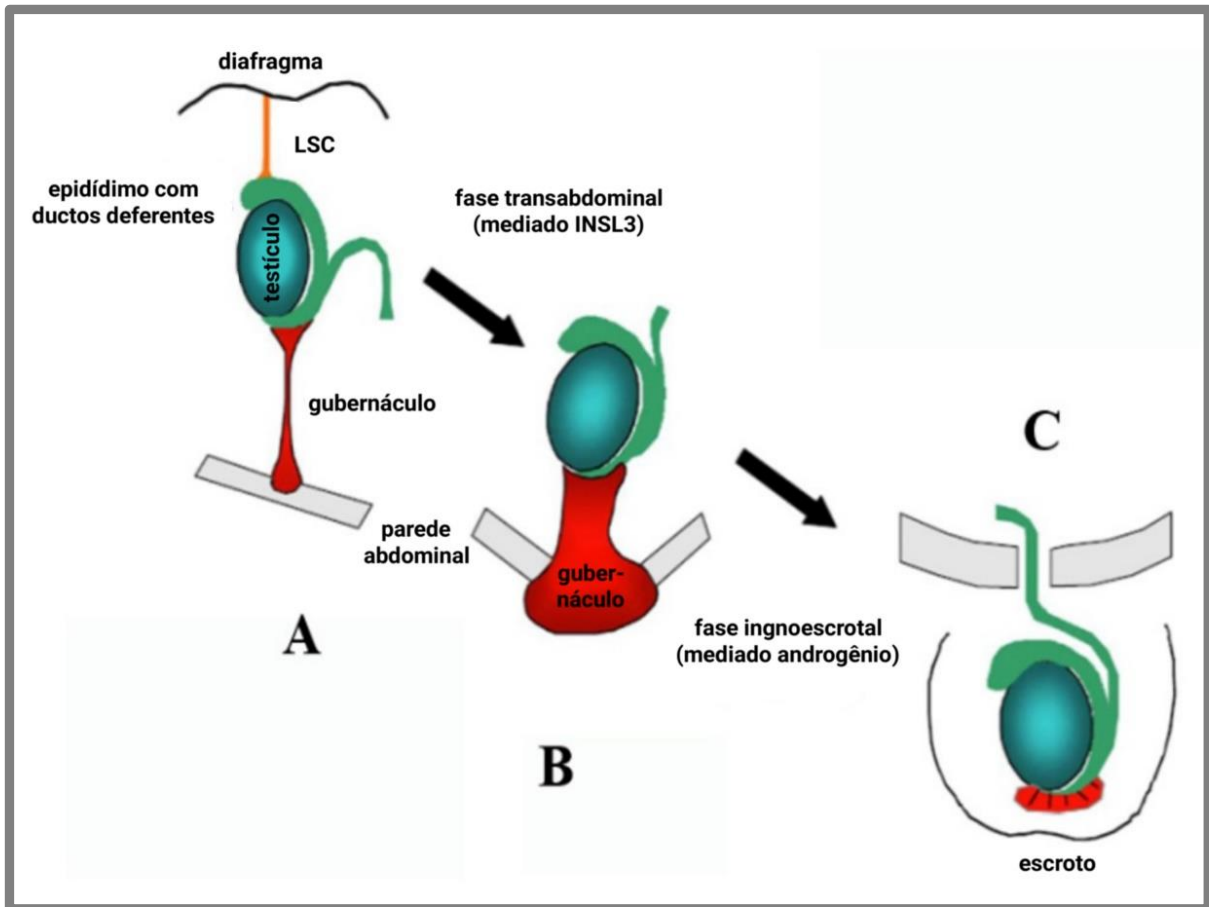
Gubernáculo

O gubernáculo parece ser a estrutura anatômica mais importante no processo de migração testicular, pois impõe força de tração no testículo por meio da contração e do encurtamento, facilitando a transição do testículo pelo canal inguinal (HEYNS; HUTSON, 1995; FAVORITO *et al.*, 2014).

Na fase abdominal da migração testicular, o gubernáculo, regulado pelo hormônio insulina-like 3 (INSL-3), aumenta de tamanho para segurar os testículos perto da virilha (HUSMANN, 2009). O hormônio INSL-3 é secretado pelas células de Leydig e controla o inchaço do gubernáculo por meio de seu receptor, LGR8 (repetição rica em leucina que contém um receptor acoplado à proteína G8, também conhecido como GREAT ou receptor de relaxina 2), um processo que resulta no espessamento do gubernáculo (HUSMANN, 2009; HEYNS; HUTSON, 1995; HUTSON *et al.*, 2013; FAVORITO *et al.*, 2014).

Na segunda fase da migração testicular (passagem dos testículos pelo canal inguinal — fase inguinoescrotal), o gubernáculo migra pela região púbica até chegar ao escroto. Essa fase é controlada por andrógenos (testosterona) que estimulam o crescimento e a diferenciação da parte muscular do bulbo do gubernáculo. Esse crescimento gera uma tração que facilita o movimento do gubernáculo pela região inguinal (ALLNUTT *et al.*, 2011; HUTSON; HASTHORPE, 2005; HUTSON *et al.*, 2015; HUTSON *et al.*, 2017; VIRTANEN; TOPPARI, 2014). O gubernáculo tem seu próprio suprimento nervoso, o nervo genitofemoral (GFN), que desce na superfície anteromedial do músculo psoas a partir dos segmentos L1-L2 (HEYNS; HUTSON, 1995; FAVORITO *et al.*, 2014) (Figura 6). A segunda fase da descida testicular é regulada por andrógenos e peptídeos relacionados ao gene da calcitonina (CGRP) e liberados do núcleo sensorial do nervo genitofemoral (GFN) (CLARNETTE; HUTSON, 1996; FU *et al.*, 2004).

Figura 6 — Esquema da descida testicular



Legenda: Fases da descida testicular: (A) fase inicial: a gônada primitiva localiza-se perto do rim, sustentada pelo ligamento suspensor craniano (LSC) e pelo gubernáculo testicular; (B) descida transabdominal: a dissolução mediada por andrógenos e o inchaço do gubernáculo mediado pelo fator semelhante à insulina-like 3 (INSL-3) levam os testículos para o orifício interno do canal inguinal; (C) migração inguinoscrotal: o testículo passa pelo canal inguinal para o escroto, essa fase é dependente de andrógenos.

Fonte: Rey *et al.*, 2016.

Em roedores, a proliferação ativa da ponta do gubernáculo e do músculo cremaster, a contração rítmica do músculo e o gradiente quimiotático fornecido pelo CGRP, juntos, resultam na migração dos testículos para o escroto. A importância desse mecanismo é corroborada por modelos experimentais em que a secção do nervo genitofemoral leva ao aparecimento da criptorquidia (HUSMANN; LEVY, 1995; HUTSON; HASTHORPE, 2005).

O gubernáculo começa a se desenvolver no feto humano durante a 6ª SPC, mesmo período em que as células germinativas estão chegando à crista genital (WENSING, 1988; HEYNS; HUTSON, 1995).

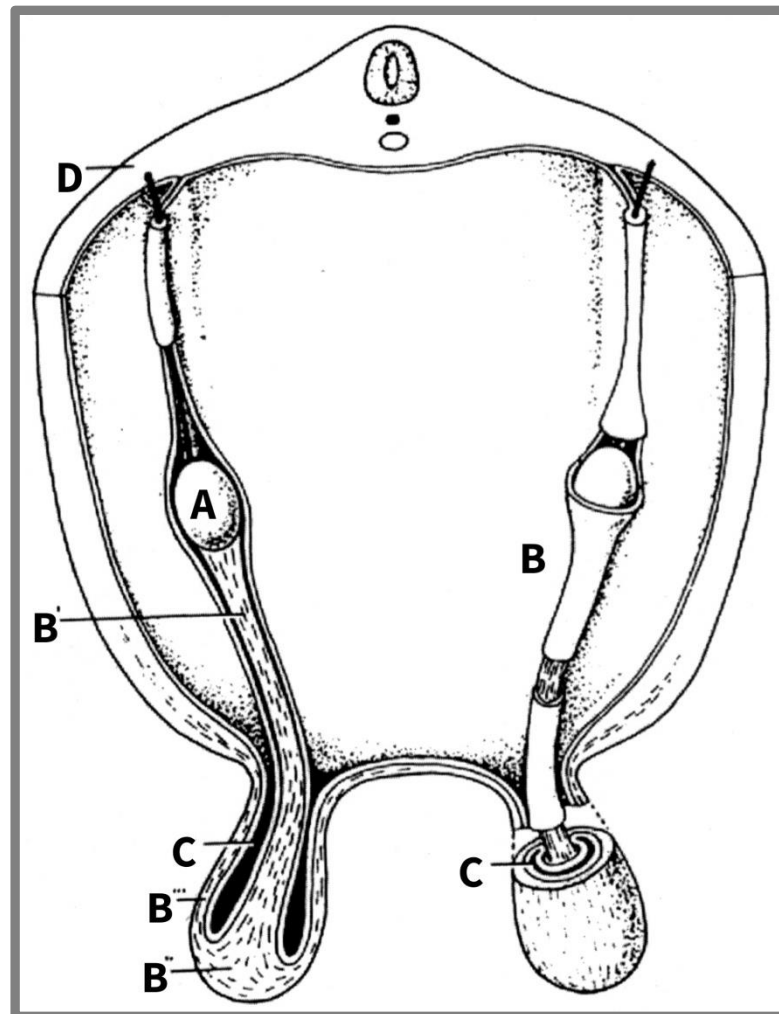
Na 8ª SPC, os testículos e os mesonefros estão ligados à parede posterior do abdome por uma prega peritoneal. À medida que o mesonefro degenera, a porção dessa dobra cranial ao testículo, chamada de ligamento diafragmático, também degenera, transformando-se na porção cranial do mesentério gonadal. Essa estrutura é chamada de ligamento gonadal caudal, e dá origem ao gubernáculo testicular (HEYNS, 1987; WENSING, 1988).

Cranialmente, o gubernáculo se aproxima do ducto mesonéfrico, enquanto distalmente, se aproxima da região inguinal. Neste momento, o futuro canal inguinal ainda é apenas um espaço na musculatura da parede abdominal anterior, onde existe apenas tecido mesenquimal. Nessa região, o ramo genital do nervo genitofemoral cruza a parede abdominal e desce para o escroto, onde inerva o músculo cremaster; posteriormente, no sentido caudal para cranial, fornecerá o suprimento nervoso para o gubernáculo (WENSING, 1988; HEYNS; HUTSON, 1995).

Por volta da 8ª SPC, uma porção do epitélio inicia uma pequena invaginação da cavidade celômica, em frente ao gubernáculo, penetrando lentamente em sua substância mesenquimal. Essa invaginação ocorre de forma bilateral e é considerada o início do processo vaginal. Alguns autores consideram esse fenômeno como “ativo”, envolvendo a invasão do gubernáculo por células mesoteliais (WENSING, 1988), enquanto outros defendem que esse fenômeno é “passivo” e secundário ao aumento da pressão intra-abdominal (FREY; RAJFER, 1984).

O crescimento do processo vaginal divide o gubernáculo em três partes: (a) o gubernáculo principal, que corresponde à porção recoberta pela camada visceral do peritônio do processo vaginal; (b) o gubernáculo vaginal, que corresponde à porção que circunda externamente a porção parietal do processo vaginal; e (c) o gubernáculo infravaginal, que corresponde à região caudal do gubernáculo que não foi invadida pelo processo vaginal (WENSING, 1988) (Figura 7).

Figura 7 — Migração testicular, gubernáculo e processo vaginal



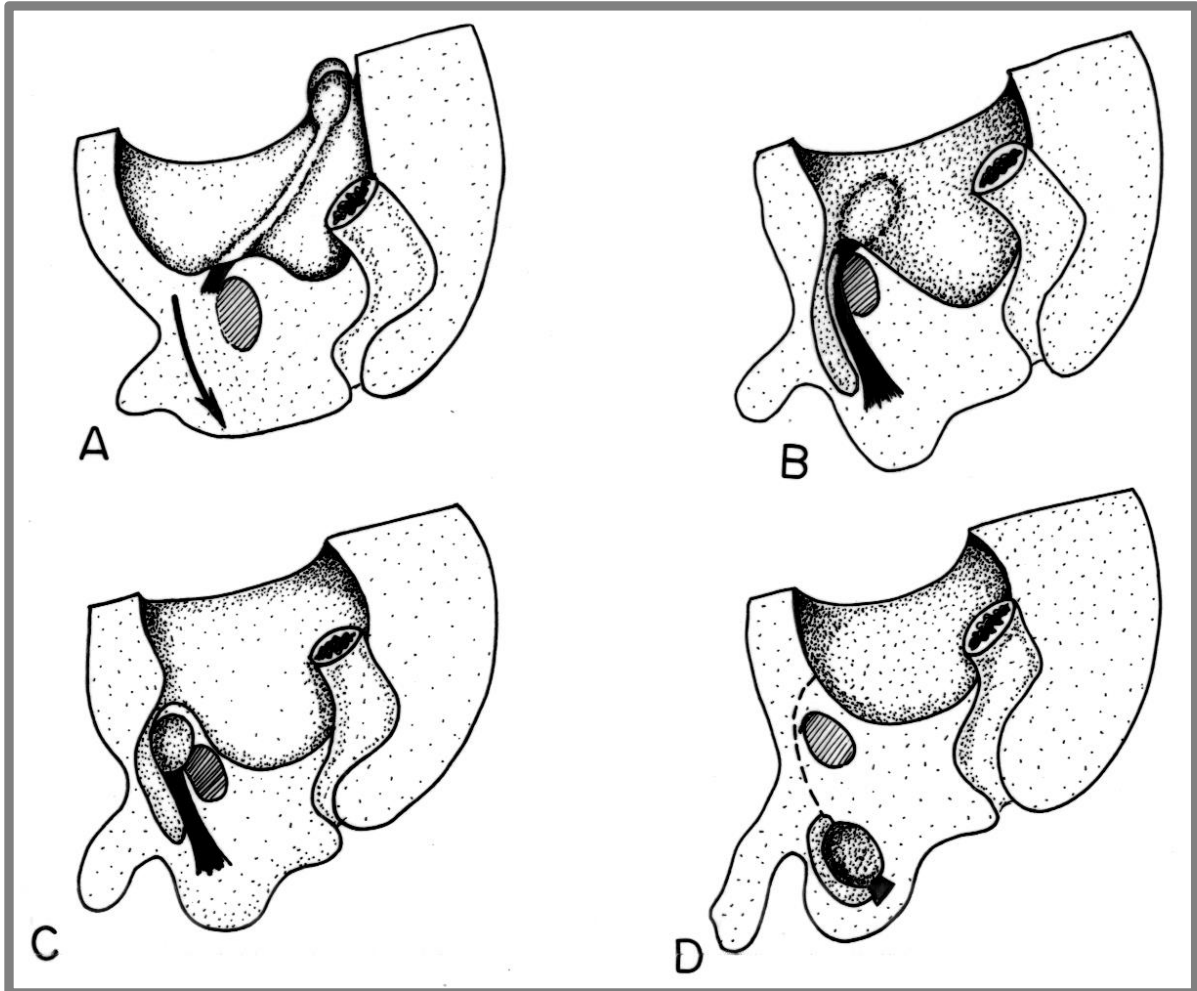
Legenda: Desenho esquemático baseado no trabalho de Wensing de 1988 mostrando o gubernáculo e o testículo. Do lado esquerdo do esquema, o gubernáculo foi seccionado de forma longitudinal e suas divisões foram apontadas após a formação do processo vaginal.

A: Testículo; B: Gubernáculo; B': O próprio gubernáculo;
B'': Gubernáculo infravaginal; B''': Gubernáculo vaginal;
C: Processo vaginal; D: Artéria testicular (estudo feito em porcos).

Fonte: Wensing, 1988.

Tanto o gubernáculo quanto o processo vaginal mudam em harmonia durante a migração testicular. A manutenção desse mesênquima indiferenciado ao longo do canal inguinal e escroto é essencial para que ocorra a extensão descendente do processo vaginal, durante o qual ele segue a via criada pela dilatação do gubernáculo, formando o canal pelo qual o testículo chegará ao escroto (WENSING, 1988; HEYNS; HUTSON, 1995) (Figura 8).

Figura 8 — Processo vaginal, gubernáculo e migração testicular

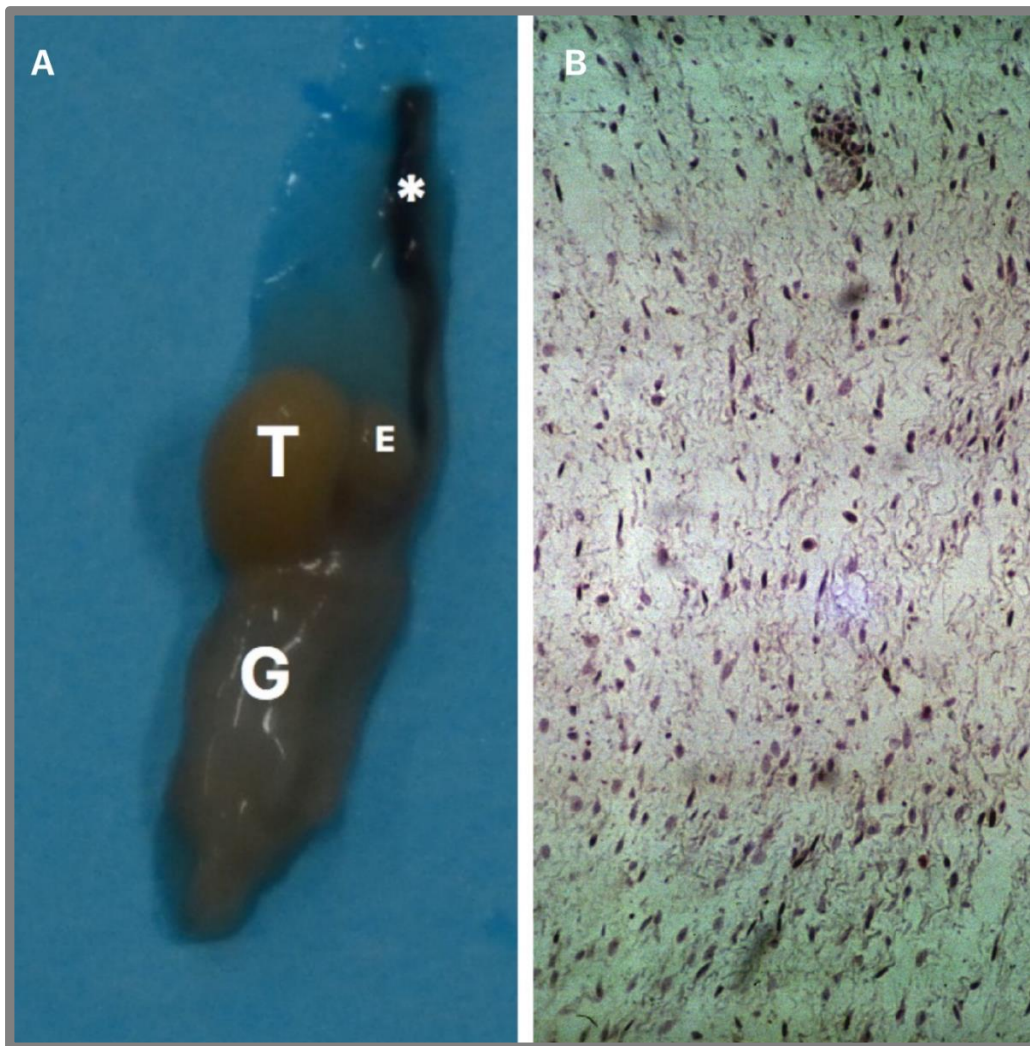


Legenda: Esquema evidenciando o desenvolvimento do processo vaginal e sua relação com o gubernáculo e o canal inguinal durante o período de migração do testículo. (A) Feto no segundo mês de gestação; (B)– feto no terceiro mês de gestação; (C) sétimo mês de gestação; (D) após o nascimento.

Fonte: Sadler, 1995.

O gubernáculo é uma estrutura cilíndrica coberta por um peritônio em todos os lados, exceto o posterior, por onde passam os vasos testiculares e os vasos deferentes macroscopicamente — parece a geleia do cordão umbilical de Wharton. Do ponto de vista histológico, é composto de células indiferenciadas com formato alongado, circundadas por grande quantidade de material extracelular, no qual não é possível identificar células musculares lisas ou estriadas, exceto em sua extremidade distal e na porção periférica (COSTA *et al.*, 2002) (Figura 9).

Figura 9 — Foto do Gubernáculo ligado ao testículo e epidídimo

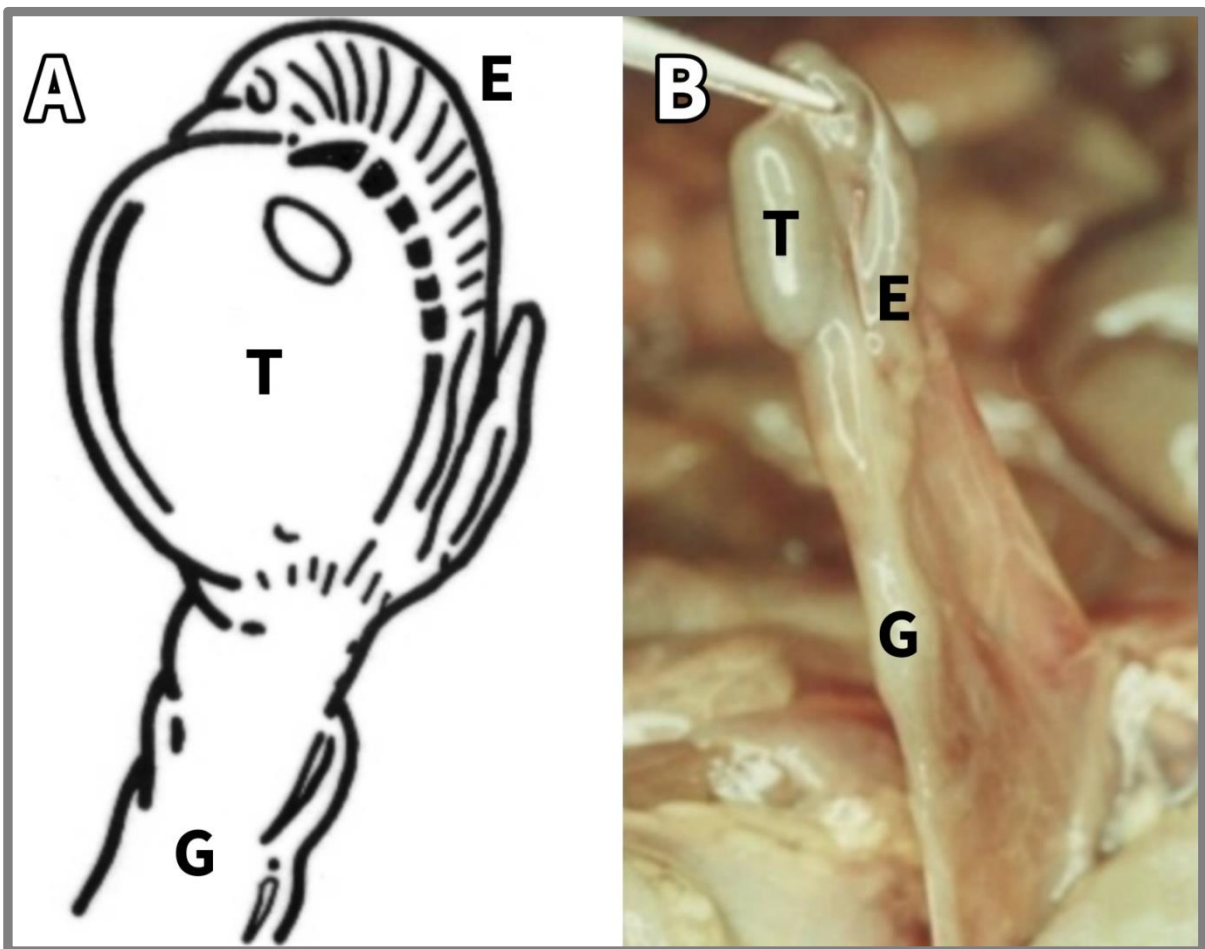


Legenda: Aspecto macroscópico do gubernáculo testicular: (A) Em um feto com 20 semanas pós-concepção, o testículo (T) foi separado junto com o epidídimo (E) e o gubernáculo (G). Podemos observar que o gubernáculo se parece com a geleia do cordão umbilical de Wharton. (B) Foi feito um preparo histológico nos mesmos fetos e observamos que o gubernáculo é composto de células indiferenciadas com formato alongado, circundadas por grande quantidade de material extracelular, HE X40.

Fonte: Favorito, 2020.

O polo inferior do testículo e o epidídimo se aderem a porção proximal do gubernáculo (Figura 10). Durante a migração testicular, essas estruturas se movem através do canal inguinal como uma única unidade (BEASLEY; HUTSON, 1988). De acordo com estudos anteriores (JOHANSEN; BLOOM, 1988), nessa situação o gubernáculo proximal está sempre aderido ao final do processo vaginal. Jackson *et al.* (1987), estudando 60 indivíduos masculinos submetidos à orquidopexia, encontraram o gubernáculo aderido ao polo testicular inferior em todos os casos, mas não mencionaram sua relação com o epidídimo.

Figura 10 — Esquema e foto do gubernáculo aderido ao polo inferior do testículo



Legenda: (A) Esquema mostrando as relações entre o testículo, o epidídimo e a porção proximal do gubernáculo.

(B) Foto do gubernáculo ligado ao epidídimo e ao testículo.

T: Testículo; E: Epidídimo; G: Gubernáculo.

Fonte: Favorito; Sampaio, 2014 a.

Outros estudos demonstraram que alterações na inserção proximal do gubernáculo estão associadas a anomalias epididimárias e podem contribuir para a ocorrência de criptorquidia (FAVORITO *et al.*, 2000). No estudo de Attah e Hutson (1993), foi demonstrado a importância da integridade da porção proximal do gubernáculo para a migração testicular adequada. A porção proximal é importante por unir a região escrotal, e serve como guia para a migração testicular. Nesse experimento, os autores realizaram a transecção do gubernáculo proximal. Após esse procedimento, a migração testicular foi concluída em apenas 26 dos 70 ratos (37%) e, desses animais, 24 apresentaram torção testicular. Os resultados desse estudo indicam que o gubernáculo proximal é importante tanto para guiar a migração testicular quanto para limitar a mobilidade dos testículos e prevenir a torção testicular.

Abe *et al.* (1996), em um estudo com 44 pacientes com criptorquidia, encontraram um epidídimo alongado em 42,5% dos casos. Dos pacientes com epidídimo alongado, foram encontradas alterações do gubernáculo proximal em 73,9% dos casos. Em outro estudo com fetos humanos, os autores encontraram um baixo índice de anomalias epididimárias (2,75%) (FAVORITO; SAMPAIO, 1998).

O local de inserção do gubernáculo durante a migração testicular é variável. Estudos têm mostrado que, no período anterior ao final da migração testicular, o gubernáculo distal não está firmemente preso ao escroto (HEYNS, 1987; HEYNS; HUTSON, 1995; FAVORITO *et al.*, 2014). Quando o testículo está no abdome, o gubernáculo fica preso ao canal inguinal com firmeza (HEYNS; HUTSON, 1995).

O local de inserção do gubernáculo distal é um dos fatores envolvidos na ectopia testicular. A teoria mais aceita para explicar essa ectopia é a existência de múltiplas inserções distais do gubernáculo. Segundo essa teoria, proposta por Lockwood no século XIX, o gubernáculo apresenta seis sítios de inserção distal, em ordem decrescente de frequência de ocorrência: escrotal, intersticial (abdominal), femoral, perineal, transverso (escrotal contralateral) e pubopeniano (NIGHTINGALE *et al.*, 2008).

A ectopia testicular pubopeniana é considerada a forma mais rara dessa anomalia, mas, em um estudo com fetos, os dois únicos casos de inserção anômala do gubernáculo ficaram localizados na região pubopeniana (FAVORITO *et al.*, 2003).

Especula-se que esses ramos do gubernáculo distal existem durante o início do desenvolvimento fetal e desaparecem durante a migração testicular (HEYNS; HUTSON, 1995). Se alguma dessas extensões da porção distal persistir, o indivíduo pode desenvolver ectopia testicular (RAMAREDDY *et al.*, 2013).

Várias teorias foram propostas para explicar a ectopia testicular. As mais aceitas são: (a) falha do gubernáculo em dilatar o canal inguinal, de modo que o testículo migre por outras vias e não alcance o escroto (NIGHTINGALE *et al.*, 2008); (b) invasão do gubernáculo pelas fáscias da parede abdominal próximas ao canal inguinal, bloqueando a passagem do testículo para o escroto e desviando-o para locais ectópicos (HEYNS, 1987; RAMAREDDY *et al.*, 2013); e (c) a existência de múltiplas inserções distais do gubernáculo testicular, guiando o testículo para os principais sítios ectópicos (HEYNS; HUTSON, 1995; NIGHTINGALE *et al.*, 2008).

Gubernáculo e suas alterações durante a migração testicular

Mudanças nos componentes do tecido do gubernáculo durante o período fetal foram relatadas em vários estudos experimentais (HEYNS *et al.*, 1990) e diferentes partes do gubernáculo sofrem alterações de seu comprimento e diâmetro durante a migração testicular (FAVORITO; SAMPAIO, 2014 a). As porções, vaginal e infravaginal, tornam-se proporcionalmente mais longas à medida que o testículo começa a descer para o escroto. Ao mesmo tempo, seu diâmetro aumenta, fato considerado por Heyns (1987) como um dos mecanismos mais importantes para dilatar o canal inguinal, permitindo a passagem do testículo. O músculo cremaster também apresenta alterações estruturais nesse período, e permite a contração rítmica para guiar o testículo para o escroto em ratos e em humanos, levando à eversão da porção distal do gubernáculo e contribuindo para sua migração até o escroto (LIE; HUTSON, 2011).

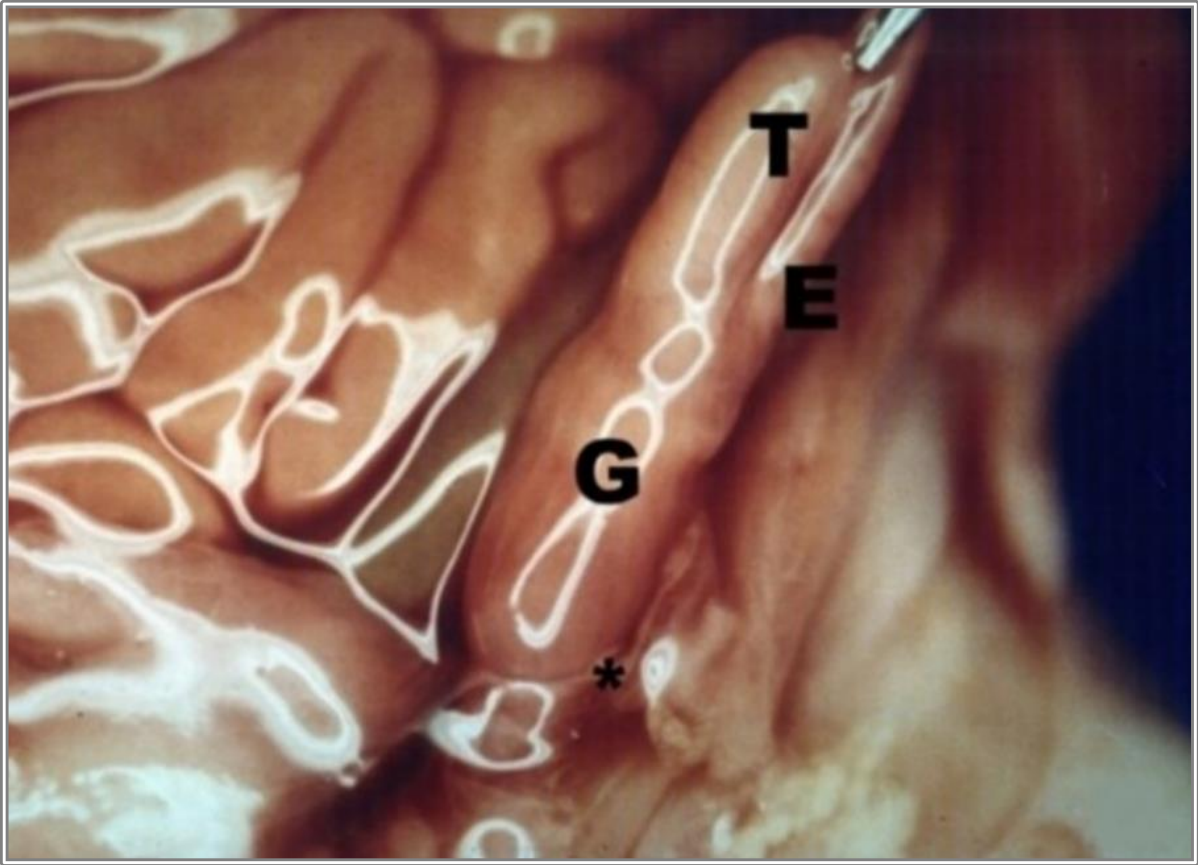
Compreender a relação entre a regressão do gubernáculo e a descida do testículo é vital para compreender como os andrógenos controlam a migração testicular. Estudos demonstraram uma associação entre deficiência de androgênio, por um lado, e falha na regressão do gubernáculo e criptorquidia, por outro. Nessa situação, o gubernáculo parece atuar como um obstáculo à descida testicular (ELDER *et al.*, 1982; BARTHOLD *et al.*, 2000).

O crescimento do gubernáculo é dividido em duas fases, desencadeadas por diferentes estímulos hormonais (NATION *et al.*, 2009a; WENSING, 1988). Na primeira, seu volume aumenta e, na segunda, diminui de tamanho, coincidindo com a descida completa do testículo (FENTENER VAN VLISSINGEN *et al.*, 1989).

A primeira fase é marcada por pronunciada multiplicação celular e grande acúmulo de glicosaminoglicanos, principalmente ácido hialurônico. Essas substâncias atuam como

agentes hidrofílicos e aumentam a quantidade de água. Há também um aumento na quantidade de material extracelular, o que explica a baixa densidade celular encontrada em alguns pontos (HEYNS *et al.*, 1990). A presença de mioblastos se intensifica e ocorrem mudanças no número e disposição das fibras colágenas e alterações no sistema elástico (Figura 11).

Figura 11 — Gubernáculo na primeira fase da migração testicular



Legenda: Gubernáculo alargado na fase intra-abdominal da migração testicular;
E: Epidídimo; T: Testículo;
G: Gubernáculo; *: Anel interno.

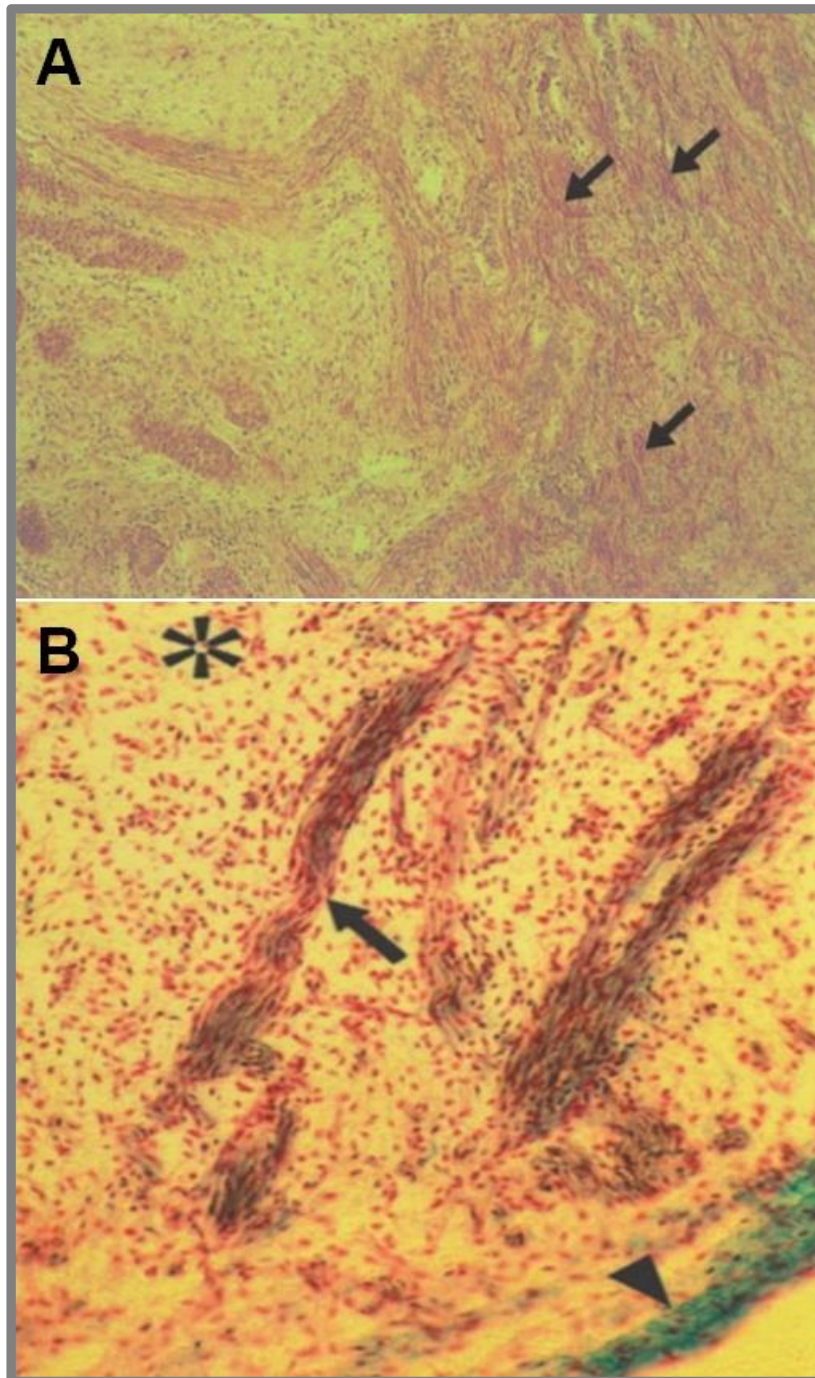
Fonte: Favorito; Sampaio, 2014 a.

Na segunda fase, o gubernáculo encolhe, em geral ao mesmo tempo em que o testículo desce. Esse fenômeno parece ser andrógeno-dependente e traz degradação substancial dos glicosaminoglicanos anteriormente acumulados no material extracelular, com consequente desidratação desse espaço e condensação do gubernáculo (COSTA *et al.*, 2002). Embora não haja estimativas disponíveis do grau de encurtamento, alguns autores acreditam que isso aconteça junto com outros fatores, fazendo com que o gubernáculo conduza o testículo para o escroto (WENSING, 1988; HEYNS; HUTSON, 1995).

Considerando aspectos histológicos, foram relatadas diferenças entre as porções proximal e distal do gubernáculo. Em um estudo com fetos de 15 a 29 SPC, os autores observaram no período fetal inicial (15 e 16 SPC), quando os testículos ainda estavam no abdome, maior número de células musculares na porção distal, dispostas em grupos isolados, tecido conjuntivo frouxo e pobre em colágeno (Figura 12 B), enquanto na porção proximal o tecido muscular estava presente em menor quantidade e disposto perifericamente. (COSTA *et al.*, 2002).

Com 28 e 29 SPC, em circunstâncias normais, os testículos já completaram sua migração e estão localizados no escroto. Nesse ponto da idade gestacional, Costa *et al.* (2002) observaram fibras musculares muito esparsas e grande quantidade de fibras elásticas no gubernáculo, principalmente na porção distal (Figura 12 A).

Figura 12 — Histologia do gubernáculo



Legenda: (A) Fibras elásticas na extremidade distal do gubernáculo, mostra de um feto de 28 SPC; (B) amostra de extremidade distal do gubernáculo de feto masculino com 15 SPC, mostrando o gubernáculo composto amplamente de (*) matriz extracelular hialina frouxa, enquanto os componentes fibrosos e colágenos estão principalmente restritos à () periferia. (→) Embutidos na matriz extracelular estão numerosas células semelhantes a fibroblastos distribuídos de forma uniforme e poucos feixes de células musculares.

Fonte: Costa *et al.*, 2002.

O tecido conjuntivo do gubernáculo sofre remodelação, de forma que, ao final da migração, se torna essencialmente uma estrutura fibrosa, rica em colágeno e tecido elástico (COSTA *et al.*, 2002). As alterações teciduais do gubernáculo testicular durante o período fetal sugerem que ele desempenha um papel ativo na migração testicular, sendo a presença relativa de tecido muscular parecer ser um dos fatores que afeta a tração que o gubernáculo exerce sobre o testículo durante sua migração (HEYNS, 1987; HEYNS; HUTSON, 1995).

De maneira geral, as alterações morfológicas da matriz extracelular do gubernáculo provavelmente levam à redução de seu comprimento e volume. Embora não haja evidências suficientes para estimar o grau de encurtamento, essa alteração provavelmente atua de forma sinérgica com outros fatores, fazendo com que o gubernáculo guie o testículo até o escroto (COSTA *et al.*, 2002).

Um dos fatores envolvidos na criptorquidia é a falha do gubernáculo em migrar até o escroto (HUTSON *et al.*, 2010). Estudos estruturais realizados em pacientes com criptorquidia revelam mudanças significativas na estrutura do gubernáculo, com maior quantidade de tecido fibroso e menor concentração de colágeno do que no gubernáculo fetal (SOITO *et al.*, 2011). A influência dos andrógenos fetais no desenvolvimento do gubernáculo fetal é muito importante para as alterações dessa estrutura, e as mudanças em suas secreções podem ser um dos fatores envolvidos na criptorquidia (NATION *et al.*, 2009b). Por exemplo, em um estudo que analisa a estrutura do gubernáculo em pacientes tratados com hormônio gonadotrofina coriônica (HCG), os autores observaram que os componentes do gubernáculo mudam significativamente quando submetidos ao tratamento hormonal, com aumento da concentração de fibras musculares elásticas e estriadas e diminuição da densidade volumétrica de colágeno (El ZOGHBI *et al.*, 2007).

Criptorquidia

É ampla a nomenclatura das posições anômalas testiculares: criptorquismo; criptorquidismo; criptorquidia; criptorquia; testículos não descidos, extraescrotais, retidos, flutuantes, migratórios, retráteis etc. Na ectopia testicular, os testículos estariam situados fora do seu trajeto ontogenético para o escroto (SOBRINHO, 2004).

Segundo Hutson *et al.* (2010), a migração testicular é considerada um processo complexo de importância relevante para a compreensão da criptorquidia. A explicação para a ectopia testicular baseia-se principalmente na fixação anômala do gubernáculo na parede

abdominal anterior durante a descida pelo abdome e na migração irregular do gubernáculo durante a fase inguinoescrotal (PUNWANI *et al.*, 2017).

A criptorquidia no humano ocorre, em geral, devido a anormalidades na fase inguinoescrotal da descida testicular, enquanto a fase transabdominal é mais raramente interrompida; e apenas cerca de 5% dos testículos não descidos operados são intra-abdominais (VIRTANEN *et al.*, 2007).

Autores como Kaleva e Toppari (2003), Virtanen *et al.* (2007) e Punwani *et al.* (2017) sugerem que não há apenas um fator etiológico para isso, sendo importante considerar gemelaridade, peso fetal, dieta materna, genética, apresentação do feto ao nascer, além dos fatores já mencionados anteriormente. É provável que não exista uma causa única. Muitos fatores internos e externos influenciam essa migração (GURNEY *et al.*, 2017). Hoje em dia, acreditamos que a descida dos testículos no ser humano é um evento complexo e multifatorial mediado por fatores hormonais e mecânicos. Assim, quando esses eventos afetam o processo de migração testicular, essa migração não se completa, originando uma anomalia denominada criptorquidia, que deve ser vista como uma patologia com etiologias múltiplas (HUSMANN; LEVY, 1995). A criptorquidia é a consequência da falta ou insuficiência dos mecanismos de descida testicular que ocorrem durante a vida fetal (GRINSPON *et al.*, 2018).

A criptorquidia expõe o testículo a uma temperatura cerca de 2°C mais elevada que a temperatura do escroto. Geralmente, isso pode causar danos ao epitélio germinativo, acarretando infertilidade futura (GILL; KOGAN, 1997).

A fertilidade é prejudicada na criptorquidia unilateral ou bilateral. Cerca de 90% dos pacientes com criptorquidia bilateral não tratada desenvolvem azoospermia, em relação a 0,4% a 0,5% encontrado na população em geral. A incidência de azoospermia na criptorquidia unilateral é de 13%, independentemente do fato de a condição ser corrigida. Cerca de 10% dos homens inférteis da população em geral têm histórico de criptorquidia e orquidopexia (GOEL *et al.*, 2015).

Frequentemente, a criptorquidia também é associada a uma maior incidência de câncer testicular na fase adulta (GILL; KOGAN, 1997).

Diagnóstico e tratamento da criptorquidia

O diagnóstico preciso e oportuno da criptorquidia é fundamental para os resultados oncológicos e de fertilidade. O exame físico é a base do diagnóstico, mas pouco se sabe sobre as habilidades dos prestadores de cuidados primários (PCPs) no exame de pacientes com criptorquidia. Pacientes com diagnóstico de criptorquidia encaminhados a cirurgias geralmente apresentam testículos normais ou retráteis ao exame (Figura 13), e o diagnóstico tardio ou esquecido de criptorquidia pode contribuir para a idade avançada na intervenção cirúrgica (SHARMA *et al.*, 2019).

Figura 13 — Foto do exame físico de um paciente de 3 anos com testículo retrátil



Legenda: Paciente de 3 anos com diagnóstico de testículo retrátil.

Fonte: A autora, 2019.

Um estudo avaliando PCPs e pediatras mostrou que existem significativas deficiências de treinamento no exame de pacientes com criptorquidia. Além disso, o estudo observou que um único exame supervisionado com um urologista pediátrico pode melhorar a confiança do examinador, refletindo em um melhor exame e diagnóstico clínico (SHARMA *et al.*, 2019).

Exames de imagem para criptorquidia não são recomendados antes do encaminhamento, que deve ocorrer aos 6 meses de idade. Estudos mostraram que a solicitação de USU (Ultrassonografia Urológica) não altera o diagnóstico nem o tratamento da criptorquidia, apenas onera os custos (SHIELDS *et al.*, 2019).

A tomografia computadorizada apresenta grande número de resultados negativos falsos (cerca de 44%), além de empregar radiação ionizante e necessitar de sedação. A ressonância magnética nuclear (RM) é pouco superior à tomografia, porém ainda com baixa sensibilidade. A necessidade de sedação também é um fator limitante para a RM (LONGUI, 2005).

A angiografia é um método confiável no diagnóstico diferencial de testículos intra-abdominais e testículos inguinais impalpáveis, podendo reduzir procedimentos laparoscópicos desnecessários e fornecendo informações sobre a abordagem cirúrgica realizada. Um total de 100% dos testículos inguinais e 96% dos testículos intra-abdominais podem ser detectados usando a angiografia. No entanto, também foi relatado que essa técnica é menos comumente preferida devido à necessidade de sedação e ao alto custo (ABACI *et al.*, 2013).

Orquidopexia, ou orquiopexia, é a terapia mais indicada (padrão-ouro) para realocar o testículo no escroto. A terapia hormonal não é recomendada. O reposicionamento escrotal bem-sucedido do testículo pode reduzir, mas não impede os possíveis problemas de infertilidade e câncer de testículo em longo prazo. Aconselhamento e acompanhamento adequados do paciente são essenciais (KOLON *et al.*, 2014).

Alguns indivíduos desenvolvem um testículo ascendente em um período mais tardio da infância. Quanto ao período para a intervenção cirúrgica, existem divergências, mas é consenso não operar antes do sexto mês de vida, e, segundo Docimo *et al.* (2000), não se deve ultrapassar a idade de 1 ano de vida. Diretrizes recentes defendem a orquiopexia aos 18 meses de idade para maximizar o potencial de fertilidade e talvez reduzir o risco de carcinoma testicular no futuro. Outros autores sugerem o monitoramento até a adolescência para determinar se o testículo desce espontaneamente ao escroto (HACK *et al.*, 2012). Os dados, no entanto, não apoiam essa abordagem terapêutica. Em substituição a esse procedimento, recomenda-se a orquidopexia imediata. Em pacientes com testículo não palpável, aproximadamente 50% são abdominais ou elevados no canal inguinal e 50% são atróficos, em

geral no escroto. Como mencionado, a ultrassonografia inguinal/escrotal de rotina não é recomendada por ter valor limitado, sendo o exame físico o mais importante (LONGUI, 2005), embora a ultrassonografia seja apropriada em um paciente jovem mais velho que esteja acima do peso. Na maioria dos casos, recomenda-se a laparoscopia diagnóstica para determinar se o testículo é abdominal. Ensaio clínico prospectivos com acompanhamento na adolescência e na idade adulta são necessários para avaliar o sucesso de várias abordagens cirúrgicas (ELDER, 2016).

Hoje, a abordagem laparoscópica para os testículos inguinais e intra-abdominais não palpáveis é a primeira escolha da maioria dos cirurgiões (THORUP; CORTES, 2019), ela permite uma identificação precisa da localização testicular, das características do funículo espermático e do epidídimo. É um dos métodos seguros para a confirmação da criptorquidia unilateral, dependendo diretamente da experiência do cirurgião e da disponibilidade de material especializado para sua realização em crianças pequenas (LONGUI, 2005).

Existem várias técnicas cirúrgicas aplicadas, como incisão combinada inguinal e escrotal ou única incisão escrotal transversal alta. Um estudo avaliou a única incisão escrotal transversal alta para o tratamento do testículo não descido em relação à avaliação do tempo operatório, sucesso pós-operatório e resultados cosméticos finais. Não houve casos de atrofia testicular ou ascensão nesse estudo. Segundo Ali *et al.* (2019), esse procedimento resulta em tempos cirúrgicos mais curtos, taxas de sucesso e complicações semelhantes e um resultado mais atraente esteticamente em comparação à orquidopexia inguinal.

Classificação dos testículos não descidos

A criptorquidia (testículos não descidos) pode ser classificada como congênita ou adquirida. Porém, estudos mostraram evidências de que a anomalia adquirida é de fato congênita e não diagnosticada, como sugerido por Snodgrass *et al.* (2011) e Redman (2005).

Cho *et al.* (2019) classificaram os testículos não descidos como:

- criptorquia - o testículo está no caminho esperado de descida, mas nunca esteve presente no escroto;
- testículo ectópico - o testículo é palpado em um local fora do caminho normal de descida, como o períneo ou a área femoral; e
- testículo ascendente - um testículo descendente anterior que não se encontra mais no escroto. O pico de incidência é em torno dos 10 anos de idade e afeta de 1% a 2% das crianças. Também pode ocorrer como uma complicação da cirurgia de hérnia inguinal em crianças.

Estudos mostram que, na Europa, o percentual de indivíduos com criptorquidia varia de 2% a 8%, sendo 6% no Reino Unido (CHO *et al.*, 2019). Segundo Braz (2013) e Virtanen *et al.* (2007), de 2% a 8% dos recém-nascidos a termo têm 1 ou ambos os testículos não descidos ao nascer. Goel *et al.* (2015) relatam um percentual entre 1% e 4% nos recém-nascidos a termo e 30% nos prematuros.

1 JUSTIFICATIVA

A criptorquidia é uma das principais causas do câncer testicular e da infertilidade na idade adulta. É a alteração congênita em indivíduos masculinos mais frequente no atendimento ambulatorial.

O estudo do trajeto do testículo no período fetal pode ser uma ferramenta importante para a compreensão da criptorquidia. Anomalias nessa fase geralmente levam o recém-nascido a desenvolver a criptorquidia. As estatísticas mostram que essa patologia está presente entre 2% e 6% nos recém-nascidos a termo e em torno de 30% nos prematuros.

O momento exato em que a descida testicular começa é controverso, assim como o tempo de passagem pelo canal inguinal. Nossa hipótese é que essa passagem é um processo rápido.

2 OBJETIVO

Este trabalho se propõe a mostrar, a partir da análise de 217 fetos, a posição ocupada pelos testículos durante o trajeto de migração até o escroto, entre a 10^a e a 35^a semana de desenvolvimento embrionário — período no qual os testículos passam pelo canal inguinal. Esta pesquisa também avalia se a passagem pelo canal inguinal é um processo rápido.

Correlacionar por meio de regressão linear os seguintes parâmetros: idade gestacional x peso; idade gestacional x comprimento vértice-cóccix (CVC); e idade gestacional x comprimento total (CT) — em todo o período estudado (entre a 10^a e a 35^a SPC) e no período em que encontramos os testículos situados no canal inguinal (entre a 17^a e a 29^a SPC).

3 MATERIAL E MÉTODOS

O projeto de pesquisa bem como todos os documentos pertinentes foram submetidos à Plataforma Brasil (www.saude.gov.br/plataformabrasil), avaliados e aprovados pelo comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP/HUPE) (CAAE: 30706720.8.0000.5259) (Anexo A), em conformidade com o termo de cooperação/doação de fetos, entre o Instituto Fernandes Figueiras (IFF) e a Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) (Anexo B).

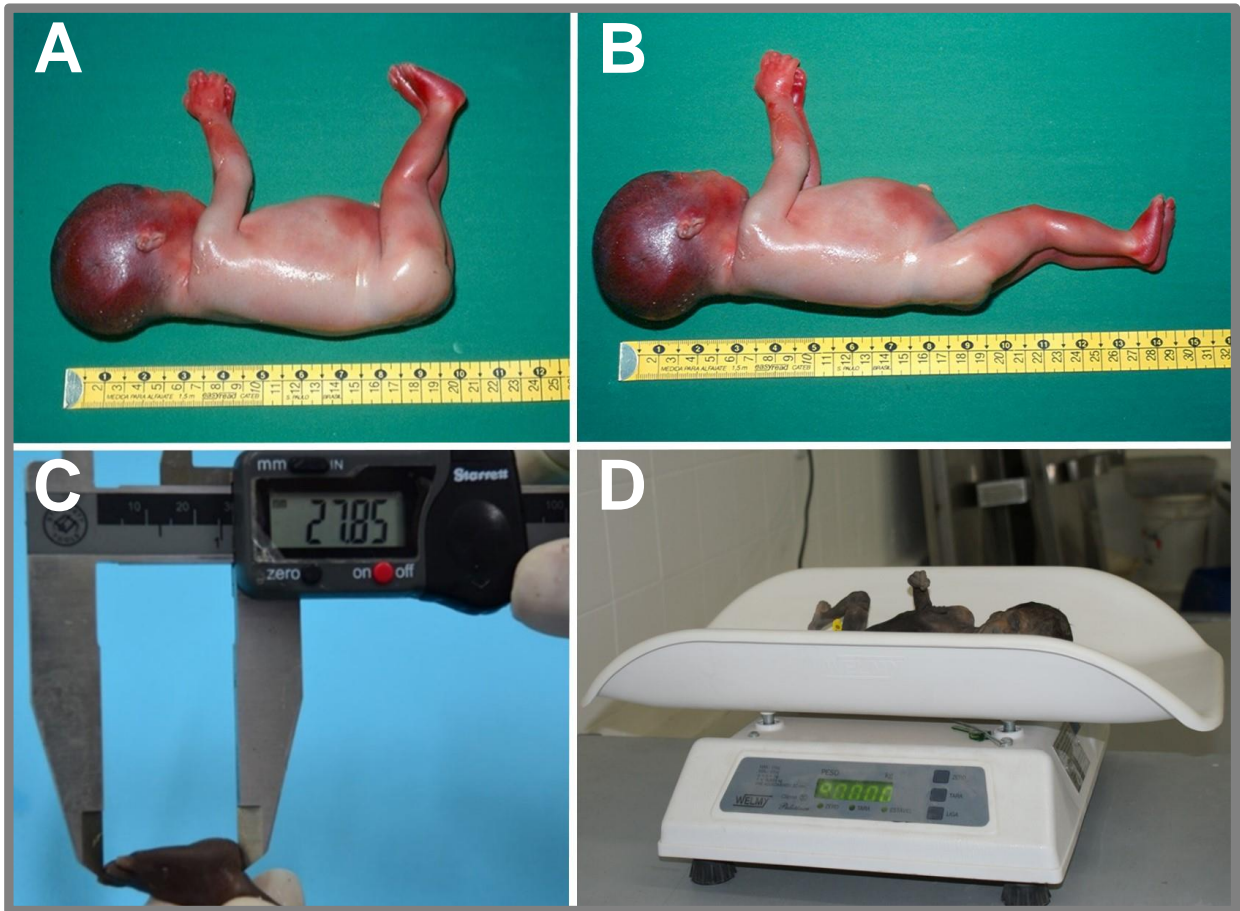
O trabalho foi desenvolvido na Unidade de Pesquisa Urogenital do Centro Biomédico da UERJ.

Foram analisados 217 fetos humanos masculinos (434 testículos) com peso entre 14g e 2860g e idade gestacional entre 10 e 35 SPC. Todos os fetos estavam em perfeito estado de conservação e classificação grau I de Streeter (STREETER, 1920); ou seja: róseo, brilhante, tecidos firmes, sem traumatismos, hematomas ou malformações congênitas, tendo como *causa mortis* a prematuridade ou hipóxia.

Os fetos foram doados pelo Instituto Fernandes Figueira ao Departamento de Anatomia do Instituto de Biologia Roberto de Alcântara Gomes, da UERJ, por meio de solicitação (Anexo A).

Após constatado o óbito, os fetos foram mantidos em ambiente refrigerado, cerca de -4°C, e por um período que variou de 24 a 72 horas. No Laboratório de Pesquisa Urogenital da UERJ, os fetos foram descongelados, limpos, identificados e analisados quanto ao seu aspecto morfológico. Imediatamente antes da dissecação, foram avaliados quanto ao comprimento vértice-cóccix (em centímetros) (Figura 14A), comprimento total (em centímetros) (Figura 14B), tamanho do pé (em milímetros) (Figura 14C) e peso (em gramas) (Figura 14D). Para determinar a idade gestacional foi utilizado o critério do comprimento do maior pé. Para obtermos a medida do maior pé, foi calculada a média de três medidas do maior pé. Atualmente, esse critério é o parâmetro considerado mais aceitável para calcular a idade gestacional (HERN, 1984; PLATT *et al.*, 1988). O mesmo observador aferiu todas as medidas. Para essas mensurações, foram utilizados: balança digital de precisão de 1,0g para o peso; fita métrica para tamanho total e vértice-cóccix; e paquímetro digital de 0,01cm de precisão (Starrett) para a medida do pé (Figura 14B).

Figura 14 — Etapas da morfometria fetal

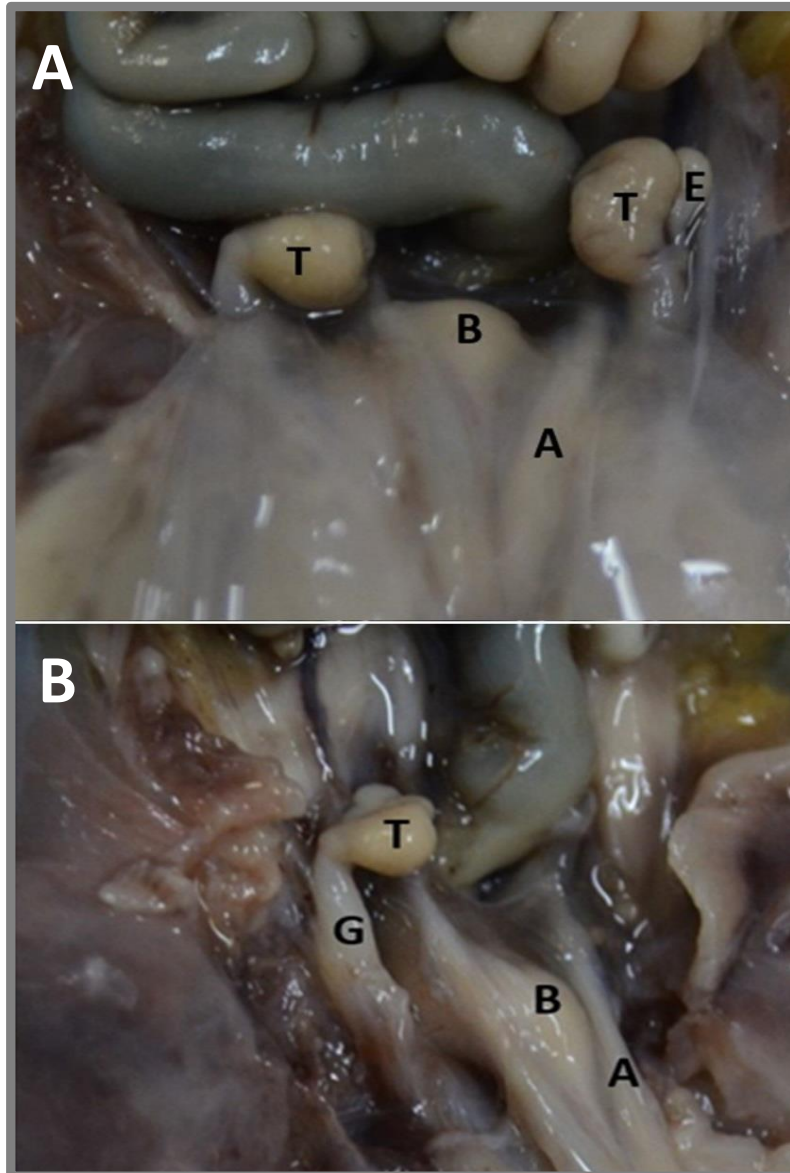


Legenda: As imagens demonstram as etapas da morfometria fetal. (A) e (B): aspecto de um feto em bom estado de conservação, róseo, brilhante, tecidos firmes, sem traumatismo e sem malformações ou hematomas; aferição do CVC e do CT; (C): Medição do comprimento do pé para o cálculo da idade fetal, utilizando o paquímetro digital; (D): aferição do peso em balança digital.

Fonte: (A) e (B) Favorito; Sampaio, 1998.
(C) e (D) A autora, 2019.

Aferidas as medidas, o feto foi cuidadosamente dissecado sob lupa. O abdome e a pelve foram abertos para expor os órgãos urogenitais e identificar e descrever a posição dos testículos (Figura 15A e 15B).

Figura 15 — Fetos dissecados



Legenda: Feto de 16 SPC. (A) Testículos na cavidade abdominal; (B) após a dissecção, observa-se a inserção distal do gubernáculo.

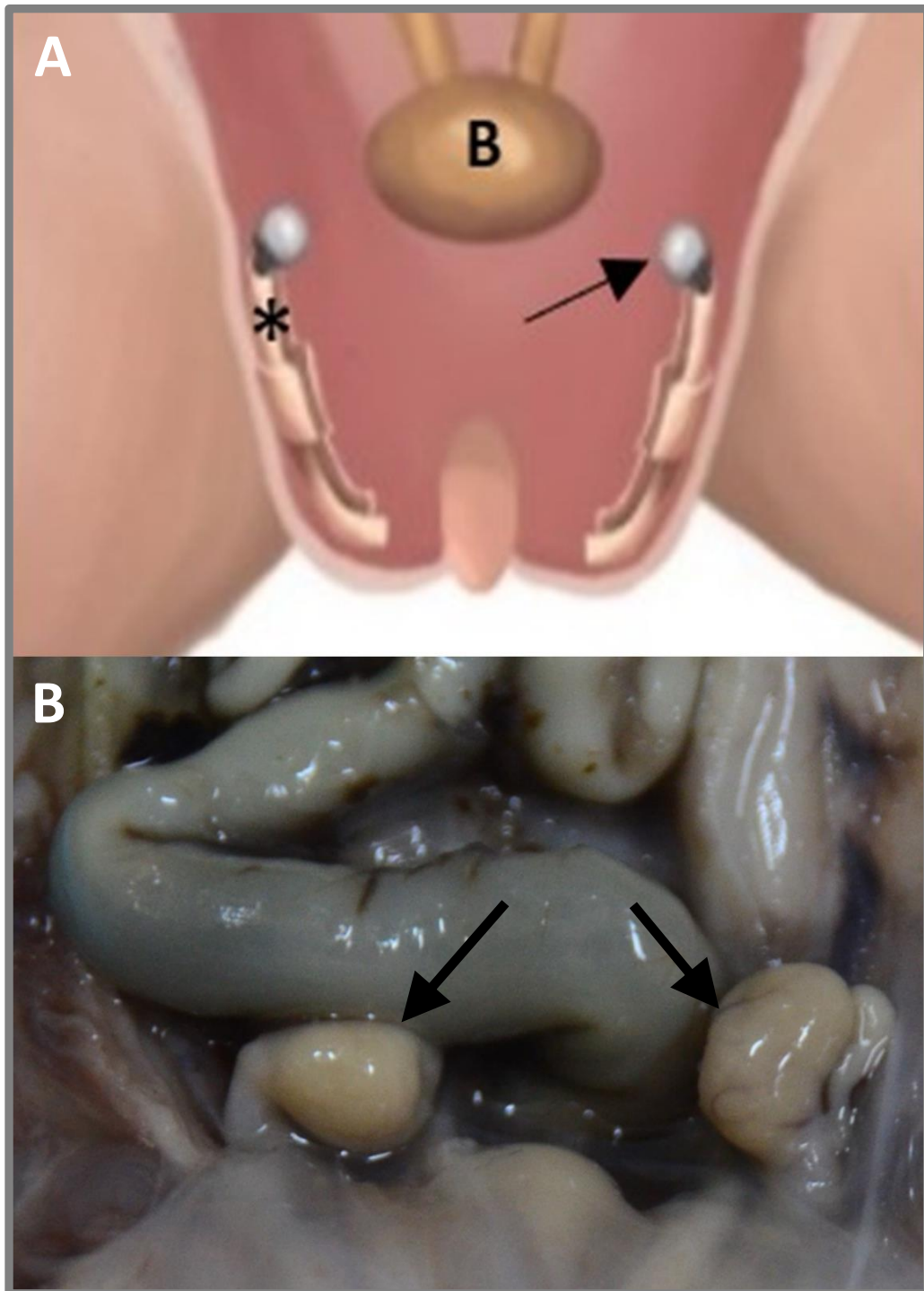
A: Artéria Umbilical; T: Testículo; B: Bexiga; E: Epidídimo;
G: Gubernáculo.

Fonte: A autora, 2019.

De acordo com a posição testicular, dividimos os testículos dos fetos estudados em três grupos:

- abdominal - testículos identificados na cavidade abdominal até o anel interno (Figura 16);
- inguinal - testículos identificados entre o anel interno e o anel externo (Figura 17); e
- escrotal - testículos encontrados logo abaixo do anel externo até o escroto (Figura 18).

Figura 16 - Desenho esquemático e foto de feto dissecado de 16 SPC representando a posição do testículo: no abdome

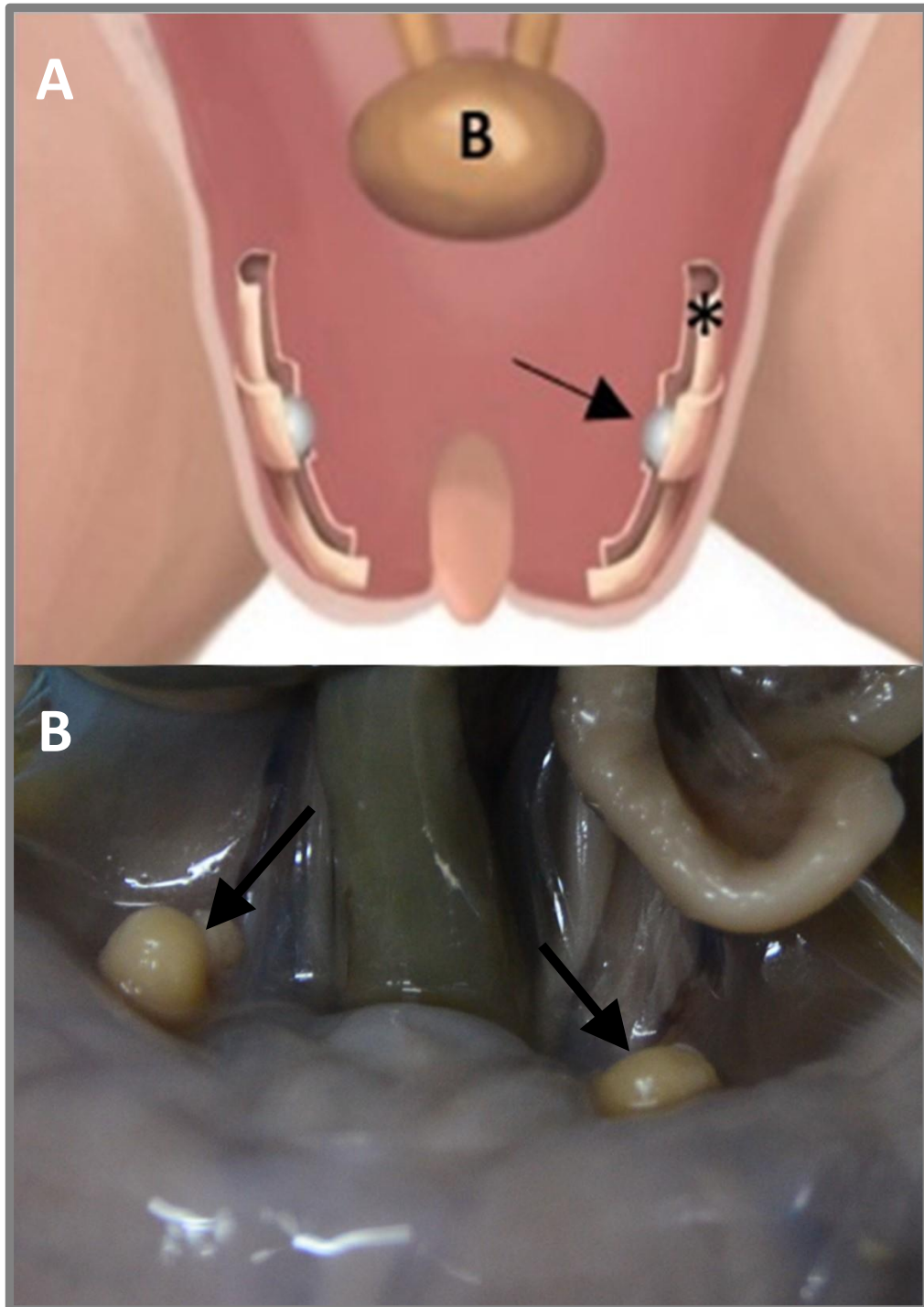


Legenda: (A): Esquema mostrando os testículos na cavidade abdominal; (B): Testículos na cavidade abdominal em um feto de 16 SPC.

B: Bexiga; *: Canal Inguinal; → : Testículo.

Fonte: A autora, 2019.

Figura 17 - Desenho esquemático e foto de feto dissecado de 17 SPC representando a posição do testículo: no canal inguinal (esquema) e anel inguinal interno (foto)

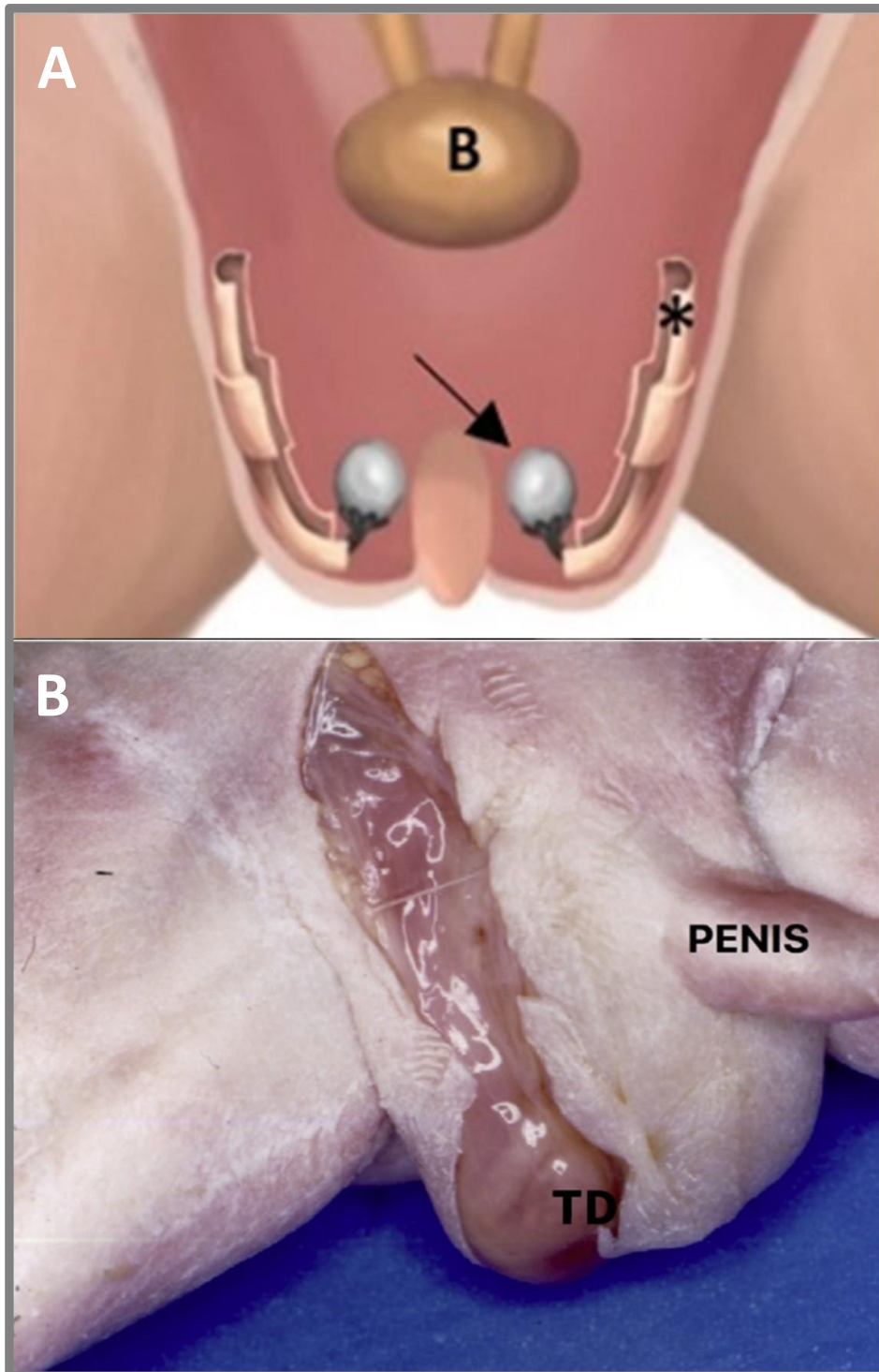


Legenda: (A): Esquema mostrando os testículos no canal inguinal; (B): Testículos iniciando a descida, apresentando-se no anel inguinal interno em um feto de 17 SPC.

B: Bexiga; *: Canal Inguinal; → : Testículo.

Fonte: A autora, 2019.

Figura 18 — Desenho esquemático e foto de feto dissecado de 31 SPC representando a posição do testículo: no escroto



Legenda: (A): Esquema mostrando testículos no escroto; (B): Testículo direito no escroto em um feto de 31 SPC.

B: Bexiga; *: Canal inguinal; → : Testículo.

Fonte: A autora, 2019.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os parâmetros foram analisados estatisticamente e apresentados graficamente. Para a análise estatística foi realizada regressão linear simples, a fim de medir o grau de correlação linear entre as variáveis – idade gestacional versus peso, comprimento vértice-cóccix, comprimento total, utilizando-se o Software Graphpad Prism 5.0, a partir da média dos valores encontrados em cada idade analisada, onde o valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Correlações lineares simples (valores de r^2 menores que 0,4 refletem correlação muito fraca; r^2 entre 0,4 e 0,7 reflete correlação moderada; r^2 maior que 0,7 indica correlação forte; r^2 e igual a 1 indica correlação perfeita) foram calculadas para todas as medidas de comprimento total, comprimento vértice-cóccix e pesos dos fetos, de acordo com a idade fetal em semanas pós-concepção.

5 RESULTADOS

Dos 434 testículos, 329 (75,80%) eram abdominais, 48 (11,05%) eram inguinais e 57 (13,13%) eram escrotais. A Tabela 1 apresenta o resumo dos achados referentes a idade fetal, peso, comprimento total, comprimento vértice-cóccix e posição testicular correlacionados com cada semana gestacional da nossa amostra. Todos os dados morfométricos dos fetos estudados no período de 10 a 35 SPC, podem ser observados nos Anexos C-H e na Tabela 2 os dados morfométricos apenas do período onde foram encontrados os testículos no canal, entre a 17^a e 29^a SPC.

Os dados referentes à posição dos testículos no período entre a 10^a e a 35^a SPC encontram-se na Tabela 3 e Gráfico 1. No Gráfico 2, encontram-se os dados referentes a este período, mostrando as posições dos testículos direitos e esquerdos separadamente.

O primeiro caso de testículo inguinal foi observado em um feto com 17 SPC, 203g e 15cm CVC. Os 48 testículos inguinais foram observados em 29 fetos (13,36% da amostra) com idades entre 17 e 29 SPC, com peso entre 203g e 1220g e CVC entre 13,9cm e 27,5cm. Dos 29 fetos com testículos inguinais, 23 (79,32%) tinham entre 20 e 26 SPC, 3 (10,34%) tinham 17 SPC e 3 (10,34%) tinham mais de 26 SPC, com diferença significativa ($p = 0,004$). Em 19 dos fetos (65,51%) com testículos inguinais, observamos os testículos situados ao mesmo tempo no canal inguinal direito e esquerdo, enquanto em 10 casos (34,49%) encontramos assimetria na transição testicular pelo canal inguinal (Tabela 2).

Não observamos nenhum feto com peso inferior a 200g, CVC abaixo de 22,5cm e menos de 17 SPC com testículo no canal inguinal. Todos os fetos com mais de 30 SPC tinham os dois testículos no escroto.

A análise de regressão linear indicou que o peso fetal ($y = 84,455x - 1249,2$; $r^2 = 0,960$; $p < 0,0001$) aumentou significativa e positivamente com a idade; e o comprimento vértice-cóccix ($y = 0,9176x + 0,8571$; $r^2 = 0,953$; $p < 0,0001$) aumentou significativa e positivamente com a idade; assim como o comprimento total ($y = 1,461x - 1,1335$; $r^2 = 0,982$; $p < 0,0001$) (Gráfico 3).

A análise de regressão linear indicou que o peso fetal ($y = 94,391x - 1289,1$; $r^2 = 0,891$; $p < 0,0001$) aumentou significativa e positivamente com a idade, assim como o comprimento vértice-cóccix ($y = 1,022x - 1,8451$; $r^2 = 0,987$; $p < 0,0001$) e o comprimento total ($y = 1,5039x - 2,897$; $r^2 = 0,980$; $p < 0,0001$) (Gráfico 4).

Tabela 1 - Dados referentes a idade fetal, peso, comprimento total, comprimento
 Legenda: Tabela mostrando todos os dados aferidos de todos os fetos analisados no estudo SPC:
 Semana Pós-concepção; CVC: Comprimento Vértice-cóccix;
 Abd: Abdominal.

Tabela 2 — Medidas dos fetos com testículos no canal inguinal

Feto	SPC	Peso	CVC	Comprimento Total	Testículo Direito	Testículo Esquerdo
1	17	203,0	15,0	22,5	Abd	Canal
2	17	264,4	16,0	23,5	Canal	Abd
3	17	348,0	13,9	56,4	Canal	Abd
4	20	360,0	18,0	26,5	Canal	Canal
5	20	525,0	20,5	30,0	Canal	Canal
6	21	350,0	17,0	24,5	Canal	Abd
7	21	435,0	20,0	29,0	Canal	Canal
8	21	450,0	20,0	29,0	Canal	Abd
9	21	500,0	20,5	29,5	Canal	Canal
10	21	575,0	21,0	31,5	Abd	Canal
11	23	874,0	27,0	37,0	Canal	Canal
12	23	944,0	24,0	35,0	Canal	Canal
13	24	450,0	19,0	30,0	Canal	Canal
14	24	626,0	22,0	32,5	Canal	Canal
15	24	650,0	19,5	31,0	Canal	Canal
16	24	670,0	22,0	34,0	Canal	Canal
17	24	750,0	21,0	31,0	Canal	Canal
18	24	750,0	27,5	40,0	Abd	Canal
19	24	825,0	24,5	35,5	Canal	Canal
20	24	840,0	23,0	36,0	Canal	Canal
21	25	800,0	19,0	35,5	Canal	Canal
22	25	805,0	24,0	35,5	Canal	Canal
23	25	840,0	23,0	35,0	Canal	Canal
24	26	741,0	23,0	34,5	Canal	Scrotum
25	26	918,0	24,5	37,5	Canal	Canal
26	26	1000,0	25,5	38,0	Canal	Canal
27	27	800,0	23,0	37,0	Canal	Canal
28	27	1220,0	27,0	41,5	Canal	Abd
29	29	1010,0	24,5	37,5	Canal	Abd

Legenda: Medidas de todos os fetos onde foram encontrados os testículos no canal inguinal, separados por semana pós- concepção. SPC: Semana Pós-concepção; CVC: Comprimento Vértice-cóccix; Abd: Abdome.

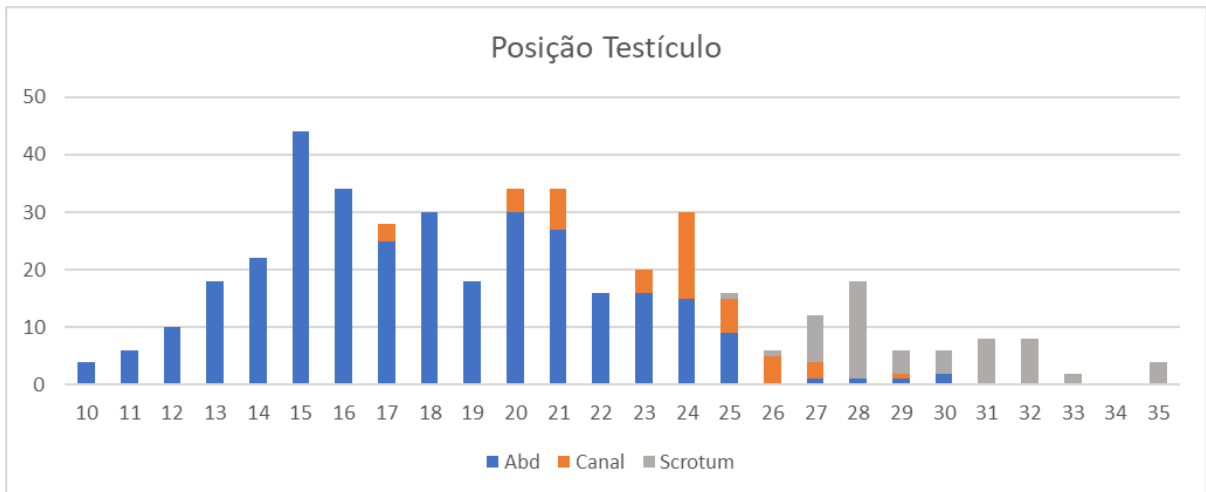
Tabela 3 — Distribuição dos testículos nos períodos analisados

SPC		10 até 35		17 até 29	
Número de Fetos		217		134	
Número de Testículos	Total	434		268	
	Abd	329	75,8%	189	70,5%
	Canal	48	11,1%	48	17,9%

Legenda: SPC: Distribuição do número de fetos e testículos no período todo estudado e no período onde encontramos os testículos no canal inguinal e seus percentuais em cada posição classificada. SPC: Semana Pós-concepção; Abd: Abdominal.

Fonte: A autora, 2019.

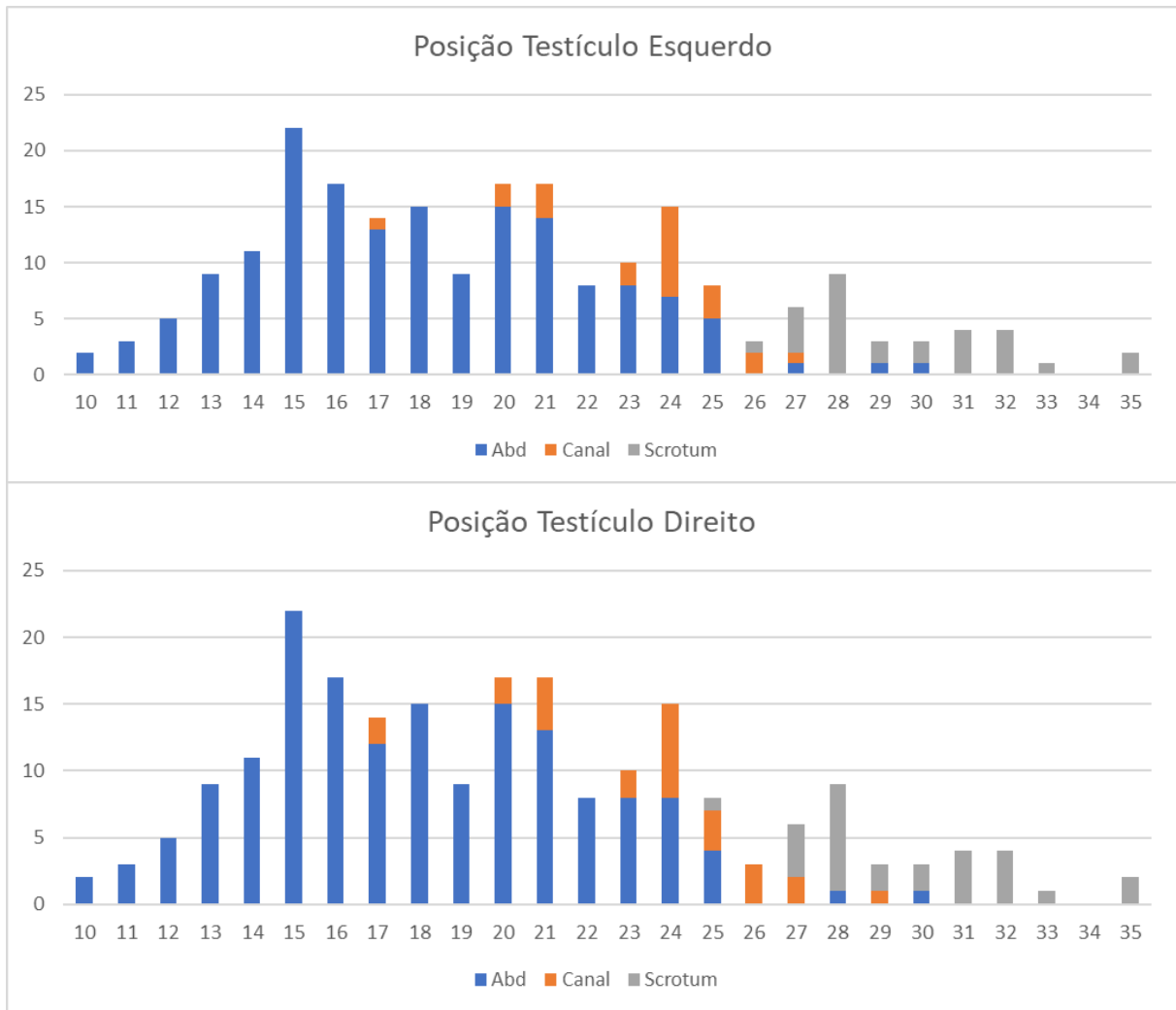
Gráfico 1 - Posição dos testículos nas idades gestacionais analisadas em SPC



Legenda: Gráfico evidenciando a o número de testículos (coluna vertical) e sua posição (barras coloridas) em cada semana pós- concepção (coluna horizontal). Abd: abdominal; SPC: Semanas Pós-concepção.

Fonte: A autora, 2019.

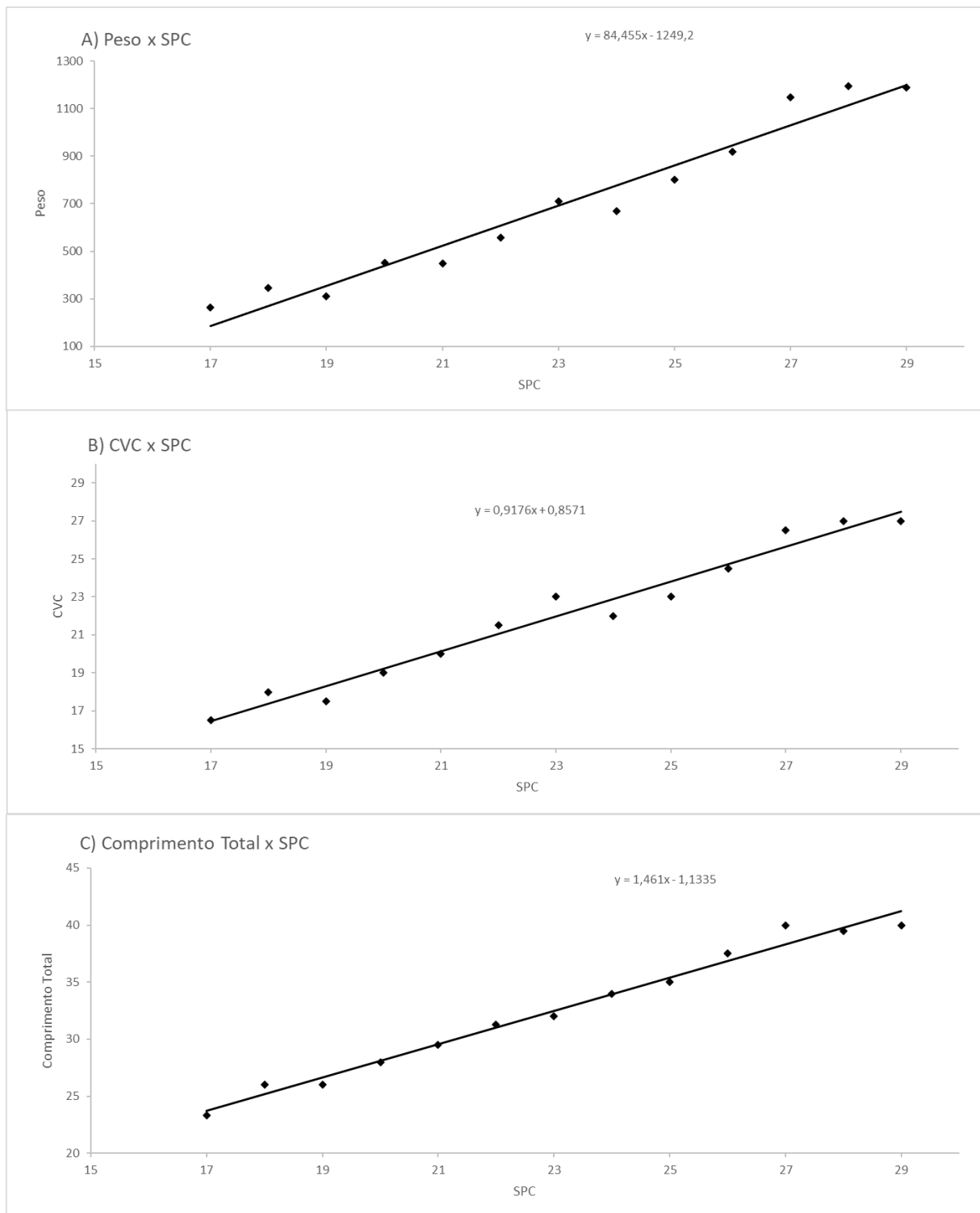
Gráfico 2 - Posição dos testículos nas idades gestacionais analisadas em SPC



Legenda: Gráficos evidenciando a o número de testículos (coluna vertical) e sua posição (barras coloridas) em cada semana pós- concepção (coluna horizontal) divididos entre testículos direito e esquerdo. Abd: abdominal; SPC: Semanas Pós-concepção.

Fonte: A autora, 2019.

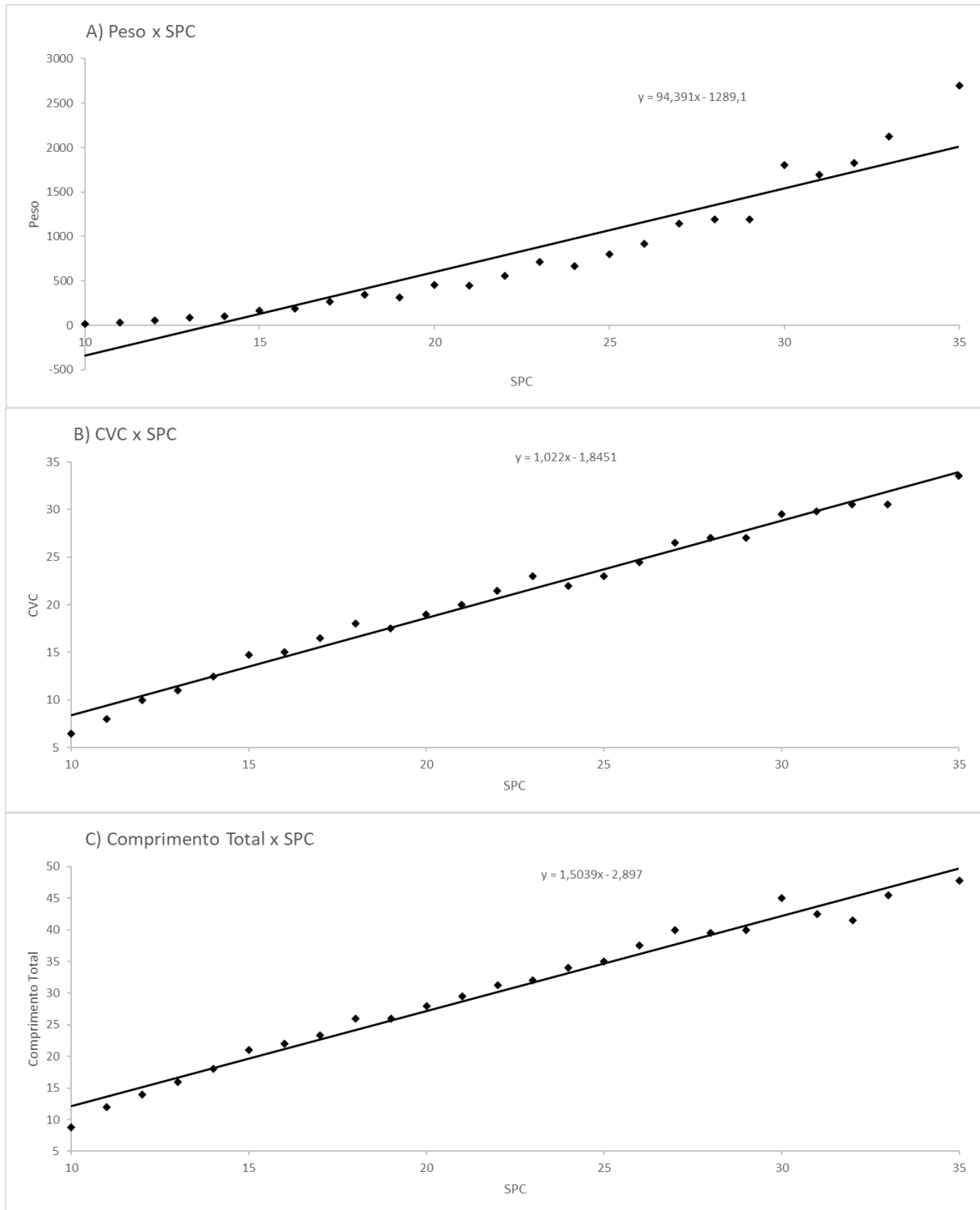
Gráfico 3 - Análise de regressão linear – semanas 17 a 29



Legenda: Regressão linear Simples, correlacionando a idade fetal em SPC com o peso, comprimento vértice- cóccix e comprimento total dos fetos, no período entre 17 e 29 SPC. SPC: Semana Pós-concepção; CVC: Comprimento Vértice-cóccix.

Fonte: A autora, 2019.

Gráfico 4 - Análise de regressão linear – semanas 10 a 35



Legenda: Regressão linear Simples, correlacionando a idade fetal em SPC com o peso, comprimento vértice-cóccix e comprimento total dos fetos, no período entre 10 e 35 SPC. SPC: Semana Pós-concepção; CVC: Comprimento Vértice-cóccix. SPC: Semana Pós-concepção; CVC: Comprimento Vértice-cóccix.

Fonte: A autora, 2019.

6 DISCUSSÃO

O momento exato em que a descida testicular se inicia é controverso. Alguns estudos mostraram que o estágio abdominal começa no primeiro trimestre gestacional, entre a 8ª e a 10ª SPC (HUTSON *et al.*, 2010; HEYNS; HUTSON, 1995). Segundo Favorito e Sampaio (2014a), os testículos passam pela parede abdominal por volta do segundo trimestre gestacional. Em outro trabalho é relatado que os testículos descem do polo inferior do rim até a cavidade pélvica, próximo à bexiga e acima do anel interno, em torno da 15ª e 16ª SPC (HUSMANN, 2009). Também é relatado que a passagem do testículo pelo canal inguinal (estágio inguinoescrotal) começa em torno da 25ª SPC e dura até a 35ª SPC (HEYNS, 1987; NATION *et al.*, 2009a; HUTSON; HASTHORPE, 2005).

Em um estudo com 71 fetos humanos (142 testículos), Favorito e Sampaio (1998) mostraram que, até a 21ª SPC, a maioria dos testículos (88%) estava localizada no abdome. Favorito e Sampaio (2014b) estudaram a assimetria durante a migração testicular em 164 fetos humanos e observaram que 99% dos testículos eram abdominais em fetos com menos de 20 SPC. Em outro estudo recente com 29 fetos humanos masculinos com idades entre 13 e 23 SPC, Favorito *et al.* (2016) observaram que todos os 58 testículos estavam situados na cavidade abdominal, o que mostra que a passagem dos testículos pelo canal inguinal raramente ocorre antes da 20ª SPC.

Fizemos um estudo com uma amostra maior do que os estudos anteriores, 217 fetos, e observamos que todos os fetos com menos de 17 SPC apresentavam os testículos na posição abdominal, e que 94,67% dos testículos (320 testículos) em fetos com menos de 23 SPC eram abdominais, enquanto apenas 5,33 % (18 testículos) permaneceram no canal inguinal. Isso mostra que a passagem dos testículos pelo canal inguinal se intensifica após a 23ª SPC.

Trabalhos anteriores relataram que fetos com 17 SPC já tinham os testículos situados no canal inguinal e que todos os fetos com mais de 30 SPC já tinham testículos no escroto (FAVORITO; SAMPAIO, 2014a; FAVORITO; SAMPAIO, 1998). Outros autores, no entanto, relataram que a descida testicular só é concluída após a 32ª semana pós-concepção (HUTSON *et al.*, 2010; HUSMANN, 2009; HEYNS, 1987).

No presente trabalho verificamos que todos os fetos com mais de 30 SPC apresentavam os testículos localizados no escroto; e que, em fetos entre 17 e 25 SPC, 38 testículos (8,7% da amostra) estavam situados no canal, enquanto apenas 1 testículo em um feto com 25 SPC estava localizado no escroto. Isso evidencia que o segundo estágio da migração testicular através do canal inguinal raramente ocorre antes da 20ª SPC. Em nossa

amostra, também observamos apenas 3 fetos com 17 SPC com testículos no canal inguinal, o que mostra que o segundo estágio da migração testicular pode, em casos raros, começar mais cedo.

Segundo Heyns (1987) e Favorito e Sampaio (1998), a passagem dos testículos pelo canal inguinal ocorre muito rapidamente. Heyns (1987) encontrou apenas 2,6% dos testículos localizados no canal inguinal. Os fetos examinados por ele encontravam-se entre a 21^a e a 29^a SPC. Favorito e Sampaio (1998), em uma amostra de 71 fetos humanos, encontraram 9,14% dos testículos localizados no canal entre a 21^a e a 25^a SPC.

Em nosso trabalho, observamos que 11% dos 434 testículos estavam situados no canal inguinal entre a 17^a e a 29^a SPC, confirmando que a passagem é muito rápida. Além disso, constatamos que 82,75% dos testículos inguinais encontraram-se em fetos entre 20 e 26 SPC, indicando intensificação da transição nesse período.

Vários parâmetros foram propostos para determinar a idade gestacional de fetos humanos, dos quais o comprimento vértice-cóccix e o peso fetal são alguns dos mais importantes (MANTONI *et al.*, 1982; KOPTA *et al.*, 1983). Estudos correlacionando parâmetros fetais com descida testicular durante o período fetal humano são raros na literatura (FAVORITO *et al.*, 2010). Em nossa amostra, observamos que os três parâmetros estudados (peso fetal, comprimento total e comprimento vértice-cóccix) aumentaram significativa e positivamente com a idade fetal. Os fetos com testículos localizados no canal inguinal apresentaram comprimento total entre 22,5cm e 41,5cm; CVC entre 13,9cm e 27,5cm e peso entre 203g e 1220g. Essas informações podem ser úteis na avaliação da descida testicular, em especial em recém-nascidos de baixo peso.

Devemos mencionar algumas limitações deste estudo: 1) tamanho pequeno da amostra — uma amostra maior tornaria nossas conclusões mais fortes, mas o acesso a fetos humanos é limitado; 2) distribuição desigual de SPC no período estudado — não tivemos fetos com menos de 10 SPC, com 34 e 36 SPC, em algumas idades tínhamos 3 fetos e em outras apenas 1 ou 2. No entanto, em nossa opinião, a distribuição da amostra durante esse importante período de migração testicular foi adequada.

CONCLUSÃO

Após analisar a posição do testículo considerando a idade gestacional e correlacionar por meio de regressão linear os seguintes parâmetros: idade gestacional x peso; idade gestacional x comprimento vértice-cóccix (CVC); e idade gestacional x comprimento total (CT), em todo o período estudado (entre a 10^a e a 35^a SPC) e no período em que encontramos os testículos situados no canal inguinal (entre a 17^a e a 29^a SPC), concluímos que:

A passagem dos testículos pelo canal inguinal é um processo rápido, uma vez que, do total de 217 fetos analisados, apenas 13% apresentaram testículo no canal inguinal. O estágio inguinoescrotal foi observado no período entre a 17^a e 29^a SPC, ocorrendo mais intensamente entre a 20^a e 26^a SPC.

Todos os parâmetros analisados apresentaram forte correlação positiva.

REFERÊNCIAS

ABACI, A. *et al.* Epidemiology, Classification and Management of Undescended Testes: Does Medication Have Value in its Treatment? *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* v. 5 n.2, p. 65-72, 2013.

ABE, T. *et al.* Cranial attachment of the gubernaculum associated with undescended testes. *J Ped Surg.* v. 31, n. 5, p. 652-655, 1996.

ALI, M. S. *et al.* High Transverse Scrotal Incision Orchiopexy for Undescended Testes. *Mymensingh Med J.* v. 28, n. 5, p. 542-546, 2019.

ALLNUTT, B.; *et al.* The common fetal development of the mammary fat pad and gubernaculum. *J Ped Surg.* v. 46, n. 2, p. 378-383, 2011.

ATTAH, A. A.; HUTSON, J. M. The role of intra-abdominal pressure in cryptorchidism. *J Urol.* v. 150, n. 3, p. 994, 1993.

BARTECZKO, K. J.; JACOB, M. I. The testicular descent in humans. Origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* v. 156, n. III-X, p. 1-98, 2000.

BARTHOLD, J. S.; *et al.* Testicular position in the androgen insensitivity syndrome: Implications for the role of androgens in testicular descent. *J Urol.* v.164, n. 2, p. 497-501, 2000.

BEASLEY, S.W.; HUTSON, J. M. The role of the gubernaculum in testicular descent. *J Urol.* v. 140, n. 5, p. 1191-1193, 1988.

BRAZ, A. Anomalies of testicular migration in Pediatrics. *Pediatr. mod;* v. 49, 2013.

CHO, A.; *et al.* Undescended testis. *BMJ.* v. 364, p. 1926, 2019.

CLARNETTE, T. D.; HUTSON, J. M. The genitofemoral nerve may link testicular inguinal-scrotum descent with congenital inguinal hernia. *Aust N Z J Surg.* v. 66, n. 9, p. 612, 1996.

COSTA, W. S.; *et al.* Testicular Migration: Remodeling of connective tissue and muscle cells in human gubernaculum testis. *J Urol.* v. 167, n. 5, p. 2171-2176, 2002.

DOCIMO, S. G. *et al.* The Undescended Testicle: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* v. 62, n. 9, p. 2037-2044, 2000.

EL ZOGHBI, C. S. *et al.* Structural analysis of gubernaculum testis in cryptorchid patients submitted to treatment with human chorionic gonadotrophin. *Int Braz J Urol.* v. 33, n. 2, p. 223-229, 2007.

ELDER, J. S. *et al.* Androgenic sensitivity of the gubernaculum testis: Evidence for hormonal/mechanical interactions in testicular descent. *J Urol.* v. 127, n. 1, p. 170-176, 1982.

ELDER, J. S. Surgical Management of the Undescended Testis: Recent Advances and Controversies. *Eur J Pediatr Surg.* v. 26, n. 5, p. 418-426, 2016.

FAVORITO, L. A. *et al.* Distal insertions of gubernaculum testis and their relationships with testicular ectopia. *J Urol.* v. 170, n. 2, p. 554-553, 2003.

FAVORITO, L. A.; SAMPAIO, F. J. Anatomical relationships between testis and epididymis during the fetal period in humans (10 to 36 weeks post conception). *Eur Urol.* v. 33, n. 1, p. 121-123, 1998.

FAVORITO, L. A. *et al.* Proximal insertions of gubernaculum testis in normal human fetuses and in boys with cryptorchidism. *J Urol.* v. 164, n. 3, p. 792-794, 2000.

FAVORITO, L. A. *et al.* Is there a trans-abdominal testicular descent during the second gestational trimester? Study in human fetuses between 13 and 23 weeks post conception. *Int Braz J Urol.* v. 42, n. 3, p. 558-563, 2016.

FAVORITO, L. A. *et al.* The importance of the gubernaculum in testicular migration during the human fetal period. *Int Braz J Urol.* v. 40, n. 6, p. 722-729, 2014.

FAVORITO, L. A. *et al.* The position of the testis during the fetal period. An additional parameter to estimate fetal weight. *Int Braz J Urol.* v. 36, n. 5, p. 609-13, 2010.

FAVORITO, L. A.; SAMPAIO, F. J. Morfologia Urogenital Aplicada à Urologia Pediátrica. 1. ed., Rio de Janeiro: *MGSC*, v. 1, p. 1-47, 2014a.

FAVORITO, L. A.; SAMPAIO, F. J. Testicular migration chronology: do the right and the left testes migrate at the same time? Analysis of 164 human fetuses. *BJU Int.* v. 113, n. 4, p. 650-3, 2014b.

FAVORITO, L. A. Translational research in Pediatric Urology. Springer – cap. 5. *In Press*. 2020.

FENTENER VAN VLISSINGEN *et al.* Growth and differentiation of the gubernaculum testis during testicular descent in the pig: Changes in the extracellular matrix, DNA content, and hyaluronidase, -glucuronidase, and -N-acetylglucosaminidase activities. *J Urol.* v. 142, n. 3, p. 837-845, 1989.

FREY, H. J.; RAJFER, J. Role of the gubernaculum and intraabdominal pressure in the process of testicular descent. *J Urol.* v. 131, n. 3, p. 574-9, 1984.

FU, P. *et al.* Synthesis, conformations, receptor binding and biological activities of monobiotinylated human insulin-like peptide 3. *J Pept Res.* v. 63, n.2, p. 91-98, 2004.

GILL, B.; KOGAN, S. Cryptorchidism. Current concepts. *Pediatr Clin North Am.* v. 44, n.5, p. 1211-1227, 1997.

GOEL, P. *et al.* Undescended testicle: An update on fertility in cryptorchid men. *Indian J Med Res.* v. 141, n. 2, p. 163-171, 2015.

GRINSPON, R. P. *et al.* Anti-Müllerian Hormone and Testicular Function in Prepubertal Boys with Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* n. 9, p. 182, 2018.

GURNEY, J. K. *et al.* Risk Factor for Cryptorchidism. *Nat Rev Urol.* v. 14, n. 9, p. 534-548, 2017.

GURUNG, P. *et al.* Physiology, Male Reproductive System. *In: StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Jan 2020.

HACK, W. W. *et al.* Acquired undescended testis: putting the pieces together. *Int J Androl.* v. 35, n. 1, p. 41-45, 2012.

HADZISELIMOVIC, F. On the descent of the epididymo-testicular unit, cryptorchidism, and prevention of infertility. *Basic Clin Androl.* v. 27, p. 21, 2017.

HERN, W. M. Correlation of fetal age and measurements between 10 and 26 weeks of gestation. *Obst Gynecol.* v. 63, n. 1, p. 26-32, 1984.

HEYNS, C. F. *et al.* The glycosaminoglycans of the gubernaculum during testicular descent in the fetus. *J Urol.* v. 143, n. 3, p. 612-617, 1990.

HEYNS, C. F.; HUTSON, J. M. Historical review of theories on testicular descent. *J Urol.* v. 153, n. 3, p. 754-767, 1995.

HEYNS, C. F. The Gubernaculum during testicular descent in the human fetus. *J Anat.* v. 153, p. 93-112, 1987.

HILL, M. A. Developing the Digital Kyoto Collection in Education and Research. *The Anatomical Record.* v. 301, n. 6, p. 998–1003, 2018.

HUGHES, I. A.; ACERINI, C. L. Factors controlling testis descent. *Eur J Endocrinol.* v. 159, n. (Suppl 1), p. S75-82, 2008.

HUSMANN, D. A. Testicular descent: a hypothesis and review of current controversies. *Pediatr Endocrinol Rev.* v. 6, n. 4, p. 491-495, 2009.

HUSMANN, D. A.; LEVY, J. B. Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. *Urologia.* v. 46, n. 2, p. 267-276, 1995.

HUTSON, J. M.; HASTHORPE, S. Abnormalities of testicular descent. *Cell Tissue Res.* v. 322, n. 1, p.155-158, 2005.

HUTSON, J. M. *et al.* Regulation of Testicular descent. *Pediatr Surg Int.* v. 31, n. 4, p. 317-325, 2015.

HUTSON, J. M. *et al.* Undescended testis: What paediatricians need to know. *J Paediatr Child Health*. v. 53, p. 1101-1104, 2017.

HUTSON, J. M. *et al.* The Regulation of Testicular Descent and the Effects of Cryptorchidism. *Endocrine Reviews*. v. 34, n. 5, p. 725-752, 2013.

HUTSON, J. M. *et al.* Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg*. v. 19, n. 3, p. 215-224, 2010.

JACKSON, M. B. *et al.* Anatomical findings at orchiopexy. *Br J Urol*. v. 59, n. 6, p. 568-571, 1987.

JOHANSEN, T. E. B.; BLOOM, G. P. Histological studies of gubernaculum testis taken during orchiopexies. *Scand J Urol Nephrol*. v. 22, n. 2, p. 107-108, 1988.

KALEVA, M.; TOPPARI, J. Genetics and Hormones in Testicular Descent. *Hormônios (Atenas)*. v. 2, n. 4, p. 211-216, 2003.

KOLON, T. F. *et al.* Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol*. v. 192, n. 2, p. 337-345, 2014.

KOPTA, M. M. *et al.* A comparison of the reliability of the estimated date of confinement predicted by crown-rump length and biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol*. v. 145, n. 5, p. 562-565, 1983.

LANGMAN, J. *Embriologia Médica - Desenvolvimento humano normal e anormal*. 2. ed., São Paulo: Atheneu, p. 170-175, 1970.

LEE, P. *et al.* Review of recent outcome data of disorders of sex development (DSD): emphasis on surgical and sexual outcomes. *J Pediatr Urol*. v. 8, n. 6, p. 611-615, 2012.

LIE, G.; HUTSON, J. M. The role of cremaster muscle in testicular descent in humans and animal models. *Pediatr Surg Int*. v. 27, n.12, p. 1255-1265, 2011.

LONGUI, C. A. Cryptorchidism: diagnosis and treatment. *Anq Bras Endocrinol Metab*. v. 49, n. 1, p. 165-171, 2005.

MANTONI, M. *et al.* growth delay in threatened abortion: an ultrasound study. *Br J Obstet Gynecol.* v. 89, n. 7, p. 525-527, 1982.

MAU, E. E.; LEONARD, M. P. Practical approach to evaluating testicular status in infants and children. *Can Fam Physician.* v. 63, n. 6, p. 432-435, 2017.

MERCER, B. M. *et al.* Fetal foot length as a predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* v. 156, n. 2, p. 350-5, 1987.

NATION, T. R. *et al.* The hormonal control of testicular descent. *Pediatr Endocrinol Rev.* v. 7, n. 1, p. 22-31, 2009a.

NATION, T. *et al.* The anti-androgen flutamide perturbs inguino-scrotal testicular descent in rat and suggests a link with mammary development. *J Pediatr Surg.* v. 44, n.12, p. 2330-2334, 2009b.

NIGHTINGALE, S. S. *et al.* Mythical 'Tails of Lockwood'. *Anz J Surg.* v. 78, n. 11. p. 999-1005, 2008.

NISTAL, M. *et al.* Perspectives in Pediatric Pathology: Chapter 2. Testicular Descent. *Pediatr Dev Pathol.* v. 18, n. 2, p. 103-108, 2015.

PASK, A. The Reproductive System. *Adv Exp Med Biol.* v. 886, p. 1-12, 2016.

PLATT, L. D. *et al.* Fetal foot length: relationship to menstrual age and fetal measurements in the second trimester. *Obstet Gynecol.* n. 71, p. 526-31, 1988.

PUNWANI, V. V. *et al.* Testicular ectopia: Why does it happen and what do we do? *J Pediatr Surg.* v. 52, n. 11, p. 1842-1847, 2017.

RAMAREDDY, R. S. *et al.* Ectopic testis in children; experience with 7 cases. *J Pediatr Surg.* v. 48, n. 3, p. 538-541, 2013.

REDMAN, J. F. The ascending (acquired undescended) testis: a phenomenon? *BJU Int.* v. 95, n. 9, p. 1165-1167, 2005.

REY, R. *et al.* Sexual Differentiation. *Endotext [on-line]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000-2016. Disponível em: <https://www.endotext.org/wp->

content/uploads/pdfs/sexual-differentiation.pdf. Acesso em: 2 set. 2020.

SADLER, T. W. *Langman's Medical Embryology*. 7. ed., Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.

SAMPAIO, F. J.; ARAGÃO, A. H. Study of the fetal kidney length growth during the second and third trimesters of gestation. *Eur Urol*. v. 17, n. 1, p. 62-5, 1990.

SAMPAIO, F. J.; FAVORITO, L. A. Analysis of testicular migration during the fetal period in humans. *J Urol*. v. 159, n. 2, p. 540-542, 1998.

SHARMA, D. *et al.* Identifying and addressing training deficiencies in the examination of cryptorchidism-a quality improvement study. *J Pediatr Urol*. v. 16, n. 1, p. 61.e1-61 e 8, 2019.

SHEN, J. *et al.* Macroscopic Whole-Mounts of the Developing Human Fetal Urogenital-Genital Tract: Indifferent Stage to Male and Female Differentiation. *Differentiation*. v. 103, p. 5–13, 2018.

SHIELDS, L. B. E. *et al.* Scrotal Ultrasound Is Not Routinely Indicated in the Management of Cryptorchidism, Retractable Testes, and Hydrocele in Children. *Glob Pediatr Health*. n. 6, e-Collection. 2019.

SNODGRASS, W. *et al.* Current referral patterns and means to improve accuracy in diagnosis of undescended testis. *Pediatrics*. v. 127, n. 2, p. e382-388, 2011.

SOBRINHO, J. M. D. L. Criptorquia. *Rev Med Minas Gerais*. v. 14, n. 4, p. 278-82, 2004.

SOITO, I. C. *et al.* Extracellular matrix remodeling in the human gubernaculum during fetal testicular descent and in cryptorchidic children. *World J Urol*. v. 29, n. 4, p. 535-540, 2011.

STREETER, G. L. Weight, sitting height, head size, foot length and menstrual age of the human embryo. *Contr Embryol Carnegie Instn*, v. 11, p. 143-170, 1920.


THORUP, J.; CORTES, D. Surgical Management of Undescended Testis – Timetable and Outcome: A Debate. *Sex Dev. Sex Dev*. v. 13, n. 1, p. 11-19, 2019.



VIRTANEN, H. E. *et al.* Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatr.* v. 96, n. 5, p. 622-627, 2007.

VIRTANEN, H. E.; TOPPARI, J. Embryology and Physiology of testicular development and descent. *Pediatr Endocrinol Ver.* n. 11(Suppl 2), p. 206-213, 2014.

WENSING, C. J. G. The embryology of testicular descent. *Horm Res*, v. 30, n. 4-5, p. 144-152, 1988.

ANEXO A - Submissão no sistema Plataforma Brasil e aprovação pelo comitê de ética

 Plataforma Brasil

 principal
  sair

Público
Pesquisador
Alterar Meus Dados
TATIANA SILVA COSTA GREGORY BENZI - Pesquisador | V3.2
Sua sessão expira em: 37min 38

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA



DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Passagem dos testículos pelo canal inguinal Análise em fetos humanos
Pesquisador Responsável: TATIANA SILVA COSTA GREGORY BENZI
Área Temática:
Versão: 1
CAAE:
Submetido em: 12/02/2020
Instituição Proponente: PROGRAMA de PÓS-GRADUAÇÃO em FISIOPATOLOGIA e CIÊNCIAS CIRÚRGICAS
Situação da Versão do Projeto: Em Recepção e Validação Documental
Localização atual da Versão do Projeto: UERJ - Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Patrocinador Principal: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

COORDENADOR ORIGINAL
 PLATAFORMA BRASIL

DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA


- ↳ Versão em Tramitação (PO) - Versão 1
 - ↳ Projeto Original (PO) - Versão 1
 - ↳ Documentos do Projeto
 - ↳ Folha de Rosto - Submissão 1
 - ↳ Informações Básicas do Projeto - Subm
 - ↳ Projeto Detalhado / Brochura Investigac
 - ↳ TCLE / Termos de Assentimento / Justif
 - ↳ Apreciação 1 - UERJ - Hospital Universitári
 - ↳ Projeto Completo

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações
Folha de Rosto	Postado	 FolhaRostoAssinada.pdf	22/08/2019 13:51:11	

DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Passagem dos testículos pelo canal inguinal Análise em fetos humanos
Pesquisador Responsável: TATIANA SILVA COSTA GREGORY BENZI
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 30706720.8.0000.5259
Submetido em: 12/02/2020
Instituição Proponente: PROGRAMA de PÓS-GRADUAÇÃO em FISIOPATOLOGIA e CIÊNCIAS CIRÚRGICAS
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

COORDENADOR
 PLATAFORMA BRASIL





Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1403222

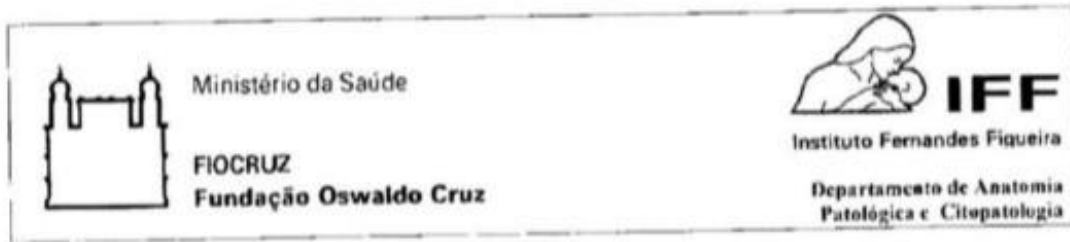
DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

- ↳ Versão Atual Aprovada (PO) - Versão 1
 - ↳ Projeto Original (PO) - Versão 1
 - ↳ Documentos do Projeto
 - ↳ Comprovante de Recepção - Submissã
 - ↳ Folha de Rosto - Submissão 1
 - ↳ Informações Básicas do Projeto - Subm
 - ↳ Projeto Detalhado / Brochura Investigac
 - ↳ TCLE / Termos de Assentimento / Justif
 - ↳ Apreciação 1 - UERJ - Hospital Universitári
 - ↳ Projeto Completo

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações

LISTA DE APRECIÇÕES DO PROJETO

Apreciação	Pesquisador Responsável	Versão	Submissão	Modificação	Situação	Exclusiva do Centro Coord.	Ações
PO	TATIANA SILVA COSTA GREGORY BENZI	1	12/02/2020	17/04/2020	Aprovado	Não	   


ANEXO B - Solicitação de doação de fetos

Rio de Janeiro 5 de outubro de 2010

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Ilmo Chefe do Departamento de Anatomia Humana

Em conformidade com a legislação Lei nº 8.501, de 30 de novembro de 1992 em seu artigo quarto, efetivamos a doação de fetos, relacionados em anexo, à Universidade Estadual do Rio de Janeiro – UERJ – para fins de pesquisa e estudos.


Dra. Elide G. Almeida
Chefe do Departamento

ANEXO C - Dados dos fetos da 10ª até 14ª SPC

Feto	Semanas Pós-Concepção	Peso	Comprimento Vértice-Cóccix	Comprimento Total	Testículo Direito	Testículo Esquerdo
1	10,0	14,0	6,4	8,0	Abd	Abd
2	10,0	16,0	6,5	9,5	Abd	Abd
3	11,0	20,0	7,0	10,0	Abd	Abd
4	11,0	28,0	8,0	12,0	Abd	Abd
5	11,0	30,0	9,5	12,0	Abd	Abd
6	12,0	36,0	9,0	13,0	Abd	Abd
7	12,0	36,8	8,0	12,0	Abd	Abd
8	12,0	51,4	10,0	15,0	Abd	Abd
9	12,0	76,0	10,5	14,0	Abd	Abd
10	12,0	94,0	13,5	18,0	Abd	Abd
11	13,0	30,0	7,0	10,0	Abd	Abd
12	13,0	40,0	8,0	11,0	Abd	Abd
13	13,0	68,0	13,0	18,5	Abd	Abd
14	13,0	73,0	11,0	15,5	Abd	Abd
15	13,0	82,1	11,0	16,0	Abd	Abd
16	13,0	85,8	11,0	16,5	Abd	Abd
17	13,0	85,8	8,5	11,0	Abd	Abd
18	13,0	104,0	12,0	16,0	Abd	Abd
19	13,0	160,0	15,5	21,0	Abd	Abd
20	14,0	70,0	9,5	14,0	Abd	Abd
21	14,0	70,0	10,0	14,5	Abd	Abd
22	14,0	88,0	12,5	18,0	Abd	Abd
23	14,0	90,1	11,5	17,0	Abd	Abd
24	14,0	91,4	12,5	18,5	Abd	Abd
25	14,0	99,0	13,0	20,0	Abd	Abd
26	14,0	101,0	11,5	17,0	Abd	Abd
27	14,0	103,0	13,0	18,5	Abd	Abd
28	14,0	110,0	13,0	18,5	Abd	Abd
29	14,0	113,0	12,0	17,0	Abd	Abd
30	14,0	134,0	14,0	18,0	Abd	Abd

Legenda: SPC: Semana Pós-concepção; Abd: Abdominal.

Fonte: A autora, 2019.

ANEXO D - Dados dos fetos da 15ª e 16ª SPC

Feto	Semanas Pós-Concepção	Peso	Comprimento Vértice-Cóccix	Comprimento Total	Testículo Direito	Testículo Esquerdo
31	15,0	90,0	12,5	19,0	Abd	Abd
32	15,0	104,0	14,0	20,0	Abd	Abd
33	15,0	116,0	14,0	21,0	Abd	Abd
34	15,0	120,0	13,0	18,5	Abd	Abd
35	15,0	124,0	13,0	19,5	Abd	Abd
36	15,0	124,0	13,5	19,0	Abd	Abd
37	15,0	130,0	13,5	20,0	Abd	Abd
38	15,0	130,0	14,0	19,5	Abd	Abd
39	15,0	134,7	16,0	24,0	Abd	Abd
40	15,0	148,0	13,0	18,5	Abd	Abd
41	15,0	167,0	14,4	20,5	Abd	Abd
42	15,0	167,0	14,0	21,0	Abd	Abd
43	15,0	168,0	16,5	23,0	Abd	Abd
44	15,0	170,0	15,0	21,0	Abd	Abd
45	15,0	172,0	15,0	22,0	Abd	Abd
46	15,0	172,2	15,0	22,0	Abd	Abd
47	15,0	188,0	16,5	25,0	Abd	Abd
48	15,0	196,0	15,0	21,0	Abd	Abd
49	15,0	206,0	15,0	20,0	Abd	Abd
50	15,0	225,0	17,0	24,0	Abd	Abd
51	15,0	225,2	17,0	24,0	Abd	Abd
52	15,0	232,0	15,5	23,0	Abd	Abd
53	16,0	120,0	13,0	19,5	Abd	Abd
54	16,0	145,0	16,0	22,0	Abd	Abd
55	16,0	162,0	17,0	25,0	Abd	Abd
56	16,0	167,7	14,0	21,0	Abd	Abd
57	16,0	171,0	14,5	21,0	Abd	Abd
58	16,0	171,4	14,5	21,0	Abd	Abd
59	16,0	180,0	14,5	22,0	Abd	Abd
60	16,0	188,0	15,0	22,0	Abd	Abd
61	16,0	189,0	15,0	21,5	Abd	Abd
62	16,0	190,0	14,5	20,0	Abd	Abd
63	16,0	190,0	14,0	20,5	Abd	Abd
64	16,0	198,0	17,0	24,5	Abd	Abd
65	16,0	238,0	16,0	23,0	Abd	Abd
66	16,0	246,0	18,8	24,6	Abd	Abd
67	16,0	272,0	17,0	25,0	Abd	Abd
68	16,0	286,0	18,1	24,1	Abd	Abd
69	16,0	394,0	18,0	22,0	Abd	Abd

Legenda: SPC: Semana Pós-concepção; Abd: Abdominal.

Fonte: A autora, 2019.

ANEXO E - Dados dos fetos da 17ª até 19ª SPC

Feto	Semanas Pós-Concepção	Peso	Comprimento Vértice-Cóccix	Comprimento Total	Testículo Direito	Testículo Esquerdo
70	17,0	202,0	15,5	23,0	Abd	Abd
71	17,0	203,0	15,0	22,5	Abd	Canal
72	17,0	203,0	15,0	22,5	Abd	Abd
73	17,0	210,0	15,5	22,5	Abd	Abd
74	17,0	230,0	16,0	23,0	Abd	Abd
75	17,0	242,0	18,0	24,0	Abd	Abd
76	17,0	263,0	17,0	23,5	Abd	Abd
77	17,0	264,4	16,0	23,5	Canal	Abd
78	17,0	265,0	17,0	23,0	Abd	Abd
79	17,0	280,0	17,0	24,0	Abd	Abd
80	17,0	312,0	18,5	25,0	Abd	Abd
81	17,0	330,0	17,0	22,5	Abd	Abd
82	17,0	348,0	13,9	56,4	Canal	Abd
83	17,0	370,0	19,0	26,0	Abd	Abd
84	18,0	170,0	16,0	22,5	Abd	Abd
85	18,0	230,0	14,5	22,0	Abd	Abd
86	18,0	250,0	16,5	23,5	Abd	Abd
87	18,0	280,0	18,5	27,5	Abd	Abd
88	18,0	310,0	18,0	25,0	Abd	Abd
89	18,0	340,0	18,0	26,5	Abd	Abd
90	18,0	344,0	18,5	26,0	Abd	Abd
91	18,0	344,8	18,5	26,0	Abd	Abd
92	18,0	351,0	16,0	25,0	Abd	Abd
93	18,0	373,0	17,5	24,0	Abd	Abd
94	18,0	373,4	17,5	24,0	Abd	Abd
95	18,0	388,0	18,0	27,0	Abd	Abd
96	18,0	388,5	18,0	27,0	sbd	Abd
97	18,0	435,0	21,0	28,0	Abd	Abd
98	18,0	365,0	19,0	30,0	Abd	Abd
99	19,0	280,0	18,0	26,5	Abd	Abd
100	19,0	295,0	21,0	28,0	Abd	Abd
101	19,0	299,0	16,5	24,5	Abd	Abd
102	19,0	300,0	16,5	24,5	Abd	Abd
103	19,0	311,0	17,5	25,0	Abd	Abd
104	19,0	341,0	17,0	26,0	Abd	Abd
105	19,0	341,9	17,0	26,0	Abd	Abd
106	19,0	381,0	19,0	27,0	Abd	Abd
107	19,0	430,0	19,0	27,5	Abd	Abd

Legenda: SPC – semana pós-concepção; Abd – abdominal

Fonte: A autora, 2019.

ANEXO F - Dados dos fetos da 20ª até 22ª SPC

Feto	Semanas Pós-Concepção	Peso	Comprimento Vértice-Cóccix	Comprimento Total	Testículo Direito	Testículo Esquerdo
108	20,0	250,0	15,5	23,5	Abd	Abd
109	20,0	275,0	16,5	26,0	Abd	Abd
110	20,0	330,0	18,5	27,0	Abd	Abd
111	20,0	360,0	18,0	26,5	Canal	Canal
112	20,0	371,0	19,0	27,5	Abd	Abd
113	20,0	381,0	18,0	27,5	Abd	Abd
114	20,0	390,0	17,0	27,0	Abd	Abd
115	20,0	422,0	18,0	26,5	Abd	Abd
116	20,0	452,0	19,5	28,0	Abd	Abd
117	20,0	454,0	20,0	29,5	Abd	Abd
118	20,0	454,0	20,0	29,5	Abd	Abd
119	20,0	468,0	18,0	28,5	Abd	Abd
120	20,0	490,0	21,5	31,0	Abd	Abd
121	20,0	520,0	21,0	31,0	Abd	Abd
122	20,0	525,0	20,5	30,0	Canal	Canal
123	20,0	590,0	19,5	30,5	Abd	Abd
124	20,0	793,4	24,5	35,0	Abd	Abd
125	21,0	350,0	18,5	27,0	Abd	Abd
126	21,0	350,0	18,0	28,0	Abd	Abd
127	21,0	350,0	17,0	24,5	Canal	Abd
128	21,0	390,0	18,5	28,0	Abd	Abd
129	21,0	404,0	18,5	27,5	Abd	Abd
130	21,0	415,0	19,0	27,5	Abd	Abd
131	21,0	430,0	19,0	30,0	Abd	Abd
132	21,0	435,0	20,0	29,0	Canal	Canal
133	21,0	450,0	20,0	29,0	Canal	Abd
134	21,0	479,0	21,5	30,0	Abd	Abd
135	21,0	500,0	20,5	29,5	Canal	Canal
136	21,0	531,0	22,0	31,5	Abd	Abd
137	21,0	544,0	22,0	33,0	Abd	Abd
138	21,0	544,1	22,0	33,0	Abd	Abd
139	21,0	575,0	21,0	31,5	Abd	Canal
140	21,0	594,0	22,5	32,5	Abd	Abd
141	21,0	610,0	22,5	32,0	Abd	Abd
142	22,0	415,0	21,0	30,0	Abd	Abd
143	22,0	436,0	19,0	27,0	Abd	Abd
144	22,0	460,0	19,5	30,0	Abd	Abd
145	22,0	520,0	20,0	29,5	Abd	Abd
146	22,0	594,0	22,5	32,5	Abd	Abd
147	22,0	661,0	23,0	33,0	Abd	Abd
148	22,0	661,6	23,0	33,0	Abd	Abd
149	22,0	860,0	22,0	33,0	Abd	Abd

Legenda: SPC: Semana Pós-concepção; Abd: Abdominal

Fonte: A autora, 2019.

ANEXO G - Dados dos fetos da 23ª até 27ª SPC

Feto	Semanas Pós-Concepção	Peso	Comprimento Vértice-Cóccix	Comprimento Total	Testículo Direito	Testículo Esquerdo
150	23,0	535,0	21,5	32,0	Abd	Abd
151	23,0	560,0	20,0	29,0	Abd	Abd
152	23,0	580,0	21,0	31,5	Abd	Abd
153	23,0	600,0	20,5	31,5	Abd	Abd
154	23,0	710,0	23,0	32,0	Abd	Abd
155	23,0	710,9	23,0	32,0	Abd	Abd
156	23,0	778,0	23,5	34,5	Abd	Abd
157	23,0	778,8	23,5	34,5	Abd	Abd
158	23,0	874,0	27,0	37,0	Canal	Canal
159	23,0	944,0	24,0	35,0	Canal	Canal
160	24,0	450,0	19,0	30,0	Canal	Canal
161	24,0	520,0	21,0	30,0	Abd	Abd
162	24,0	570,0	23,0	35,0	Abd	Abd
163	24,0	590,0	21,0	32,0	Abd	Abd
164	24,0	626,0	22,0	32,5	Canal	Canal
165	24,0	650,0	19,5	31,0	Canal	Canal
166	24,0	660,0	20,0	31,0	Abd	Abd
167	24,0	670,0	22,0	34,0	Canal	Canal
168	24,0	725,0	23,0	34,5	Abd	Abd
169	24,0	750,0	21,0	31,0	Canal	Canal
170	24,0	750,0	27,5	40,0	Abd	Canal
171	24,0	770,0	23,0	34,0	Abd	Abd
172	24,0	825,0	24,5	35,5	Canal	Canal
173	24,0	840,0	23,0	36,0	Canal	Canal
174	24,0	865,0	25,0	36,0	Abd	Abd
175	25,0	690,0	19,0	29,5	Abd	Abd
176	25,0	698,0	23,0	33,5	Abd	Abd
177	25,0	751,0	24,0	35,0	Scrotum	Abd
178	25,0	800,0	19,0	35,5	Canal	Canal
179	25,0	805,0	24,0	35,5	Canal	Canal
180	25,0	810,0	23,0	35,0	Abd	Abd
181	25,0	840,0	23,0	35,0	Canal	Canal
182	25,0	970,0	26,5	37,0	Abd	Abd
183	26,0	741,0	23,0	34,5	Canal	Scrotum
184	26,0	918,0	24,5	37,5	Canal	Canal
185	26,0	1000,0	25,5	38,0	Canal	Canal
186	27,0	800,0	23,0	37,0	Canal	Canal
187	27,0	1010,0	25,5	39,0	Scrotum	Scrotum
188	27,0	1075,0	26,0	37,5	Scrotum	Scrotum
189	27,0	1220,0	27,0	41,5	Canal	Abd
190	27,0	1277,0	29,5	44,0	Scrotum	Scrotum
191	27,0	1330,0	28,0	41,0	Scrotum	Scrotum

Legenda: SPC: Semana Pós-concepção; Abd: Abdominal.

Fonte: A autora, 2019.

ANEXO H - Dados dos fetos da 28ª até 35ª SPC

Feto	Semanas Pós-Concepção	Peso	Comprimento Vértice-Cóccix	Comprimento Total	Testículo Direito	Testículo Esquerdo
192	28,0	990,0	25,5	37,5	Scrotum	Scrotum
193	28,0	1027,0	25,0	39,0	Scrotum	Scrotum
194	28,0	1029,0	26,0	38,0	Abd	Scrotum
195	28,0	1100,0	26,0	40,0	Scrotum	Scrotum
196	28,0	1195,0	27,0	39,5	Scrotum	Scrotum
197	28,0	1291,0	27,5	40,0	Scrotum	Scrotum
198	28,0	1414,0	36,5	39,5	Scrotum	Scrotum
199	28,0	1475,0	29,5	41,0	Scrotum	Scrotum
200	28,0	1634,0	30,0	43,0	Scrotum	Scrotum
201	29,0	1010,0	24,5	37,5	Canal	Abd
202	29,0	1190,0	27,0	40,0	Scrotum	Scrotum
203	29,0	1640,0	27,0	42,0	Scrotum	Scrotum
204	30,0	1790,0	29,5	45,0	Scrotum	Scrotum
205	30,0	1800,0	29,0	43,0	Scrotum	Scrotum
206	30,0	2150,0	32,5	47,0	Abd	Abd
207	31,0	1634,0	30,0	41,5	Scrotum	Scrotum
208	31,0	1640,0	29,5	43,0	Scrotum	Scrotum
209	31,0	1740,0	32,0	46,0	Scrotum	Scrotum
210	31,0	1790,0	28,0	42,0	Scrotum	Scrotum
211	32,0	1520,0	28,0	43,0	Scrotum	Scrotum
212	32,0	1810,0	31,0	41,0	Scrotum	Scrotum
213	32,0	1850,0	31,0	41,5	Scrotum	Scrotum
214	32,0	2110,0	30,0	-	Scrotum	Scrotum
215	33,0	2124,0	30,5	45,5	Scrotum	Scrotum
216	35,0	2530,0	33,0	47,5	Scrotum	Scrotum
217	35,0	2860,0	34,0	48,0	Scrotum	Scrotum

Legenda: SPC: Semana Pós-concepção; Abd: Abdominal.

Fonte: A autora, 2019.

ANEXO I - Artigo publicado no Journal of Pediatric Urology

ARTICLE IN PRESS

+ MODEL



Urogenital Research Unit, State University of Rio de Janeiro, Brazil

* Corresponding author. Rua Professor Gabizo, 104/201, Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, CEP: 20271-320. Tel.: +55(21) 22644679; fax: +55(21) 38728802. lufavorito@yahoo.com.br, lufavorito@bol.com.br (L.A. Favorito)

Keywords
Cryptorchidism; Gubernaculum testis; Human fetuses; Testicular migration

Received 8 December 2019
Accepted 22 January 2020
Available online xxx

Journal of Pediatric Urology (xxxx) xxx xxx

Inguinoscrotal stage of testicular descent: analysis in 217 human fetuses

Tatiana S.C.G. Benzi, Waldemar S. Costa, Francisco J. Sampaio, Luciano A. Favorito *

Summary

Background

Testicular descent is a complex process of relevant importance for the comprehension of cryptorchidism. Studies about the inguinoscrotal stage of testicular migration correlating the testicular position with fetal parameters are rare in the literature. Our hypothesis is that the transition of the testis by the inguinal canal is a very fast process and occurs at the end of the third gestational trimester.

Aim

To analyze the inguinoscrotal stage of testicular descent during the human fetal period.

Study design

This is an observational study in human fetuses. We studied 217 human male fetuses ranging from 10 to 35 weeks postconception (WPC). The fetuses were well preserved and evaluated regarding crown-rump length (CRL) and body weight before dissection. Testicular position was classified as: a) abdominal, when the testis was proximal to the internal ring; b) inguinal, when it was found between the internal and external inguinal rings; and c) scrotal, when being inside the scrotum. Means were statistically compared using the unpaired *t*-test ($P < 0.05$).

Results

Of the 434 testes, 329 (75.8%) were abdominal, 48 (11.05%) were inguinal, and 57 (13.13%) were scrotal. The first case of inguinal testis was observed in a fetus with 17 WPC, 203 g, and 15 cm CRL. The 48 inguinal testes were observed in 29 fetuses (13.36%), aged between 17 and 29 WPC, weighing between 203 and 1220 g, and with CRL between 15 and 27.5 cm. Of the 29 fetuses with inguinal testes, 23 (79.32%) were aged between 20 and 26 WPC; 3 (10.34%) had 17 WPC; and 3 (10.34%) had more than 26 WPC. All the fetuses with more than 30 WPC had testes in the scrotum. We did not observe fetuses less than 17 WPC with the testes in the canal.

Discussion

We found that all fetuses with more than 30 WPC had the testes located in the scrotum and that in fetuses between 17 WPC and 25 WPC, 38 testes (8.7% of the sample) were situated in the canal and only 1 testis in a fetus with 25 WPC was located in the scrotum, showing that the second stage of testicular migration through the inguinal canal rarely occurs before the 20th WPC.

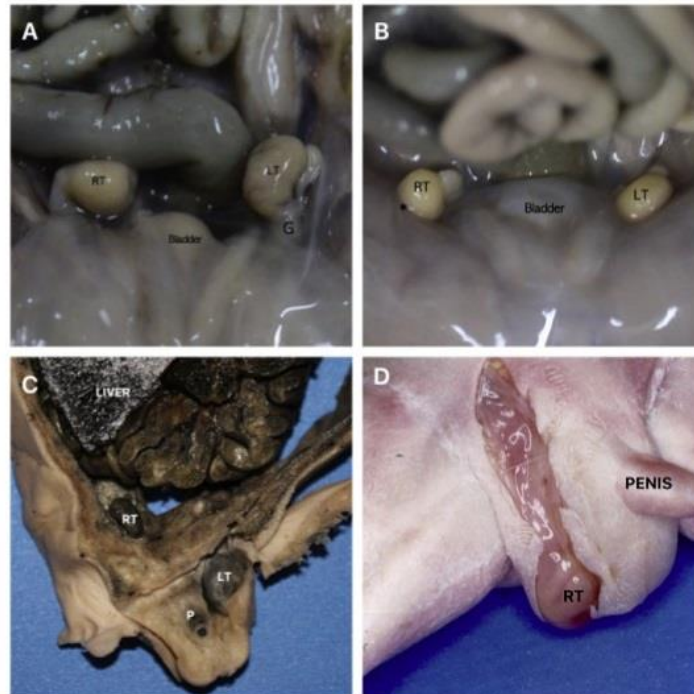
Conclusion

The inguinoscrotal stage of testicular descent is a fast process, observed only in 13% of the fetuses and occurring with more intensity between 20 and 26 WPC.

<https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.01.016>

1477-5131/© 2020 Journal of Pediatric Urology Company. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article as: Benzi TSCG et al., Inguinoscrotal stage of testicular descent: analysis in 217 human fetuses, Journal of Pediatric Urology, <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.01.016>



Introduction

Testicular descent is a complex process of relevant importance for the comprehension of cryptorchidism [1]. During the human fetal period, the testes migrate from the abdomen to the scrotum in a process with two stages: (a) abdominal stage—testicular migration from the abdomen to the internal inguinal ring, which begins around the 8th week postconception (WPC) and lasts until the 15th WPC; and (b) inguinoscrotal stage—transition of the testes through the inguinal canal until their definitive arrival in the scrotum, which begins around the 20th WPC and lasts until the 30th WPC [2,3].

There are several anatomic and hormonal factors involved in testicular migration: (a) rising in intra-abdominal pressure [4,5]; (b) development of the structures near the testes (epididymis, spermatic vessels, and deferent ducts) [6]; (c) stimulus originating in the genitofemoral nerve [7]; (d) hormonal stimulus originating in the placental gonadotropin and the testosterone produced by the fetal testes [8,9]; and (e) gubernaculum development [10,11]. The gubernaculum is one of the most important structures in testicular migration and its differentiation and enlargement facilitate the transition of the testis through the inguinal canal [12,13].

Previous studies have shown the chronology of testicular migration in human fetuses [14,15], but specific studies

about the inguinoscrotal stage of testicular migration correlating the testicular position with fetal parameters are rare in the literature. Our hypothesis is that the transition of the testis by the inguinal canal is a very fast process (lasting less than five gestational weeks) and occurs at the end of the third gestational trimester.

The objective of the present study is to analyze the inguinoscrotal stage of testicular migration during the human fetal period correlating the testicular position with the fetal age, weight, crown-rump length (CRL), and total length (TL).

Materials and methods

This study received institutional review committee approval and was carried out in accordance with the ethical standards of the hospital's institutional committee on human experimentation.

We studied 217 human male fetuses (434 testes) ranging in age from 10 to 35 WPC. The fetuses were macroscopically well preserved, showed no signs of malformations, and came to our laboratory as a donation of the obstetric sector of our hospital. The demise was caused by hypoxia. The gestational age of the fetuses was determined in WPC, according to the foot-length criterion. This criterion is currently considered the most acceptable parameter to



Fig.1 Testicular position: A) **abdominal testis:** The figure shows a fetus with 14 weeks postconception after the dissection and we can observe the right and the left testes in an abdominal position, situated above the internal ring; B) **testis passing through the internal ring:** The figure shows a fetus with 17 weeks postconception after the dissection and one can observe the right testis passing through the internal ring (*) of the inguinal canal; C) **testis passing through the external ring:** the figure shows a fetus with 26 weeks postconception after the dissection in a frontal section. We can observe the right testis next to the internal ring of the inguinal canal and the left testis situated below the external ring; and D) **scrotal testis:** the figure shows a fetus with 33 weeks postconception after the dissection and we can observe the right testis situated inside the scrotum. P = penis; G = gubernaculum; RT = right testis; LT = left testis.

calculate gestational age [16–18]. The fetuses were also evaluated regarding TL, CRL, and body weight immediately before dissection with the aid of a digital pachymeter. The same observer made all the measurements.

The fetuses were carefully dissected with the aid of a stereoscopic lens with 16/25X magnification. The abdomen, pelvis, and inguinal canal were opened to identify and expose the urogenital organs. After dissection, the testicular position was noted (Fig. 1). This position was classified as: a) abdominal, when the testis was proximal to the internal ring; b) inguinal, when it was found between the internal and external inguinal rings (if the testis was going through the internal ring or through the external ring, it was considered inguinal); and c) scrotal, when the testis had passed beyond the external inguinal ring and was inside the scrotum.

Statistical analysis

Means were statistically compared using the unpaired *t*-test ($P < 0.05$). We also performed simple linear regression to assess the association between the variables analyzed with fetal age. In addition, the correlation coefficient (*r*) and the *P*-value were obtained for each regression analysis, and $P \leq 0.05$ was considered statistically significant. The GraphPad Prism 5.0 software was used.

Results

Of the 434 testes, 329 (75.8%) were abdominal, 48 (11.05%) were inguinal, and 57 (13.13%) were scrotal. The Table 1 reports the summary of the findings regarding fetal age,

Table 1 The findings regarding fetal age, testicular side, fetal weight in grams (g), total length (TL), and crown-rump length (CRL) in centimeters (cm), correlated with each gestational week of our sample. We considered the testicular position as abdominal, inguinal, or scrotal. It is also indicated if the testis was passing through the internal ring or the external ring, although this position is considered to be inguinal in our analysis.

WPC	Testes	TL (cm)	CRL (cm)	Weight (g)	Right Testis	Left Testis
10	4 (0.92%)	8.00 to 9.50 (8.80)	6.40 to 6.50 (6.50)	14.00 to 16.00 (15.00)	Abd - 2 (100%)	Abd - 2 (100%)
11	6 (1.38%)	10.00 to 12.00 (12.00)	7.00 to 9.50 (8.00)	20.00 to 30.00 (28.00)	Abd - 3 (100%)	Abd - 3 (100%)
12	10 (2.30%)	12.00 to 18.00 (14.00)	8.00 to 13.50 (10.00)	36.00 to 94.00 (51.40)	Abd - 5 (100%)	Abd - 5 (100%)
13	18 (4.15%)	10.00 to 21.00 (16.00)	7.00 to 15.50 (11.00)	30.00 to 160.00 (82.10)	Abd - 9 (100%)	Abd - 9 (100%)
14	22 (5.07%)	14.00 to 20.00 (18.00)	9.50 to 14.00 (12.50)	70.00 to 134.00 (99.00)	Abd - 11 (100%)	Abd - 11 (100%)
15	44 (10.14%)	18.50 to 25.00 (21.00)	12.50 to 17.00 (14.70)	90.00 to 232.00 (167.00)	Abd - 22 (100%)	Abd - 22 (100%)
16	34 (7.83%)	19.50 to 25.00 (22.00)	13.00 to 18.80 (15.00)	120.00 to 394.00 (189.00)	Abd - 17 (100%)	Abd - 17 (100%)
17	28 (6.45%)	22.50 to 56.40 (23.30)	13.90 to 19.00 (16.50)	202.00 to 370.00 (263.70)	Abd - 12 (85.71%)/ Canal - 2 (14.29%)	Abd - 13 (92.86%)/ Canal - 1 (7.14%)
18	30 (6.91%)	22.00 to 30.00 (26.00)	14.50 to 21.00 (18.00)	170.00 to 435.00 (344.80)	Abd - 15 (100%)	Abd - 15 (100%)
19	18 (4.15%)	24.50 to 28.00 (26.00)	16.50 to 21.00 (17.50)	280.00 to 430.00 (311.00)	Abd - 9 (100%)	Abd - 9 (100%)
20	34 (7.83%)	23.50 to 35.00 (28.00)	15.50 to 24.50 (19.00)	250.00 to 793.40 (452.00)	Abd - 15 (88.24%)/ Canal - 2 (11.76%)	Abd - 15 (88.24%)/ Canal - 2 (11.76%)
21	34 (7.83%)	24.50 to 33.00 (29.50)	17.00 to 22.50 (20.00)	350.00 to 610.00 (450.00)	Abd - 13 (76.47%)/ Canal - 4 (23.53%)	Abd - 14 (82.5%)/ Canal - 3 (17.64%)
22	16 (3.69%)	27.00 to 33.00 (31.30)	19.00 to 23.00 (21.50)	415.00 to 860.00 (557.00)	Abd - 8 (100%)	Abd - 8 (100%)
23	20 (4.61%)	29.00 to 37.00 (32.00)	20.00 to 27.00 (23.00)	535.00 to 944.00 (710.50)	Abd - 8 (80%)/ Canal - 2 (20%)	Abd - 8 (80%)/ Canal - 2 (20%)
24	30 (6.91%)	30.00 to 40.00 (34.00)	19.00 to 27.50 (22.00)	450.00 to 865.00 (670.00)	Abd - 8 (53.33%)/ Canal - 7 (46.67%)	Abd - 7 (46.67%)/ Canal - 8 (53.33%)
25	16 (3.69%)	29.50 to 37.00 (35.00)	19.00 to 26.50 (23.00)	690.00 to 970.00 (802.50)	Abd - 4 (50%)/ Canal-3 (37.50%)/ Scr - 1 (12.50%)	Abd - 5 (62.50%)/ Canal - 3 (37.50%)
26	6 (1.38%)	34.50 to 38.00 (37.50)	23.00 to 25.50 (24.50)	741.00 to 1000.00 (918.00)	Canal - 3 (100%)	Canal - 2 (66.67%)/ Scr - 1 (33.33%)
27	12 (2.76%)	37.00 to 44.00 (40.00)	23.00 to 29.50 (26.50)	800.00 to 1330.00 (1147.50)	Canal - 2 (33.33%)/ Scrotum - 4 (66.67%)	Abd - 1 (16.66%)/ Canal - 1 (16.67%)/ Scr - 4 (66.67%)
28	18 (4.15%)	37.50 to 43.00 (39.50)	25.00 to 36.50 (27.00)	990.00 to 1634.00 (1195.00)	Abd - 1 (11.11%)/ Scrotum - 8 (88.89%)	Scr - 9 (100%)
29	6 (1.38%)	37.50 to 42.00 (40.00)	24.50 to 27.00 (27.00)	1010.00 to 1640.00 (1190.00)	Canal - 1 (33.33%)/ Scrotum - 2 (66.67%)	Abd - 1 (33.33%)/ Scr - 2 (66.67%)
30	6 (1.38%)	43.00 to 47.00 (45.00)	29.00 to 32.50 (29.50)	1790.00 to 2150.00 (1800.00)	Abd - 1 (33.33%)/ Scr - 2 (66.67%)	Abd - 1 (33.33%)/ Scr - 2 (66.67%)
31	8 (1.84%)	41.50 to 46.00 (42.50)	28.00 to 32.00 (29.80)	1634.00 to 1790.00 (1690.00)	Scr - 4 (100%)	Scr - 4 (100%)
32	8 (1.84%)	41.00 to 43.00 (41.50)	28.00 to 31.00 (30.50)	1520.00 to 2110.00 (1830.00)	Scr - 4 (100%)	Scr - 4 (100%)
33	2 (0.46%)	45.50 to 45.50 (45.50)	30.50 to 30.50 (30.50)	2124.00 to 2124.00 (2124.00)	Scr - 1 (100%)	Scr - 1 (100%)
34	0 (0.00%)	-	-	-	-	-
35	4 (0.92%)	47.50 to 48.00 (47.80)	33.00 to 34.00 (33.50)	2530.00 to 2860.00 (2695.00)	Scr - 2 (100%)	Scr - 2 (100%)
Total	434 100%	8 to 48 (27.87 cm)	6.4 to 36.5 (19.06 cm)	14 to 2860 (536.20g)	Abd-163 (75.12%)/ Canal-26 (11.98%)/ Scrotum-28 (12.9%)	Abd - 166 (76.49%)/ Canal -22 (10.13%)/ Scrotum - 29 (13.36%)

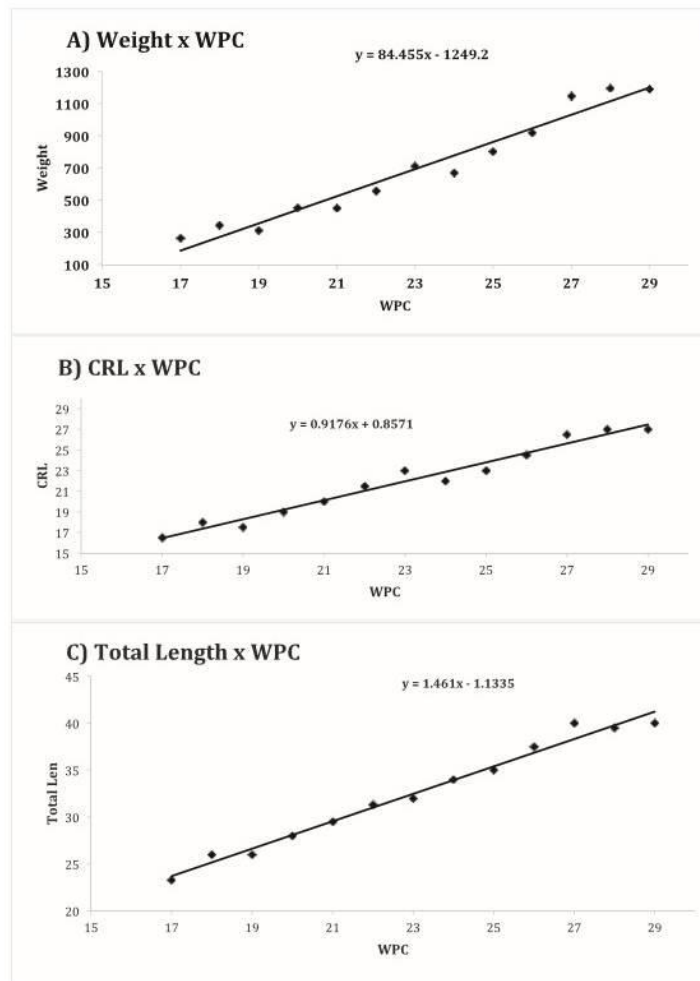


Fig.2 Correlation of fetal measurements (total length, crown-rump length, and weight) during the fetal period studied. The points plotted represent the mean values obtained for each week studied. **A) Fetal weight (g):** linear regression indicated that the fetal weight increased significantly and positively with age ($y = 84.455x - 1249.2$; $r^2 = 0.960$; $P < 0.0001$); **B) crown-rump length (cm):** linear regression indicated that the crown-rump length increased significantly and positively with age ($y = 0.9176x + 0.8571$; $r^2 = 0.953$; $P < 0.0001$); and **C) total length (cm):** linear regression indicated that the total length increased significantly and positively with age ($y = 1.461x - 1.1335$; $r^2 = 0.982$; $P < 0.0001$).

weight, TL, CRL, and testicular side, correlated with each gestational week of our sample.

The first case of inguinal testis was observed in a fetus with 17 WPC, 203 g, and 15 cm CRL. The 48 inguinal testes were observed in 29 fetuses (13.36% of the sample), aged between 17 and 29 WPC, weighing between 203 and 1220 g and with CRL between 13.9 and 27.5 cm. Of the 29 fetuses with inguinal testes, 23

(79.32%) were aged between 20 and 26 WPC, 3 (10.34%) were aged 17 WPC, and 3 (10.34%) were aged more than 26 WPC, with significant difference ($P = 0.004$). In 19 of the fetuses (65.51%) with inguinal testes, we observed the testes situated at the same time in the right and in the left inguinal canal, while in 10 cases (34.49%) we found asymmetry in testicular transition through the inguinal canal.

We did not observe fetuses weighing less than 200 g, with CRL under 22.5 cm, and less than 17 WPC with a testis in the inguinal canal. All the fetuses with more than 30 WPC had both the testes in the scrotum.

The findings regarding age and measurements in fetuses with inguinal testes are shown in Fig. 2. The linear regression analysis indicated that the fetal weight ($y = 84.455x - 1249.2$; $r^2 = 0.960$; $P < 0.0001$) increased significantly and positively with age; the CRL ($y = 0.9176x + 0.8571$; $r^2 = 0.953$; $P < 0.0001$) increased significantly and positively with age; and TL ($y = 1.461x - 1.1335$; $r^2 = 0.982$; $P < 0.0001$) also increased significantly and positively with age.

Discussion

The precise moment when testicular descent begins is controversial, but several studies have shown that the abdominal stage begins in the first gestational trimester, around the 8th to 10th WPC [1,2,10]. The testis descends from the lower pole of the kidney to the pelvic cavity near the bladder and above the internal ring around the 15th to 16th WPC [3]. The passage of the testis through the inguinal canal (the inguinoscrotal stage) begins around the 25th WPC and lasts until the 35th WPC [11,19,20].

In an interesting study with 71 human fetuses (142 testes), the authors showed that until 21 WPC, the majority of testes (88%) were located in the abdomen [15]. Favorito [14] recently studied asymmetry during testicular migration in 164 human fetuses and observed that 99% of the testes were abdominal in fetuses with less than 20 WPC. In a recent study with 29 human male fetuses aged between 13 and 23 WPC, the authors observed that all 58 testes were situated in the abdominal cavity, which confirms that the passage of the testes through the inguinal canal rarely occurs before the 20th WPC [21]. In our study with a large sample of 217 fetuses, we observed that all with less than 17 WPC had the testes in the abdominal position and that 94.67% of the testes (320 testes) in fetuses with less than 23 WPC were abdominal while only 5.33% (18 testes) stayed in the inguinal canal, which confirms that the passage of the testes through the inguinal canal intensifies after the 23rd WPC.

Previous papers studying large numbers of testes have reported that some fetuses with 17 WPC already had the testes situated in the inguinal canal and all the fetuses older than 30 weeks already had the testes in the scrotum [14,15]. Other authors, however, have reported that the testicular descent is only completed after the 32nd WPC [1,3,11]. We found that all fetuses with more than 30 WPC had the testes located in the scrotum and that in fetuses between 17 WPC and 25 WPC, 38 testes (8.7% of the sample) were situated in the canal and only 1 testis in a fetus with 25 WPC was located in the scrotum, showing that the second stage of testicular migration through the inguinal canal rarely occurs before the 20th WPC. In our sample, we also observed only three fetuses with 17 WPC having testes in the inguinal canal, which shows that the second stage of testicular migration can begin earlier in rare cases.

The passage of the testes through the inguinal canal occurs very quickly, lasting between three and four weeks,

between 21 and 25 WPC [11,15]. Heyns [11] found only 2.6% of the testes examined in his sample of fetuses with 21–29 WPC located in the inguinal canal, whereas Sampaio and Favorito [15], in a sample of 71 human fetuses, found 9.14% of the testes located there. We observed 11% of the 434 testes situated in the inguinal canal, and 82.75% of the inguinal testes were in fetuses aged between 20 and 26 WPC, which confirms that this transition is very fast with intensification in this period.

Various parameters have been proposed to determine the gestational age of human fetuses, of which CRL and fetal weight are some of the most important [22,23]. Studies correlating fetal parameters with testicular descent during the human fetal period are rare in the literature [24]. In our sample, we observed that the three parameters studied (fetal weight, TL, and CRL) increased significantly and positively with fetal age. The fetuses with testes located in the inguinal canal had TL between 22.5 and 41.5 cm; CRL between 13.9 and 27.5 cm; and weight between 203 and 1220 g, information that could be useful for evaluation of testicular descent, especially in low birth weight infants.

We should mention some limitations of this study: 1) small sample size—a larger sample would make our conclusions stronger, but the access to human fetuses is limited, so observations of this sample of 217 fetuses are very impressive; 2) unequal WPC distribution in the period studied—we did not have fetuses with less than 10 WPC or 34 to 36 WPC; at some ages we had three fetuses and at others only one or two; nevertheless, the sample distribution during this important period of testicular migration was adequate in our opinion.

Conclusion

Our results indicate that the transition of the testes through the inguinal canal is a fast process, observed only in 13% of the fetuses studied and occurring with more intensity between 20 and 26 WPC.

Author statements

Ethical approval

This study was carried out in accordance with the ethical standards of the hospital's institutional committee on human experimentation.

Funding

This work was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Brazil) (Grant number: 301522/2017–0) and the Rio de Janeiro State Research Foundation (FAPERJ) (Grant number: E-26/202.873/2017).

Competing interests

None declared.

References


- [1] Hutson JM, Ballic A, Nation T, Southwell B. Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg* 2010;19:215–24.
- [2] Heyns CF, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. *J Urol* 1995;153:754–67.
- [3] Husmann DA. Testicular descent: a hypothesis and review of current controversies. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6:491–5.
- [4] Frey HJ, Rajfer J. Role of the gubernaculum and intra-abdominal pressure in the process of testicular descent. *J Urol* 1984;131:574–9.
- [5] Attah AA, Hutson JM. The role of intra-abdominal pressure in cryptorchidism. *J Urol* 1993;150:994–6.
- [6] Hughes IA, Acerini CL. Factors controlling testis descent. *Eur J Endocrinol* 2008;159:75–82.
- [7] Clarnette TD, Hutson JM. The genitofemoral nerve may link testicular inguinal-scrotum descent with congenital inguinal hernia. *Aust N Z J Surg* 1996;66:612–7.
- [8] Nation TR, Balic A, Southwell BR, Newgreen DF, Hutson JM. The hormonal control of testicular descent. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;7:22–31.
- [9] Hadziselimovic F. On the descent of the epididymo-testicular unit, cryptorchidism, and prevention of infertility. *Basic Clin Androl* 2017;27:21.
- [10] Favorito LA, Costa SF, Julio JR HR, Sampaio FJ. The importance of the gubernaculum in testicular migration during the human fetal period. *Int Braz J Urol* 2014;40:722–9.
- [11] Heyns CF. The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. *J Anat* 1987;153:93–112.
- [12] Costa WS, Sampaio FJB, Favorito LA, Cardoso LEM. Testicular migration: remodeling of connective tissue and muscle cells in human gubernaculum testis. *J Urol* 2002;167:2171–6.
- [13] Barteczko KJ, Jacob MI. The testicular descent in humans. Origin, development and fate of the gubernaculum Hunteri, processus vaginalis peritonei, and gonadal ligaments. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2000;156:1–98.
- [14] Favorito LA, Sampaio FJ. Testicular migration chronology: do the right and the left testes migrate at the same time? Analysis of 164 human fetuses. *BJU Int* 2014;113:650.
- [15] Sampaio FJB, Favorito LA. Analysis of testicular migration during the fetal period in humans. *J Urol* 1998;159:540–2.
- [16] Hern WM. Correlation of fetal age and measurements between 10 and 26 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 1984;63:26–32.
- [17] Mercer BM, Sklar S, Shariatmadar A, Gillieson MS, D'alton ME. Fetal foot length as a predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:350–5.
- [18] Platt LD, Medearis AL, DeVore GR, Horenstein JM, Carlson DE, Brar HS. Fetal foot length: relationship to menstrual age and fetal measurements in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1988;71:526–31.
- [19] Nation T, Balic A, Farmer P, Newgreen D, Southwell B, Hutson JM. The anti-androgen flutamide perturbs inguinoscrotal testicular descent in rat and suggests a link with mammary development. *J Pediatr Surg* 2009;44:2330–4.
- [20] Hutson JM, Hasthorpe S. Abnormalities of testicular descent. *Cell Tissue Res* 2005;322:155–8.
- [21] Favorito LA, Bernardo FO, Costa SF, Sampaio FJB. Is there a trans-abdominal testicular descent during the second gestational trimester? Study in human fetuses between 13 and 23 weeks post conception. *Int Braz J Urol* 2016;42:558–63.
- [22] Mantoni M, Pedersen JF. Fetal growth delay in threatened abortion: an ultrasound study. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:525–7.
- [23] Kopta MM, May RR, Crane JP. A comparison of the reliability of the estimated date of confinement predicted by crown-rump length and biparietal diameter. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:562–5.
- [24] Favorito LA, Costa WS, Sampaio FJ. The position of the testis during the fetal period. An additional parameter to estimate fetal weight. *Int Braz J Urol* 2010;36:609–13.

ANEXO J - Apresentação oral no SPU 68th Annual Meeting

The Societies for Pediatric Urology

68th ANNUAL MEETING

May 15-17, 2020 | Washington, DC



spuonline.org

Meeting Home
Preliminary Program
Registration Information
Housing Information
Exhibitors & Sponsors

[Back to 2020 Abstracts](#)

TESTICULAR MIGRATION THROUGH THE CANAL IS A FAST PROCESS? ANALISYS IN 217 HUMAN FETUSES

tatiana gregorio Benzi¹, waldemar silva costa¹, francisco jose barcellos sampaio¹, **luciano favorito**²

¹state university from rio de janeiro, rio de janeiro, Brazil, ²state university from rio de janeiro, rio de janeiro, Brazil

ANEXO K - Certificado da apresentação em poster no 39º Congresso Brasileiro de Pediatria

