

## RESUMO

Souza Júnior AEP. *Acetato de medroxiprogesterona administrado em período pré-natal induz hipospádia em machos e virilização em fêmeas de camundongos*. [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005. 57p.

**Introdução:** a fertilização *in vitro* tem sido associada com um aumento na incidência da hipospádia, e alguns hormônios usados em seus protocolos têm sido implicados neste processo. Adicionalmente a progesterona tem sido estudada por seus efeitos virilizantes. Para testar essas hipóteses em um modelo animal, descrevemos neste trabalho as alterações morfológicas ocorridas no tubérculo genital de camundongos, os quais foram expostos à progesterona durante a vida intrauterina. Para avaliar a importância dos receptores androgênicos como parte deste processo, utilizamos animais nocaute para receptores androgênicos (camundongos Tfm). **Métodos:** Quarenta e oito fêmeas grávidas foram estudadas. O acetato de medroxiprogesterona (AMP) foi administrado através de injeção subcutânea durante os dias 12<sup>o</sup> a 18<sup>o</sup> da gestação de camundongos normais e de camundongos nocaute para receptores androgênicos (camundongos Tfm). Os animais foram divididos em quatro grupos: 1) 50 mg/kg/dia, 2) 100 mg/kg/dia, 3) 200 mg/kg/dia e 4) óleo mineral (grupo controle). No 19<sup>o</sup> dia gestacional, os fetos foram sacrificados e a morfologia dos tubérculos genitais foi examinada utilizando-se de técnicas histológicas, moldes de resina plástica e reconstruções tridimensionais feitas por computador. **Resultados:** Considerando o número de fetos por gestação a média do grupo controle foi de 10,3, no grupo de 50 mg/kg/dia de 14,6, no grupo de 100 mg/kg/dia de 7,5 e no grupo de 200 mg/kg/dia de 9,25, totalizando 426 fetos. Com relação ao sexo obtivemos no grupo controle 42% de fetos machos e 58% fêmeas, no grupo de 50 mg/kg/dia 57% machos e 43% fêmeas, no grupo de 100 mg/kg/dia 50% de cada sexo e no grupo de 200 mg/kg/dia 54% machos e 46% fêmeas. As análises microscópicas dos cortes histológicos dos fetos do sexo masculino demonstraram a presença de hipospádia em 50,6%, 53,3% e 58,3% nos grupos de 50, 100 e 200 mg/kg/dia de AMP, respectivamente. Em contrapartida, os fetos do sexo feminino apresentaram virilização da genitália externa em 52,6%, 64,4% e 74,5% nos grupos de 50, 100 e 200 mg/kg/dia de AMP. Nos fetos masculinos expostos à progesterona, as análises histológicas revelaram um meato uretral localizado em uma posição mais proximal, um comprimento uretral menor e um tecido periuretral malformado e fino, condizente com o diagnóstico de hipospádia. Nos fetos do sexo feminino, foi observado uma uretra mais longa e um tecido esponjoso periuretral hipertrofiado. Nos animais Tfm, os fetos tratados com progesterona não apresentaram diferenças significativas quando comparados aos do grupo controle. **Conclusões:** A progesterona afeta o desenvolvimento normal da genitália externa de camundongos, aumentando a incidência de hipospádia em fetos do sexo masculino e virilização nos do sexo feminino. Os resultados deste estudo sugerem que os receptores androgênicos possam estar envolvidos no processo que acarretou alterações no desenvolvimento normal da genitália do camundongo.