

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS
GERAIS**

Faculdade de Medicina

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde**

Fernanda Paula da Costa

**CURSO CLÍNICO DE CRIANÇAS COM HIDRONEFROSE FETAL
GRAVE ISOLADA:um estudo prospectivo**

Belo Horizonte
2016

Fernanda Paula da Costa

**CURSO CLÍNICO DE CRIANÇAS COM HIDRONEFROSE FETAL
GRAVE ISOLADA: um estudo prospectivo**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Coorientadora: Prof. Cristiane dos Santos Dias

Costa, Fernanda Paula da.
C837c Curso clínico de crianças com Hidronefrose Fetal Grave Isolada [manuscrito]: um estudo prospectivo. / Fernanda Paula da Costa. - - Belo Horizonte: 2016.

62f.: il.

Orientador (a): Eduardo Araújo de Oliveira.

Coorientador (a): Cristiane dos Santos Dias.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hidronefrose. 2. Obstrução Uretral. 3. Infecções Urinárias. 4. Sistema Urinário. 5. Dissertação Acadêmica. I. Oliveira, Eduardo Araújo de. II. Dias, Cristiane dos Santos. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WJ 300

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

**CURSO CLÍNICO DE CRIANÇAS COM HIDRONEFROSE FETAL GRAVE
ISOLADA: UM ESTUDO PROSPECTIVO**

FERNANDA PAULA DA COSTA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Ciências da Saúde.

Aprovada em 02 de junho de 2016, pela banca constituída pelos membros:

Cristiane S. Dias

Prof.^a Cristiane dos Santos Dias - Coorientadora
UFMG

Cristiane Nahas Lara Camargos

Prof.^a Cristiane Nahas Lara Camargos
FHEMIG

José Maria Penido Silva

Prof. José Maria Penido Silva
UFMG

Belo Horizonte, 2 de junho de 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitora de Pesquisa: Profa. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice Diretor: Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Edson Samesima Tatsuo

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Cláudia Regina Lindgren Alves

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Coordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Subcoordenador: Prof. Jorge Andrade Pinto

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de
Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof. Jorge Andrade Pinto

Profa. Juliana Gurgel

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Profa. Roberta Maia de Castro Romanelli

Dedico este trabalho às minhas filhas, Lara e Alice.
A Pesquisa na Área Médica é uma forma de deixar um mundo melhor para nossos
pequeninos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo Araújo de Oliveira, pela oportunidade de contato, ao longo desses cinco anos, com uma Medicina ao mesmo tempo humana - no cuidado especial a cada um dos pacientes - e muito técnica, fundamentando-se em preceitos científicos na condução de todos os casos. Obrigada pelo investimento em mim, e por todo o carinho.

À Prof. Dra Cristiane dos Santos Dias, a maior incentivadora deste meu sonho. Agradeço o otimismo nos momentos difíceis, o exemplo de perseverança e o grande apoio técnico. Sou grata pela amizade, bem anterior a esta Dissertação e que, tenho certeza, ainda nos unirá em outros grandes projetos.

À Prof. Dra Ana Cristina Simões e Silva, por toda a disponibilidade e apoio na elaboração deste Estudo.

Aos Professores da Banca Examinadora, Prof. Dra Cristiane Nahas Lara Camargos, Prof. Dr. José Maria Penido Silva e Prof. Dr. Sérgio Veloso Brant Pinheiro, pela discussão e contribuição a este Trabalho.

À Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFGM, em especial à equipe do Ambulatório de Uropatias, pelo aprendizado mútuo, pelo companheirismo nos atendimentos e pela ajuda na consolidação deste Projeto.

À Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – Fhemig, pelo incentivo institucional. E por reunir, entre seus funcionários, profissionais tão dedicados que formam uma grande família, na qual me sinto amparada e incentivada a trilhar caminhos cada vez mais longos.

Especialmente, agradeço aos que amo, por todo o suporte emocional, desde sempre, e pela compreensão quanto aos momentos de ausência.

E a quem, direta ou indiretamente, contribuiu para a concretização deste Trabalho.

“A vida é o que fazemos dela. As viagens são os viajantes. O que vemos não é o que vemos, senão o que somos.”

Fernando Pessoa

NOTA EXPLICATIVA

A presente Dissertação foi organizada sob a forma de artigos, de acordo com a resolução 03/2010 de 05/02/2010 do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (disponível em: http://ftp.medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude_crianca/arquivos/2010/Resolucao03-2010.pdf).

O primeiro artigo consiste em uma revisão da literatura, na qual são discutidos os principais aspectos da Hidronefrose Fetal Grave, com ênfase em sua classificação e curso clínico. O segundo artigo teve como objetivo a caracterização do curso clínico e identificação de fatores prognósticos em crianças diagnosticadas com Hidronefrose Fetal Grave Isolada, acompanhadas no Ambulatório de Uropatias da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) no período de 1989 a 2015.

As referências bibliográficas estão dispostas ao final de cada artigo ou seção. Para as citações do texto foi utilizado o sistema denominado Vancouver, elaborado por um grupo de editores das principais publicações biomédicas internacionais na cidade de Vancouver, no Canadá, em 1979, e atualizado em 2004 (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* - www.ICMJE.org).

RESUMO

A hidronefrose fetal é a dilatação do sistema coletor urinário, frequentemente diagnosticada na ultrassonografia obstétrica. Apesar da alta prevalência, sua história natural ainda não está bem estabelecida, e a heterogeneidade dos seus sistemas de classificação dificulta a comparação entre os grupos de pacientes avaliados. A sua forma grave representa uma pequena parcela dos casos, mas apresenta grande importância clínica, pois está associada à menor chance de remissão espontânea, maior ocorrência de uropatias e maior risco de desfechos desfavoráveis. Desta forma, a hidronefrose fetal grave exige um seguimento mais rigoroso dos pacientes, com uma propedêutica mais ampla e alta probabilidade de intervenção cirúrgica. No entanto, nesta revisão da literatura, pouco foi encontrado sobre a evolução e desfechos específicos desta doença. Assim, o objetivo desta revisão foi de compilar dados da literatura referentes ao curso clínico da hidronefrose grave isolada como uma forma de fornecer subsídios para sua abordagem mais adequada. Ressalta-se ainda que estudos prospectivos randomizados sobre seu curso clínico devem ser realizados, com o objetivo de reduzir procedimentos desnecessários e seus custos.

Palavras-chave: Hidronefrose Fetal Grave; Classificação; Evolução Clínica

ABSTRACT

Antenatal hydronephrosis is a dilation of the urinary collecting system, often diagnosed in obstetric ultrasound. Despite the high prevalence, natural history is not well established, and there is no uniformity on classification. Therefore, comparison between groups of patients with this diagnosis becomes difficult. Severe antenatal hydronephrosis represents a small percentage of cases, but has clinical importance because it is associated with a lower chance of spontaneous remission, higher occurrence of uropathy and increased risk of adverse outcomes. Thus, requires a strict follow-up of patients with a broad workup and high probability of surgical intervention. However, in this review of the literature, little was found on the evolution and specific outcomes of this disease. In this regard, the aim of this review article was to compile the literature regarding severe isolated hydronephrosis as a way to provide informations for proper approach. It should be pointed that prospective randomized studies on its clinical course are necessary, in order to reduce invasive procedures, reduce costs and improve the prognosis.

Keywords: Antenatal Hydronephrosis; Classification; Clinical Evolution

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHN – Antenatal hydronephrosis

APRPD – Anteroposterior renal pelvis diameter

CAKUT – Congenital anomalies of kidney and urinary tract

CI – Confidence interval

CKD – Chronic kidney disease

COEP - Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais

DAP - Diâmetro anteroposterior da pelve renal

DMSA - Cintilografia com ácido dimercaptosuccínico marcado com ^{99m}Tecnécio

DTPA - Cintilografia com ácido dietilenotriaminopentacético marcado com ^{99m}Tecnécio

DRC – Doença renal crônica

GFR – Glomerular filtration rate

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HC - Hospital das Clínicas

HF - Hidronefrose Fetal

HFG – Hidronefrose fetal grave

HR – Hazard ratio

IDMS - Espectrometria de massas de diluição isotópica

IQ – Interquartile

ITU - Infecção do trato urinário

OJUP – Obstrução da junção ureteropélvica

RD – Rim direito

RE – Rim esquerdo

ROC – Receiver-operating characteristic curve

RPD – Renal pelvic dilation

RVU - Refluxo vesicoureteral

SD – Standard deviation

SFU – Society of Fetal Urology

TFG – Taxa de filtração glomerular

UCM - Uretrocistografia miccional

UFC – Unidade formadora de colônia

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UNP - Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

UPJO – Ureteropelvic junction obstruction

US – Ultrassonografia / Ultrasound

UTD – Urinary tract dilation

UTI – Urinary tract infection

VCUG - Voiding cystourethrogram

VUP – Válvula de uretra posterior

SUMÁRIO

1 – Introdução e Revisão de Literatura.....	14
Artigo de revisão: “ <i>Diagnóstico e curso clínico da hidronefrose fetal grave: uma revisão</i> ”	
2 – Objetivos.....	28
3 – Pacientes e Métodos.....	29
3.1 – Delineamento, população, local e período do estudo-----	29
3.2 – Aspectos éticos	29
3.3 – Definições e classificação da HF -----	30
3.4 – Protocolo clínico.....	31
3.4.1–Avaliação inicial.....	31
4.2– Seguimento.....	34
3.5 – Análise estatística.....	35
4 – Resultados e Discussão.....	38
Artigo original: “ <i>Clinical course of severe isolated antenatal hydronephrosis: a cohort study</i> ”	
5 – Considerações finais.....	59
6– Anexos	60
Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-----	60
Anexo B: Aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP) – Protocolo número 109/07 -----	62

1- INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

Diagnóstico e curso clínico da hidronefrose fetal grave: uma revisão

Diagnosis and outcomes of severe antenatal hydronephrosis: a review

Fernanda P. Costa ¹, Cristiane S. Dias ², Mariana A. Vasconcelos³, Aline F. Zwetkoff⁴, Ana Luiza C. Bessa⁴, Ana Cristina Simões e Silva⁵, Eduardo A. Oliveira⁶

1 Médica. Mestranda em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Coordenadora da Residência Médica da Fundação Hospitalar de Minas Gerais-FHEMIG.

2 Médica. Doutora. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina – Uni-BH e UFMG. Coordenadora da Residência de Pediatria do Hospital Infantil João Paulo II da Fundação Hospitalar de Minas Gerais-FHEMIG.

3 Médica. Doutoranda em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Preceptora da Residência de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas/ UFMG.

4 Acadêmica do Curso de Medicina - UFMG

5 Médica. Doutora. Professora Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina - UFMG. Coordenadora da Unidade de Nefrologia Pediátrica – HC-UFMG.

6 Médico. Doutor. Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina - UFMG.

Correspondência::

Eduardo A. Oliveira

Rua Engenheiro Amaro Lanari 389 / 501

Belo Horizonte - Minas Gerais

CEP: 30.310-580

email:eduolive812@gmail.com

INTRODUÇÃO

O grande avanço técnico e a disseminação do uso de métodos de imagem na investigação fetal tem gerado, nas últimas décadas, um aumento do número de diagnósticos de alterações morfológicas, ainda no período pré-natal. A Hidronefrose Fetal (HF) é a principal anomalia genitourinária detectada pela ultrassonografia obstétrica, com uma prevalência de 1-2% dos fetos¹. Pode representar desde apenas uma dilatação transitória do sistema coletor (41-88%), com remissão espontânea, até alterações morfofuncionais graves.^{2,3} Entre as alterações anatômicas, as uropatias mais frequentemente diagnosticadas são: obstrução da junção ureteropélvica (10-30%), refluxo vesicoureteral (10-40%), megaureter (5-10%), rim displásico multicístico (2-5%), válvula de uretra posterior/atresia uretral (1-5%)⁴.

No entanto, apesar da alta prevalência e importância clínica, a história natural da HF não está completamente esclarecida - o que prejudica a elaboração de protocolos de propedêutica e acompanhamento pós-natais. Isto se deve, principalmente, à dificuldade em se comparar os estudos, devido à variada casuística, metodologia e, principalmente, às diferentes formas de diagnóstico e classificação.

Neste contexto, o estudo da forma grave da HF, detectada por meio da ultrassonografia (US) obstétrica, reveste-se de fundamental importância, uma vez que representa o grupo de pacientes que serão, potencialmente, mais expostos a procedimentos invasivos e onerosos. Além disso, considerando a possibilidade de desfechos desfavoráveis, pode ser necessário um acompanhamento mais rigoroso destes pacientes, visando à preservação da função renal, à prevenção de infecção urinária e ao tratamento da obstrução do trato urinário.

Conhecer o curso clínico e os desfechos contribui na abordagem de uma entidade nosológica. Assim, o objetivo principal deste estudo foi caracterizar o curso clínico da hidronefrose fetal grave de acordo com os estudos mais recentes.

MÉTODO

Foi realizada pesquisa bibliográfica na Biblioteca Regional de Medicina - BIREME e na PUBMED com os seguintes descritores: *severe fetal hydronephrosis, urinary tract dilation, uropathies, prenatal diagnosis*. Termos equivalentes a fetal foram *antenatal e prenatal*, e termos associados a *hydronephrose* foram *pelviectasis, pyelectasis, hydroureteronephrosis, renal pelvic dilation (RPD)*. Selecionaram-se artigos publicados a partir de 1980. Foram classificados também estudos que constaram como artigos relacionados àqueles da pesquisa supracitada.

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÕES DE HIDRONEFROSE FETAL

O diagnóstico de Hidronefrose Fetal Grave (HFG) costuma gerar ansiedade nos familiares e nos profissionais que atendem o paciente, ao ser realizada a avaliação na US obstétrica. No entanto, a história clínica desta forma de hidronefrose ainda é pouco definida, prejudicando o aconselhamento e a definição de uma melhor abordagem pós-natal.

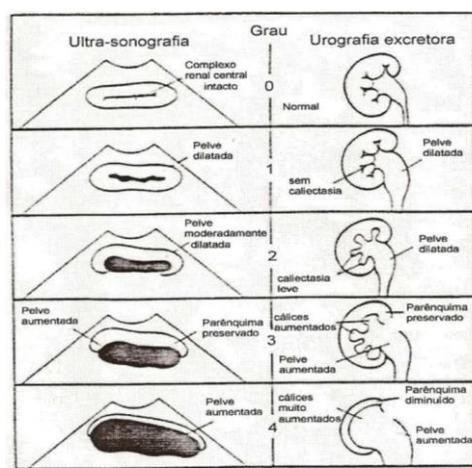
O cerne deste problema encontra-se na primeira avaliação ecográfica do paciente, de fundamental importância no manejo das uropatias congênitas. A US obstétrica fornece o diagnóstico inicial da doença, ainda no pré-natal, com alta sensibilidade para a detecção de dilatações do trato urinário⁵. No entanto, um dos maiores desafios encontrados para uma melhor compreensão destas malformações é a uniformização de seus critérios de gravidade. Em 2015, um questionário aplicado a radiologistas norte-americanos demonstrou que não existe uma padronização na descrição dos achados de dilatação do trato urinário naquele grupo, uma vez que 66,2% usaram terminologias descritivas, 35,6% usaram o sistema proposto pela Society of Fetal Urology (SFU) e 35,9% usaram o diâmetro ântero-posterior da pelve renal. Além disso, mesmo quando era utilizado o mesmo sistema, houve variação na descrição da mesma imagem ultrassonográfica, e não houve um consenso na definição de hidronefrose entre os vários especialistas envolvidos, como obstetras, pediatras, urologistas, nefrologistas e cirurgiões pediátricos⁶.

Este estudo reflete o que é vivenciado na prática clínica. Atualmente, existem vários sistemas de classificação ultrassonográfica, sendo três os mais utilizados:

1 – Descritivo: classificação em leve/moderado/grave, seguindo, na maioria das vezes, critérios subjetivos de avaliação⁷;

2 – Quantitativo: valor do diâmetro anteroposterior da pelve renal (DAP), medido em seu eixo transverso. Medidas do DAP fetal em diferentes estudos sugerem que um limiar de 7 ou 10 mm indicaria a necessidade de investigação do trato urinário no período pós-natal. Aqueles nos quais a dilatação é maior que 10 mm representariam hidronefrose significativa e necessitariam de seguimento mais criterioso^{8,9}. A maioria dos autores concorda que um DAP maior que 10-15 mm é altamente preditivo de doença significativa do trato urinário^{10,11}. Em contrapartida, a pieloectasia, definida com um DAP entre 4 e 10 mm, é motivo de muitas controvérsias. Não existe um consenso sobre os valores, mas medidas maiores correlacionam-se com risco de uropatias e menores chances de resolução^{4,12, 13,14}.

3 – Semi-quantitativo: A gravidade da dilatação da pelve renal também pode ser classificada através de aspectos ecográficos de acordo com o esquema proposto pela Society of Fetal Urology (SFU) em 1993: Grau 0: sem dilatação; Grau I: somente a pelve renal é visibilizada; Grau II: visibilizada pelve renal e alguns cálices; Grau III: hidronefrose com quase todos os cálices visibilizados; Grau IV: hidronefrose com quase todos os cálices visibilizados, acompanhada de atrofia do parênquima renal.^{4,10} (Figura 1).



(Adaptada de Kletscher et al, 1991)

FIGURA 1 - Classificação da hidronefrose de acordo com a Society of Fetal Urology (SFU)

Alguns sistemas são preferencialmente utilizados no período pré-natal, enquanto outros são utilizados após o nascimento. Além disso, algumas especialidades médicas geralmente apresentam preferência em relação a um sistema. Como exemplo, obstetras utilizam comumente o sistema de medida de DAP, radiologistas pediátricos preferem o descritivo e urologistas usam o DAP ou o SFU.⁹

Recentemente, um consenso multidisciplinar propôs um sistema padronizado de classificação da HF, baseado em seis critérios (medida da DAP, dilatação calicinal, espessura e aspecto do parênquima renal, alterações em ureter, alterações em bexiga), sendo que, na avaliação pré-natal, inclui-se oligodrâmnio sem causa aparente. No entanto, como destacado pelos autores, sua capacidade de predizer uropatias e desfechos clínicos ainda deve ser comprovada.¹⁵

Desenvolver um sistema de classificação com boa acurácia tanto no pré quanto no pós-natal permitirá que as informações sejam repassadas sem ambiguidades de interpretação por diferentes especialistas. Além disso, pesquisas com maior rigor metodológico sobre o curso clínico da doença poderão ser realizadas, correlacionando os achados ultrassonográficos a desfechos específicos, como resolução da dilatação da pelve renal, uropatias específicas, risco de infecção do trato urinário (ITU), necessidade de cirurgia ou presença de disfunção renal.

A tabela 1 lista os parâmetros de cada sistema que se relacionam com a classificação “Grave”:

Método	Crítérios Ultrassonográficos	Classificação Grave
Descritivo	Aspecto subjetivo da dilatação	Grave
DAP	Diâmetro anteroposterior da pelve renal	DAP \geq 15mm
SFU	Dilatação pielocalicinal e aspecto do parênquima	SFU 3 e 4
UTD	Sete critérios (DAP, dilatação calicinal, afinamento do parênquima, aspecto do parênquima, alterações em ureteres, alterações em bexiga, oligodrâmnio)	UTD A2-3 e UTD P2-3

Tabela 1 – Definição da forma grave da hidronefrose fetal nos sistemas de classificação mais utilizados. DAP – Diâmetro anteroposterior da pelve renal; SFU – Society of Fetal Urology; UTD – Urinary Tract Dilatation

Uma classificação padronizada permite a correlação de achados clínicos de gravidade com o risco de obstrução do trato urinário e implicações clínicas desfavoráveis.^{11,16, 17,18} Neste contexto, a HFG, apesar de sua baixa prevalência em relação aos outros grupos - 1,5 a 13,4%¹⁹ - reveste-se de importância principalmente por seu significado clínico, com a necessidade de avaliação ultrassonográfica pós-natal mais precoce e frequente.⁴ Na revisão proposta, no entanto, foram encontrados poucos estudos específicos sobre a forma grave da HF. A maior parte dos dados foi retirada de estudos sobre a hidronefrose fetal, em que houve uma diferenciação dos desfechos em relação à gravidade.

ETIOLOGIA DA HIDRONEFROSE FETAL

As uropatias congênitas identificadas através da dilatação do sistema coletor renal são frequentemente denominadas pela sigla em inglês CAKUT (Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract). Em uma revisão sistemática da literatura, foi detectado um risco provável de CAKUT de 11,9% para as formas leves, 45,1% para as moderadas e 88,3% para as formas graves de HF.²

Essa associação entre a incidência de doenças detectadas no pós-natal e a gravidade da hidronefrose fetal ocorre na maioria dos diagnósticos. Uma exceção é o refluxo vesicoureteral (RVU), cuja incidência entre os grupos de HF não é significativamente diferente. Apesar disto, o diagnóstico de HF, independente da gravidade, prediz aumento da ocorrência de RVU em relação à população normal.^{20,21,22}

A Tabela 2 mostra as principais uropatias associadas a hidronefrose fetal grave²:

Uropatia	Incidência
OJUP	54,3% (21,7 – 83,6%),
RVU	8,5% (4,7 – 15,0%),
VUP	5,3% (1,4 – 18,2%),
Outros	14,9% (3,6 – 44,9%).

Tabela 2 – Principais uropatias associadas à hidronefrose fetal grave.
OJUP: obstrução da junção ureteropélvica; RVU: refluxo vesicoureteral;
VUP: válvula de uretra posterior

OCORRÊNCIA DE INFECÇÃO URINÁRIA NA HIDRONEFROSE FETAL GRAVE

Em um estudo com 430 crianças com diagnóstico de HF, não associada ao refluxo vesicoureteral, foi detectado que os graus mais altos da classificação SFU estão associados à maior incidência de ITU (40% dos pacientes com grau IV tiveram ITU, em comparação a 33% com grau III, 14% com grau II e 4% com grau I ($p < 0,001$)²³. Nesse grupo de pacientes, também foram fatores que aumentaram o risco de ITU: padrão obstrutivo²⁴, idade menor que 6 meses²³, sexo feminino e presença de hidroureteronefrose²⁵.

O risco de ITU em pacientes com e sem antibioticoprofilaxia em crianças com SFU graus 1 ou 2, ou DAP < 15 mm, foi similar (2.2% *versus* 2.8%), mas significativamente diferente naquelas com SFU grau 3 e 4, ou DAP > 15 mm (14.6% *versus* 28.9%)²⁶. Diante destes achados, o uso de antibioticoprofilaxia prolongada em pacientes com SFU graus 1 e 2 ainda não está completamente respaldado, sendo necessários estudos prospectivos que comprovem a eficácia do seu uso na prevenção da ITU. No entanto, a maioria dos estudos recomenda seu uso na HF grave, como tentativa de prevenir lesões renais, uma vez que ITU recorrente em crianças está associada a risco de danos renais permanentes.²⁷

OCORRÊNCIA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA NA HIDRONEFROSE FETAL GRAVE

Como já apontado, os casos de HF grave apresentam alta prevalência de CAKUT, que são a causa mais frequente de doença renal crônica (DRC) em crianças. Enquanto na população pediátrica geral a prevalência de DRC é baixa, em pacientes com CAKUT pode chegar em até 6% aos 10 anos de idade.^{28,29} No relatório anual do NAPRATICS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies), a principal causa de doença renal crônica terminal entre crianças receptoras de transplante renal foram anomalias congênitas dos rins e do trato urinário.³⁰ Os mecanismos envolvidos são um possível desenvolvimento anormal, afetando a nefrogênese, associado com condições adquiridas, como obstrução ao fluxo urinário e ITU de repetição.³¹ Associado à perda de parênquima ao longo do tempo, pode haver o desenvolvimento de proteinúria, HAS e insuficiência renal.¹⁵

Sanna-Cherchi *et al*⁴⁰ avaliaram o risco de progressão para DRC terminal em 312 pacientes com CAKUT, pré-selecionados pela presença de anormalidades no número ou tamanho dos rins. O grupo foi acompanhado até trinta anos de idade, quando 58 pacientes iniciaram diálise, com uma incidência anual de 0,023. Este achado indica uma sobrevida renal ruim para os pacientes com CAKUT. Em um estudo retrospectivo prévio com 822 crianças com nefrouropatias, foi mostrado por um meio de uma análise de sobrevida que a probabilidade de DRC era de 3% aos 2 anos, 4% aos 5 anos e 6% aos 10 anos.²⁹

Nestas crianças, a incidência de HAS aumenta de menos de 5% até os 5 anos para em torno de 20% em adolescentes,³¹ e certamente, HAS não-controlada é um fator de risco para aceleração da perda da função renal. Da mesma forma, proteinúria é um indicador de piora clínica.³²

NECESSIDADE DE CIRURGIA NA HIDRONEFROSE FETAL GRAVE

O tratamento na maioria dos casos de CAKUT é conservador, ficando reservado o procedimento cirúrgico para casos selecionados. Todavia, existem controvérsias quanto ao melhor momento e quais são os melhores parâmetros para intervenção cirúrgica em pacientes com CAKUT.^{2,3,33} Pesquisas sugerem que pacientes com graus mais altos de SFU (graus III e IV) têm significativamente maiores chances de sofrerem intervenções cirúrgicas,^{34,35,36} assim como uma DAP>16mm correlacionou-se com a realização de pieloplastia.³⁶

No entanto, alguns autores recomendam que a decisão sobre a cirurgia não recaia exclusivamente no grau de dilatação, devendo ser considerados sintomas clínicos e a avaliação funcional³⁶, e que o tratamento Da maioria dos casos de CAKUT seja conservador, enquanto possível.^{37,38}

CONCLUSÃO

Os pacientes com HFG, à luz da literatura atual, são mais propensos a terem uropatias associadas e à maior motivação de cirurgia. Durante o seguimento, apresentam maior morbidade, com incidência aumentada de episódios de infecções urinárias, apesar do uso da antibioticoprofilaxia. Após o diagnóstico, os pacientes geralmente são

submetidos a acompanhamento e investigação extensos, além de procedimentos invasivos.

Neste contexto, a ansiedade parental, os efeitos colaterais do tratamento, os riscos da propedêutica e os custos financeiros se contrapõem à importância do diagnóstico precoce e acompanhamento rigoroso para estes pacientes, pelo risco de evolução clínica desfavorável.

No entanto, dados sobre a evolução em longo prazo e relativos aos desfechos clínicos adversos, como proteinúria, hipertensão e doença renal crônica, são ainda muito escassos, ou quase inexistentes, na literatura. Os estudos sobre o tema variam amplamente, aplicando diferentes critérios de classificação da hidronefrose e diferentes metodologias de avaliação do curso clínico da doença. Ressalta-se ainda que há poucos marcadores prognósticos definidos. Assim, ensaios clínicos randomizados e estudos prospectivos poderão contribuir para um melhor conhecimento do curso clínico da HF grave e promover uma abordagem mais racional dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à CAPES, FAPEMIG, ao CNPq e ao INCT-MM pelo auxílio aos participantes deste trabalho. Os autores também agradecem à equipe da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG pela dedicação na assistência aos pacientes do GRIM-Grupo do Rim.

REFERÊNCIAS

- 1 - Rheault MN, Greenbaum LA. Renal and urologic abnormalities in the perinatal period. *Clin Perinatol*. 2014; 41:XIX–XX.
- 2 - Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a metaanalysis. *Pediatrics*. 2006; 118: 586-93.
- 3 - Passerotti CC, Kalish LA, Chow J, Passerotti AM, Recabal P, Cendron M, et al. The predictive value of the first postnatal ultrasound in children with antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2011; 7: 128-36.
- 4 - Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, et al. The Society for Fetal Urology Consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2010; 6: 212-31.
- 5 - Dias T, Sairam S, Kumarasiri S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014; 28:403–415
- 6 - Swenson DW, Darge K, Ziniel SI, Chow JS. Characterizing upper urinary tract dilation on ultrasound: a survey of North American pediatric radiologists' practices. *Pediatr Radiol* 2015; 45:686–694.
- 7 - Grignon A, Filion R, Filiatrault D, Robitaille P, Homsy Y, Boutin H, et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology* 1986; 160: 645-7.
- 8 - Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 478-80.
- 9 - Zanetta VC, Rosman BM, Bromley B, Shipp TD, Chow JS, Campbell JB, et al. Variations in management of mild prenatal hydronephrosis among maternal-fetal

medicine obstetricians, and pediatric urologists and radiologists. *J Urol* 2012; 188:1935-9.

10 - Kletscher B, Badiola F, Gonzalez R. Outcome of hydronephrosis diagnosed antenatally. *Journal of Pediatric Surgery*, 1991; 26, (4): 455-460.

11 - Jaswon MS, Dibble L, Puri S, Davis J, Young J, Dave R, Morgan H. Prospective study of outcome in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F135–F138.

12 - Longpre M, Nguan A, Macneily AE, Afshar K. Prediction of the outcome of antenatally diagnosed hydronephrosis: a multivariable analysis. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 135-9.

13 - Newell SJ, Morgan ME, McHugo JM, White RH, Taylor CM, Chapman S, Shah KJ, Gornall P, Corkery JJ. Clinical significance of antenatal calyceal dilatation detected by ultrasound. *Lancet*. 1990; Aug: 336-72.

14 - Toiviainen-Salo S, Garel L, Grignon A, Dubois J, Rypens F, Boisvert J, Perreault G, Decarie JC, Filiatrault D, Lapierre C, Miron MC, Becharde N. Fetal hydronephrosis: is there hope for consensus? *Pediatr Radiol* 2004; 34:519–529.

15 – Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol* 2014; 10:982–998.

16 - Dhillon HK. Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street experience. *BJU Int* 1998; 81(2): 39–44.

17 - Oliveira EA, Diniz JSS, Cabral ACV, Leite HV, Colosimo EA, Oliveira RBB, Vilasboas AS. Prognostic factors in fetal hydronephrosis: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 859–864.

18 - Wollenberg, t. J. Neuhaus, V. Willi and j. Wisser Outcome of fetal renal pelvic dilatation diagnosed during the third trimester *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 483–488.

19 - Ahmad G, Green P. Outcome of fetal pyelectasis diagnosed antenatally. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25:119.

20 – Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000; 30: 587.

21 - Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF, Gonzales ET, Baker LA, Docimo SG. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999;162:1203-8.

22 - Nepple KG, Arlen AM, Austin JC, Cooper CS. The prognostic impact of an abnormal initial renal ultrasound on early reflux resolution. *J Pediatr Urol* 2011;7:462-6.

23 - Lee JH, Choi HS, Kim JK, Won H-S, Kim KS, Moon DH, et al. Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection. *J Urol* 2008;179:1524.

24 - Seung-Hun Song, Sang-Bok Lee, Young Seo Park and Kun Suk Kim. Is Antibiotic Prophylaxis Necessary in Infants With Obstructive Hydronephrosis? *J Urol* 2007; 177: 1098-1101.

25 - Coelho GM, Bouzada MC, Pereira AK, Figueiredo BF, Leite MR, Oliveira DS et al: Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1727

26 - Braga LH, Mijovic H, Farrokhyar F, Pemberton J, DeMaria J, Lorenzo AJ. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis. *Pediatrics* 2013;131: 251-61.

27 - Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1:713-29.

28 - Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003; 111: 382-7.

29 - Quirino IG, Diniz JS, Bouzada MC, Pereira AK, Lopes TJ, Paixao GM, et al. Clinical course of 822 children with prenatally detected nephropathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 444-51.

30 - Smith JM, Martz K, Blydt-Hansen TD. Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987-2010: a report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. *Pediatr Transplant*. 2013;17(2):149-57

31 - Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 2012;60:1002-11.

32 - Kogon AJ, Pierce CB, Cox C, Brady TM, Mitsnefes MM, Warady BA, et al. Nephrotic-range proteinuria is strongly associated with poor blood pressure control in pediatric chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 85: 938-44.

33 – Mallik M, Watson AR. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(6): 897-904

34 - Arora S, et al., Predictors for the need of surgery in antenatally detected hydronephrosis due to UPJ obstruction - A prospective multivariate analysis, *Journal of Pediatric Urology*. 2015; 11(5): 248.e1-5

35 - Coplen DE, Austin PF, Yan Y, et al. The magnitude of fetal renal pelvic dilatation can identify obstructive postnatal hydronephrosis, and direct postnatal evaluation and management. *J Urol* 2006; 176:724–727.

36 - Dias CS, Silva JM, Pereira AK, et al. Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 2013; 190: 661–666.

37 - Plevani C, Locatelli A, Paterlini G, et al. Fetal hydronephrosis: natural history and risk factors for postnatal surgery. *J Perinat Med* 2014; 42: 385–391.

38 - Pohl HG, Belman AB. Congenital anomalies of the urinary tract. *Curr Pediatr Rev* 2014; 10: 123–132.

39 - Glover, J; Pahari, S; Van Der Voort, J The clinical significance of severe unilateral antenatal hydronephrosis *Arch Dis Child* 2012;97:A164-165

40 - Sanna-Cherchi et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009 Sep;76(5):528-33.

2 – OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o curso clínico de crianças com hidronefrose fetal grave isolada, admitidas entre 1989 e 2015 na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC - UFMG). O projeto se insere em uma linha de pesquisa de seguimento prospectivo de lactentes com anomalias do trato urinário detectadas intra-útero, através da ultrassonografia pré-natal.

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

1. Verificar e caracterizar a ocorrência, em pacientes com diagnóstico de hidronefrose fetal grave isolada, de intervenções cirúrgicas e infecções do trato urinário;
2. Verificar a ocorrência, no grupo estudado, de eventos preditores de deterioração da função renal: doença renal crônica, proteinúria e hipertensão arterial sistêmica, isoladamente e como desfecho composto;
3. Avaliar fatores prognósticos associados aos desfechos clínicos e eventos adversos.

3 - PACIENTES E MÉTODOS

3.1 - Delineamento, população, local e período de estudo

O delineamento da pesquisa foi de um estudo de coorte, prospectivo e observacional, com dados coletados de 1989 até 2015.

A população inicialmente selecionada consistiu em 189 neonatos referenciados à Unidade de Nefrologia Pediátrica (UNP) com $DAP \geq 15\text{mm}$ e SFU grau 3 ou 4 ao ultrassom obstétrico no último trimestre gestacional. Deste grupo, sete pacientes foram excluídos devido a perda de seguimento no pós-natal. Os pacientes com aneuploidia e malformações múltiplas foram excluídos, assim como aqueles com hidronefrose grave associada a refluxo vesicoureteral ou megaureter primário na mesma unidade renal.

Todos os pacientes tiveram informações registradas em prontuários individualizados: dados iniciais e evolutivos, exames laboratoriais e de imagem e intervenções farmacológicas e/ou cirúrgicas. O banco de dados foi constituído a partir de uma extensão e atualização de uma base de dados que vem sendo desenvolvida desde 2001 na UNP.

3.2 Aspectos Éticos

Os pacientes que participaram deste projeto e/ou seus responsáveis foram devidamente esclarecidos sobre a natureza do estudo e o que foi realizado, tendo resguardado o direito de, em caso de recusa, receberem a avaliação e o tratamento indicados (para maiores detalhes, ver Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Anexo A).

A linha de pesquisa na qual se insere esse projeto de pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP) – Protocolo número 109/07 (Anexo B).

3.3 - Definições e classificação da Hidronefrose Fetal

As seguintes definições foram utilizadas no presente estudo:

Hidronefrose – Dilatação do sistema coletor renal, não necessariamente relacionada à presença de obstrução do trato urinário¹.

Classificação da hidronefrose – Para fins de definição, considerou-se como critério o diâmetro ântero-posterior da pelve renal, medido na seção transversa do hilo renal fetal, no terceiro trimestre da gestação:

- 1) Dilatação leve – $DAP \geq 5 \text{ mm e } < 10 \text{ mm}$
- 2) Dilatação moderada – $DAP \geq 10 \text{ mm e } < 15 \text{ mm}$
- 3) Dilatação grave – $DAP \geq 15 \text{ mm}^2$

As unidades renais também foram classificadas de acordo com os critérios propostos pela Society Fetal of Urology (SFU)^{3,4}. Quando bilateral, foi considerada a unidade renal com dilatação maior e/ou com classificação de maior grau pela SFU.

Hidronefrose isolada: ausência de alterações no ureter, bexiga, uretra e líquido amniótico à US pré-natal.

Obstrução da junção ureteropélvica (OJUP) – presença de hidronefrose grave isolada associada a padrão de excreção intermediário ou obstrutivo na cintilografia dinâmica, independentemente da captação renal relativa documentada na cintilografia renal estática. Foi considerada cirúrgica quando, associado ao referido padrão, houve captação renal relativa pelo DMSA menor que 40%.⁵

Infecção do trato urinário – foi definida como o crescimento de pelo menos 100.000 UFC/ml de uma única bactéria na urina, obtida por saco coletor ou amostra do jato médio, associado a febre (38°C ou superior) e/ou sintomas urinários.

Hipertensão arterial – valores de pressão arterial acima do percentil 95 para idade, gênero e altura da criança em três avaliações consecutivas, utilizando técnica e equipamentos adequados.⁶

Doença renal crônica estágio II ou maior – foi definida como ritmo de filtração glomerular menor ou igual a 89ml/min/1,73m²,⁷ em dois exames consecutivos.

3.4 - Protocolo clínico

3.4.1 - Avaliação inicial

Logo após o nascimento e por volta de três horas de vida, os recém-nascidos foram submetidos a exame físico completo realizado pelos pediatras assistentes da Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas da UFMG. Dados perinatais, como peso e estatura ao nascimento e os escores de Apgar, foram obtidos. Foi instituída antibioticoterapia profilática para todos os pacientes com DAP \geq 15mm⁸ no US obstétrico do terceiro trimestre, a partir do primeiro dia de vida. Utilizou-se uma cefalosporina de primeira geração (50mg/dia), até os dois primeiros meses de vida, e, após essa faixa etária, a profilaxia foi modificada para sulfametoxazol+trimetoprim (1-2mg/kg/dia de trimetoprim) ou nitrofurantoína (1-2mg/kg/dia) em dose única diária.

Todos os pacientes foram referenciados ao Ambulatório da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Ambulatório Bias Fortes, anexo do Hospital das Clínicas da UFMG, onde, na primeira consulta ambulatorial, foram novamente submetidos a exame físico completo, incluindo mensuração de dados antropométricos, aferição da pressão arterial sistêmica, palpação abdominal e exame da genitália.

A medida da pressão arterial sistêmica foi realizada em todas as consultas médicas, com a utilização de esfigmomanômetro de tamanho apropriado para a idade, como recomendado pelo *Working Group of the National High Blood Pressure Education Program*^{9,10}. Foram considerados os valores de referência e definições empregadas no estudo da *Fourth Task Force on Blood Pressure in Children*⁶.

A função renal foi avaliada à admissão através da dosagem de creatinina sérica. Como o exame era realizado até novembro de 2011 no HC-UFMG através do Método Jaffe, a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) foi estimada pela Fórmula de Schwartz convencional¹¹ para os dados coletados até este período. Após novembro de 2011, a creatinina passou a ser medida através da Espectrometria de Massa com Diluição Isotópica (IDMS), adotando-se a Fórmula de Schwartz modificada para o cálculo de TFG¹².

Além da avaliação clínica e laboratorial, foi realizado um exame ultrassonográfico, pelo mesmo examinador, com um aparelho Toshiba (Sonoline Prima SLC, transdutor de 5MHz, Enlager, Alemanha). As medidas renais foram obtidas nas seções longitudinal máxima e transversa, na posição supina. Comprimento máximo, largura e dimensões ântero-posteriores de ambos os rins foram medidos. Os diâmetros ânteroposterior e transverso da pelve renal foram mensurados no corte transversal. Este primeiro US pós-natal foi realizado no tempo médio de 14 dias de vida (IQ 9-21 dias).

Todos os pacientes do grupo foram submetidos a uretrocistografia miccional nos primeiros três meses de vida (93% entre quinze dias e dois meses) e cintilografia com ácido dietilenotriaminopentacético marcado com ^{99m}Tecnécio (DTPA) e cintilografia com ácido dimercaptosuccínico marcado com ^{99m}Tecnécio (DMSA) foram feitas após o primeiro mês de vida.

- Uretrocistografia miccional

A avaliação contrastada do trato urinário baixo foi obtida de acordo com técnicas e normas padronizadas por radiologistas que desconheciam as dimensões da pelve renal à ultrassonografia, sempre precedida de quimiopprofilaxia¹³. Os exames foram realizados no Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

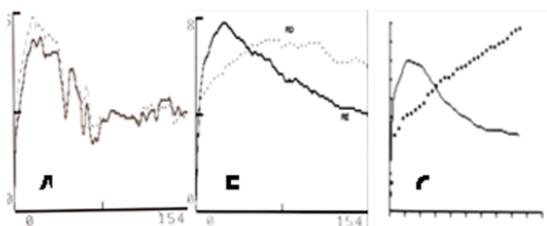
- Cintilografia renal

A morfologia do parênquima renal deste grupo de pacientes, classificados como portadores de hidronefrose grave, foi estudada utilizando-se radioisótopos: ^{99m}Tc-ácido dimercaptosuccínico (DMSA), para quantificar a captação do parênquima renal, e ^{99m}Tc-ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA), para a avaliação do fluxo e excreção renal.

Os estudos cintilográficos foram realizados nos setores de Medicina Nuclear do Hospital Felício Rocho e da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, conforme técnicas e normas padronizadas. Examinadores que desconheciam a evolução clínica dos pacientes avaliaram os resultados destes estudos. A captação relativa, comparativa entre as duas unidades renais, foi calculada de acordo com a equação utilizada por Konda et al¹⁸. As unidades renais dilatadas foram classificadas em um dos três grupos funcionais, dependendo da captação relativa ao DMSA. A classificação ocorreu de acordo com a captação relativa do DMSA^{14,15}:

- 1) função gravemente acometida - menos de 20% de captação relativa do radioisótopo;
- 2) moderadamente acometida – captação relativa entre 20 e 39%;
- 3) função renal preservada - captação relativa acima de 40%.

As unidades renais foram também classificadas em um dos três grupos, dependendo de interpretação subjetiva das curvas DTPA^{16,17}. O grupo I foi definido como uma unidade não obstruída, com uma curva descendente; o grupo II foi classificado como um padrão intermediário, com uma curva plana; e o grupo III foi classificado como uma curva ascendente no renograma (unidade obstruída). Na Figura 1¹⁶, estão representados os três grupos de acordo com a curva de excreção do DTPA.



RD – rim direito, RE – rim esquerdo.
(Adaptada de Gonzalez e Schimke, 2001)

- FIGURA 1** - Curvas representativas dos três grupos de acordo com a excreção do DTPA:
 (A) ambas as unidades com excreção normal – grupo I;
 (B) uma unidade renal com padrão intermediário (linha pontilhada) – grupo II;
 (C) uma unidade renal com padrão obstrutivo (linha pontilhada) – grupo III.

3.4.2 - Seguimento

Após avaliação clínica, laboratorial e de imagem iniciais, os pacientes foram reavaliados semestralmente. A cada reavaliação do paciente foram registrados: crescimento pândero-estatural, medida da pressão arterial sistêmica e exame físico completo. Além disto, foram avaliadas intercorrências clínicas, adesão à quimioprofilaxia e evidências clínico-laboratoriais de ITU (febre, sintomas urinários, urina rotina e urocultura). Durante todo o seguimento, a antibioticoprofilaxia foi mantida para casos de ITU de repetição e/ou com DAP>10 mm.¹⁸

Amostras de urina de todos os pacientes foram obtidas para urinálise e cultura subsequentemente a cada visita clínica ou quando houve suspeita clínica de ITU. Piúria significativa foi definida como o achado de cinco ou mais leucócitos por campo em microscópio com 400 vezes de aumento. A urocultura foi considerada positiva quando houve isolamento de uma única bactéria, com valor igual ou superior a 100.000 UFC/ml, na presença de sintomatologia. A técnica de coleta foi a seguinte: espécimes de urina para cultura foram cuidadosamente obtidas por profissionais treinados do Laboratório Central do HC-UFMG. Para crianças com controle de esfíncter, foi coletada amostra de urina do jato médio em recipiente estéril após higiene da área em torno do meato uretral com água e sabão. Para lactentes, a amostra de urina foi obtida com uso de saco plástico coletor após completa higiene da área perineal. O saco coletor foi checado a cada 15 minutos para assegurar uma obtenção de amostra adequada, sendo prontamente removido após a micção. A amostra de urina foi imediatamente processada ou colocada em refrigerador apropriado.

O acompanhamento ultrassonográfico subsequente seguiu o protocolo estabelecido na UNP.¹⁹ Os casos mais graves tiveram acompanhamento mais frequente. Em caso de indicação de intervenção cirúrgica, a avaliação ecográfica foi realizada aproximadamente quatro meses após o procedimento.

3.5 – Análise estatística

No presente estudo, foram considerados como eventos de interesse:

- ✓ Intervenção cirúrgica
- ✓ Infecção urinária
- ✓ Proteinúria
- ✓ Hipertensão arterial sistêmica
- ✓ Doença renal crônica, estágio II ou superior

As seguintes variáveis foram consideradas na análise: gênero (masculino/feminino), lateralidade da dilatação da pelve renal (unilateral/bilateral), década de admissão no estudo, dilatação da pelve renal no período pós-natal, creatinina basal.

Os valores foram expressos como medianas e intervalos interquartis ou médias e desvio-padrão, quando apropriado. As análises de sobrevida foram realizadas através do método de Kaplan-Meier para avaliar o tempo até a ocorrência dos desfechos: intervenção cirúrgica, DRC, HAS, ITU e proteinúria. As diferenças entre as variáveis dicotômicas foram avaliadas através do teste Log-Rank. As curvas ROC (*receiver- operating characteristic*) foram analisadas para detectar-se a acurácia diagnóstica das variáveis contínuas em prever a ocorrência dos eventos adversos.

REFERÊNCIAS

- 1 - Tripp BM, Homsy YL. Neonatal hydronephrosis - the controversy and the management. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:503-9.
- 2 - Grignon A, Filion R, Filiatrault D, Robitaille P, Homsy Y, Boutin H, et al. Urinary tract dilatation in utero: Classification and clinical applications. *Radiology* 1986;160:645-7.
- 3 - Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 1993;23:478e80.
- 4 - Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2010; 6:212–231.
- 5 – Konda R, Sakai K, Ota S, Abe Y, Hatakeyama T, Orikasa S. Ultrasound grade of hydronephrosis and severity of renal cortical damage on 99m technetium dimercaptosuccinic acid renal scan in infants with unilateral hydronephrosis during followup and after pyeloplasty. *J Urol* 2002; 167(5): 2159-63.
- 6 - The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2 Suppl 4th Report): 555-76.
- 7 – Romão Junior JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J. Bras. Nefrol.* 2004; 26(3 Suppl 1):1-3
- 8 - Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int.* 2002;89(2):149–156
- 9 - Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 1987; 79:1-25.

10 - Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98:649 - 657.

11 - Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34(3): 571-90.

12 - Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3): 629-37.

13- Elder JS. Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1299-321.

14 - de Bruyn R, Gordon I. Postnatal investigation of fetal renal disease. *Prenat Diagn* 2001; 21:984-91.

15 - Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Dillon MJ, Barratt TM. The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol* 1990; 144:584-7; discussion 593-4.

16 - Gonzalez R, Schimke CM. Ureteropelvic junction obstruction in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:1505-18.

17 - Gonzalez R, Chiou R. The diagnosis of upper urinary tract obstruction in children: comparison of diuresis renography and pressure flow studies. *J Urol* 1985; 133:646-9.

18 - Braga LH, Mijovic H, Farrokhyar F, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis. *Pediatrics* 2013;131:e251–61.

19 - Coelho GM, Bouzada MC, Pereira AK, et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1727–1734.

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Artigo original

Clinical course of severe isolated antenatal hydronephrosis: a cohort study

Running head: Outcomes of severe antenatal renal pelvic dilatation

**Fernanda P. Costa¹, Ana Cristina Simões e Silva¹, Mariana A. Vasconcelos¹,
Cristiane S. Dias¹, Rafaela A. Carvalho¹, Tiago R. Dumont¹, Eduardo A.
Oliveira^{1,2}, Robert H. Mack³**

¹Pediatric Nephrourology Division, Department of Pediatrics, National Institute of Science and Technology (INCT) of Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG).

²Visiting Scholar, Division of Pediatric Nephrology, Rady Children's Hospital San Diego, University of California, San Diego, La Jolla, California.

³Division of Pediatric Nephrology, Rady Children's Hospital San Diego, University of California, San Diego, La Jolla, California.

Key words: fetal hydronephrosis – ureteropelvic junction obstruction - urinary tract infection

*Correspondence:

Eduardo A. Oliveira
Rua Engenheiro Amaro Lanari 389 / 501
Belo Horizonte - Minas Gerais
Postal Code: 30.310-580
E-mail: eduolive812@gmail.com

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate the clinical course of infants with isolated severe antenatal hydronephrosis (AHN).

Patients and Methods: Between 1989 and 2015, 182 neonates were diagnosed with isolated severe AHN and were prospectively followed. The events of interest were surgical interventions, urinary tract infections (UTI), chronic kidney disease (CKD) stage II or higher, hypertension, and proteinuria. The primary end-point was time until the occurrence of a composite event, including proteinuria, hypertension and CKD.

Results: A total of 182 patients were included in the analysis. Median follow-up time was 7.4 years (IQ range, 2.8 – 12.5 years). One hundred and twenty seven patients (70%) underwent surgical procedures. Patients admitted at the first decade of the study (1989-1999) had a greater probability to undergo surgical intervention ($P = 0.002$). During follow-up, UTI occurred in 60 (32.8%) children; 12 (6.6%) presented persistent mild proteinuria, 6 (3.3%) presented hypertension, 5 (2.7%) developed CKD Stage II, and 15 (8.2%) presented the composite outcome. According to the Kaplan-Meier survival analysis, it was estimated that the probability of occurrence of the composite outcome was 6% at 10 years and about 20% at 18 years of age. Severe bilateral alteration and baseline creatinine were predictive factors of adverse events in our series.

Conclusions: Our findings indicate a good prognosis for the majority of patients with severe AHN, but emphasize the need of a lengthy follow-up for this selected population since the risk of adverse events increases at the early adult life.

Introduction

Antenatal hydronephrosis (ANH) is a known surrogate marker of potential congenital renal anomalies and affects approximately 1% to 5% of pregnancies¹. Postnatal appropriate management of AHN is a challenge to clinicians in various medical specialties. Clinical practice patterns vary considerably regarding recommendations for the investigation and management of infants who have been diagnosed with AHN. Moreover, there is lack of agreement on how best to monitor these children and how long they must be followed²⁻⁴.

A number of studies have shown that mild ANH often remains stable or improves spontaneously during the follow up in the majority of infants⁵. Conversely, moderate to severe urinary tract dilatation is frequently associated with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT)¹.

Nevertheless, there is no uniformity on definition, classification, and grading urinary tract dilation (UTD) both in prenatal and postnatal periods⁶. Recently, eight societies have agreed to collaborate on the development of a unified grading system for perinatal UTD and on a standardized scheme for investigation⁷. As pointed out by the authors, the proposed grading classification system will require further investigation and evaluating the clinical outcomes might provide further insight into issues that remain elusive.

We have previously described the clinical course of 822 children with prenatally detected CAKUT⁸ and we identified variables that are possible predictors of progression to CKD⁹. In the present study, we focused our analysis in infants with severe isolated ANH with the aim to evaluate the clinical outcomes and contribute to identify possible predictors of adverse events in this selected population.

Patients and Methods

Patients. The study group comprised 182 patients diagnosed with severe isolated antenatal hydronephrosis (ANH) who were prospectively followed at the Pediatric Nephrourology Unit (UFMG, Belo Horizonte, Brazil) between 1989 and 2015. Renal pelvic dilatation was assessed by the measurement of the anteroposterior renal pelvis diameter (APRPD) *in utero*. The inclusion criterion was a severe renal pelvic dilatation defined as an APRPD \geq 15 mm and a Society of Fetal Urology (SFU) grade 3 / 4 on prenatal ultrasonography (US) at the third trimester gestation^{7,10,11}. Isolated ANH was defined by the absence of other alterations in the urinary tract on perinatal US. All prenatal US scans were systematically performed by the same trained examiner. We excluded seven patients from the analysis due to lost to postnatal follow-up.

Baseline data. All patients identified by prenatal US were admitted to our outpatient facility. The first postnatal US was performed at a median time of 14 days of life (IQ range, 9 – 21 days). After the initial US, patients underwent urinary tract imaging workup according to a systematic protocol described in detail elsewhere^{12,13}. Briefly, all infants were submitted to VCUG within three months of life (93% between 15 days and two months of life). Renal scintigraphy (^{99m}Tc-DMSA and ^{99m}Tc-DTPA) was performed after the first month of life. Antibiotic prophylaxis was started on the first postnatal day and maintained according to the definitive diagnosis.

Follow-up protocol. After initial clinical and imaging evaluation, US scans, clinical examination, and laboratory reviews were scheduled at 6-month intervals. Briefly, the clinical approach consisted of full physical examination, including evaluation of anthropometric measurements and blood pressure performed at 6-month intervals. Urine cultures were obtained on the occasion of each 6-month follow-up visit, and it was recommended that urine samples be collected during any unexplained febrile episode or in the presence of urinary symptoms. Urine specimens for culture were carefully collected at our hospital outpatient laboratory as described in detail elsewhere^{14,15}. Plasma creatinine concentration was determined at baseline and yearly thereafter. Since

creatinine measurements were made using the Jaffe method until November 2011 in our institution, glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the conventional Schwartz formula¹⁶ for data obtained until this period. After November 2011, creatinine was measured using the IDMS traceable method. Therefore, the modified Schwartz formula¹⁷ was adopted to estimate GFR. Blood pressure was measured with a standard sphygmomanometer using a cuff of appropriate size as recommended by the Working Group of the National High Blood Pressure Education Program¹⁸. Reference values and definitions of normal blood pressure were based on The Fourth Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents¹⁹.

Outcomes. The events of interest were surgical intervention, urinary tract infection (UTI), chronic kidney disease (CKD) stage II or higher, hypertension, and proteinuria. The primary end-point for this study was time from baseline until the occurrence of a composite event including proteinuria, hypertension and CKD.

Clinical definitions. Urinary tract infection (UTI) was defined as growth of at least 100,000 cfu/ml in urine obtained by bag or from a mid-stream sample, with fever (38.0°C or more) and/or urinary symptoms. CKD stage II or higher was defined as a GFR < 89 ml/min per 1.73 m² in two consecutive exams²⁰. The presence of proteinuria was considered when urinary protein creatinine ratio is above 0,2 or 24-hour protein excretion is higher than 150mg/day in at least two consecutive evaluations. Hypertension was defined as values persistently above the 95th percentile for age, gender, and height on three consecutive visits. For analysis, severe bilateral alteration was considered as the presence of severe hydronephrosis or renal dysplasia on the contralateral unit. Ureteropelvic junction obstruction (UPJO) was defined as the presence of isolated severe hydronephrosis associated with an abnormal diuretic renogram pattern. The treatment for patients with apparent UPJO was a non-operative approach for renal units with relative uptake >40% as ascertained by a DMSA scan, whatever the pattern on DTPA (if intermediate or obstructed). Surgical intervention was performed when there was moderate to severe cortical damage and/or relative uptake < 40% in DMSA renal scan. The severity of cortical damage in DMSA renal scan was classified and scored as proposed by Konda et al.²¹.

Statistical analysis. The values are expressed as medians and interquartile ranges (IQs) or means and SDs when appropriate. Survival analyses were performed by the Kaplan–Meier method to evaluate time until the occurrence of outcomes. Differences between dichotomous variables were assessed by the two-sided log-rank test. Receiver-operating characteristic curves (ROC) were analyzed for the overall accuracy of continuous variables in predicting the occurrence of the adverse events.

Ethical aspects. The study was approved by the Ethics Committee of UFMG and the parents or legal guardians responsible for the children gave written informed consent to participate.

Results

A total of 182 patients were included in the analysis. The main baseline clinical characteristics of these patients are summarized in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics of 182 infants with prenatally detected isolated severe AHN

	N (%)
Gender	
Male	120 (66.0)
Female	62 (34.0)
Period of admission	
1989 – 1999	69 (38.0)
2000 - 2009	113 (62.0)
Laterality	
Unilateral	118 (64.8)
Bilateral	64 (35.2)
Contralateral findings	
Normal	118 (64.8)
Mild/Moderate hydronephrosis	36 (19.8)
Severe hydronephrosis	19 (10.5)
Contralateral CAKUT	9 (4.95)
Surgical intervention	
No	55 (30.0)
Yes	127 (70.0)
Surgical procedure	
No	55 (30.2)
Pyeloplasty	106 (58.2)
Nephrectomy	13 (7.1)
Others	8 (4.4)

Among patients with bilateral alterations, 9 presented other CAKUT in contralateral unit (6 renal dysplasia, 2 mild primary megaureter, and 1 with mild vesicoureteral reflux). Severe bilateral alteration was found in 25 (13.7%) patients. The median APRPD at baseline was 28.0 mm (IQ, 23–34.4 mm) and at the end of the follow up was of 19 mm (IQ, 14–22 mm). The median baseline APRPD was significantly greater for patients submitted to surgical intervention as compared with non-surgically group ($P=0.019$). However, there was no significant difference of the APRPD between these groups at the end of the follow up ($P=0.92$). (Figure 1)

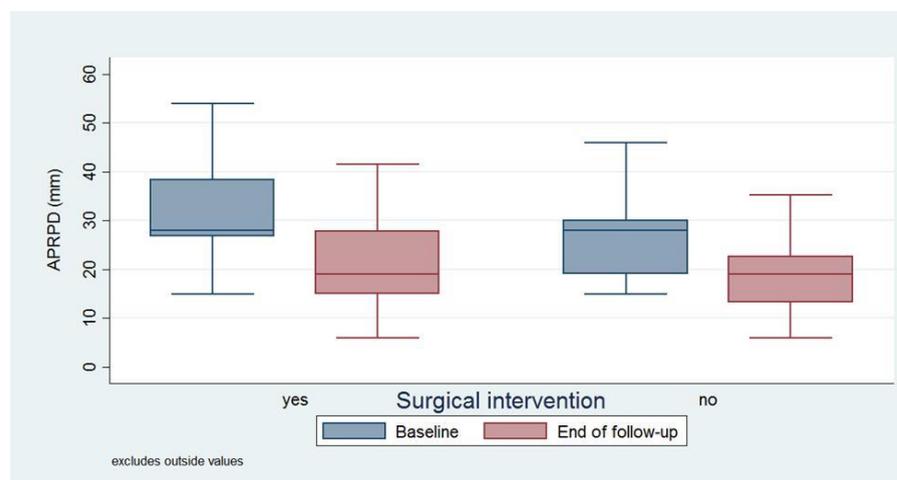


Figure 1. Median and interquartile range of APRPD at baseline and at the end of the follow up in surgical and nonsurgical groups.

Clinical course

Median follow-up time was 7.4 years (IQ range, 2.8 – 12.5 years). One hundred and twelve patients (61.2%) were followed up for more than 5 years and 72 (39.3%) for more than 10 years. Median time of antibacterial prophylaxis was 32 months (IQ, 18-38 months).

Surgical interventions. One hundred and twenty seven patients (70%) underwent surgical procedures. As expected, the most common surgical intervention was pyeloplasty for 107 patients with UPJO, 13 patients underwent nephrectomy for ureteral obstruction associated with severe renal dysplasia, and 8 underwent urinary diversion. The median age at surgical intervention was 13.4 months (IQ range, 4.8 – 55.6 months). Of note, patients admitted at the first decade of the study (1989-1999) had a greater probability to undergo surgical intervention (Log-rank=9, P = 0.002) (Figure 2). Of 69 patients admitted until 2000, 59 (85%) underwent surgical intervention as opposed of 68 (60%) of 113 children admitted after 2000.

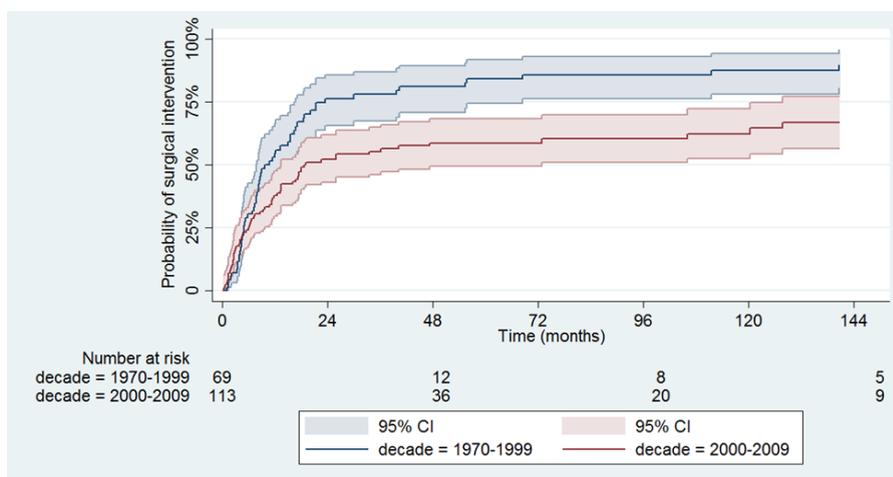


Figure 2. Kaplan-Meier curves showing the probability of surgical intervention according to the period of admission

Urinary tract infection. During follow-up, UTI occurred in 60 (32.8%) children; 122 (67.2%) patients did not have any UTI, 41 children (22.4%) presented one UTI episode, 8 (4.4%) had two episodes, and 11 children (6.0%) had three or more episodes. By survival analysis, the cumulative incidence of UTI was estimated as 13% at 6-months, 20% at 12 months, and 24% at 24 months of age. There was no significant difference on the risk of UTI between genders (HR=1.5, CI 95%, 0.9–2.5, P=0.12). However, by inspecting the survival plot, it was clear the greater risk of UTI among females after the first year of life (Figure 3). Of note, there was a significant difference in the occurrence of UTI between patients who underwent surgical intervention as compared with those with non-surgical treatment (HR=2.3, CI 95%, 1.16–4.5, P=0.017).

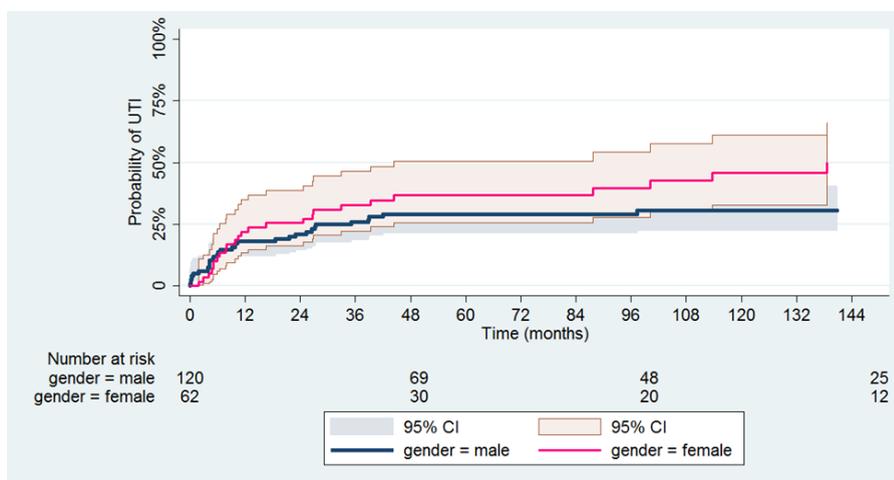


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves reveal cumulative incidence of UTI according to gender

Adverse events. Of 182 patients included in the analysis, 12 (6.6%) presented persistent mild proteinuria, 6 (3.3%) presented hypertension, 5 (2.7%) developed CKD Stage II, and 15 (8.2%) presented the composite outcome. All patients with adverse events underwent surgical intervention. As expected, all adverse events were intercorrelated. Proteinuria was associated with hypertension (HR=14.3, CI 95%, 4.3–48.3, $P<0.001$) and CKD (HR=5.1, CI 95%, 1.2–21.3, $P=0.024$). Hypertension was strongly associated with CKD (HR=19.4, CI 95%, 3.7–103, $P<0.001$). Table 2 summarizes the predictive factors of the adverse events. There was no significant difference in occurrence of adverse events concerning genders, period of admission, laterality, and the APRPD at baseline. On the other hand, 2 variables were associated with all adverse events: severe bilateral alteration and creatinine at baseline (Table 2). ROC estimated the capacity of serum creatinine to predict the composite event. The area under the curve was 0.738 (95% CI 0.66–0.80, $P=0.007$) for baseline creatinine.

Table 2. Predictive factors for adverse events among 182 patients with isolated severe ANH (Numbers represent P values *)

Variables	Proteinuria	Hypertension	CKD	Composite event
Gender (male vs. females)	0.34	0.41	0.32	0.61
Period of admission (before vs. after 2000)	0.22	0.73	0.81	0.35
Laterality (unilateral vs. bilateral)	0.96	0.15	0.16	0.93
Severe bilateral lesion (present vs absent)	0.04	0.04	0.004	0.03
APRPD (mm)	0.99	0.53	0.98	0.53
Baseline creatinine (ml/min)	0.001	0.03	0.02	0.007

*Kaplan-Meier test was used for dichotomous variables and area under the curve (AUC) was estimated for continuous variables

Figure 4 illustrates the probability of the composite events according to the presence of severe bilateral alteration. It was estimated that at 10 years of age 20% of patients with severe bilateral alteration had the composite event as opposed to 5% for others patients.

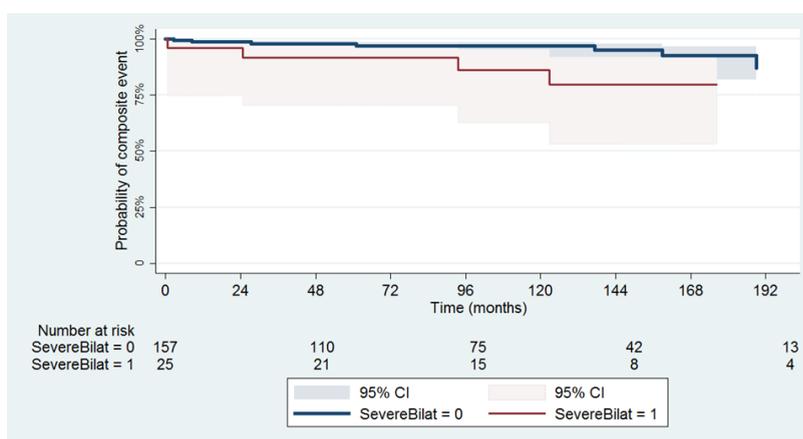


Figure 4. Kaplan-Meier survival curves reveal probability of the composite event according to the presence of bilateral severe alteration

Discussion

We evaluated short-term (surgical intervention and UTI) and long-term outcomes (proteinuria, hypertension, and CKD) in this prospective study of a cohort of infants with severe isolated ANH. Our findings indicate that the occurrence of proteinuria, hypertension and CKD are later and uncommon outcomes in patients with prenatally detected isolated severe AHN. In spite of the relative low incidence of severe adverse events, our findings support the idea that these patients must be followed up until adult life since most of threaten potential events have occurred in adolescents and young adults. For instance, the risk of the main event of interest, a composite event of well-recognized factors associated with long-term impairment of the renal function, was estimated by survival analysis as only about 6% in the first decade of life as opposed to 20% at 18 years of age. Moreover, we identified bilateral severe alteration and baseline serum creatinine as predictive factors of adverse events in this selected population.

Isolated severe ANH is frequently associated with upper urinary tract obstruction^{1,22}. UPJO is the most common pathologic cause of antenatal hydronephrosis and occurs sporadically in 1 in 750–1500 live birth^{8,23,24}. Historically, the management of UPJO was surgical based on the risk of renal parenchymal damage and complications such as UTI and nephrolithiasis. Nevertheless, the widespread antenatal detection of hydronephrosis has markedly impacted the management of UPJO²⁵. As pointed out by Peters²⁶, the central point of this issue involves the fact that many neonates with ANH have no obvious clinical problems and seem to grow and thrive. Therefore, the medical team currently face the challenging task to establish the best approach for asymptomatic infants with congenital hydronephrosis that may or may not be obstructive. Moreover, the potential for spontaneous resolution over time of AHN in asymptomatic infants has been clearly demonstrated³. Therefore, currently most centers manage conservatively the majority of the cases of AHN due to UPJO, reserving surgery only for patients with deterioration of renal function or clinical symptoms²⁷⁻³⁰. Unfortunately, so far there are no reliable clinical markers that predict the outcome of UPJO by defining which children will benefit from a surgical procedure⁴. Consequently, the management of these infants is still undefined and somewhat controversial^{27,30-32}.

In our series, there was an overall higher prevalence of surgical intervention than reported in the literature, particularly in the first decade of the cohort. Interestingly, the surgical intervention was after the first year of life in about a third of the patients (44/127), after an initial non-surgical approach. It must also be stressed the severity of the urinary tract dilatation in our series in which 58 (32%) infants presented an APRPD > than 30 mm. A number of studies have described the results of a less invasive protocol for asymptomatic infants with UPJO. In the pioneering study of Ransley et al.²⁹, 30% of the patients had to be submitted to pyeloplasty during follow-up. Other groups have confirmed these findings although the proportion of infants who need surgery varies widely^{30,33,34}. It is noteworthy that in the first randomized clinical trial aiming to shed light on the best approach to UPJO, 25% on non-surgical treated arm of the study worsened renal function and required pyeloplasty³⁵. Taken together, these studies suggest that 30% to 50% of asymptomatic infants with AHN caused by apparent UPJO will eventually need surgical intervention during follow-up. Nevertheless, for infants with more severe urinary tract dilatation and longer term follow up this figure can be even higher as shown in our series. From the clinical point of the view, it is important to comment the point that all patients who presented the composite event in our series underwent some surgical intervention. This observation calls attention for the fact that possibly, for a subgroup of patients, the early relief of obstruction per se is not sufficient to avoid worsening of the renal function, as the glomerular and tubular injuries have already occurred in fetal life³⁶⁻³⁸.

Regarding UTI, our results suggest that infants with severe urinary tract dilatation are prone to breakthrough episodes despite the antibiotic prophylaxis. In our series, about a third of patients had at least one episode of breakthrough UTI, most of them during the first two years of life. Some studies have suggested that prenatal screening has the potential to drastically decreased UTI in infants³⁹. However, other studies have demonstrated failure of prophylaxis to prevent UTI in series of children with prenatally detected uropathies^{14,40}.

We believe that the most original aspect of our study was the systematic analysis of clinical outcomes in this selected subgroup of infants. We evaluated the occurrence of hypertension, proteinuria, and CKD stage II or higher in this population as a composite event. These clinical variables are well-known predictors of renal function deterioration in long-term follow-up studies with children and adults⁴¹⁻⁴⁴. Of note, we decided to establish a composite event with these variables since they are typically rare events in this relative young population. In addition, our analysis have shown as expected that these three events were strongly correlated among them. To our knowledge, our study is the first to estimate renal survival and correlated variables in a large series of isolated severe ANH. Despite the relative low prevalence (8.2%) of these events in our series, the survival analysis estimated an increased risk for adolescents/young adults. Moreover, we identified two potential predictors of adverse events in this population.

Our results must be considered in light of potential limitations associated with the clinical design of our study. A main challenge is the definition of UPJO and the indication for surgical intervention^{27,29,45-47}. We are aware that the indication for surgical intervention in our series might be overstretched by the limited knowledge of the natural history of ANH especially in the first decade of the study. Additionally, there was a significant amount of missing data notably concerning renal scintigraphy. This fact has certainly precluded a more refined analysis of the risk factors for adverse events. Moreover, it should be taken in account that this is a young cohort, with relative short time of follow up and, consequently, with few patients followed until adult life. On the other hand, the prospective design of the study, the size of our sample, and the management by the same medical team might minimize the biases inherent to cohort studies.

Conclusion

Our study confirms that severe isolated upper urinary tract dilatation is related with clinically significant UPJO among infants with AHN. Our findings suggest a good prognosis for the majority of these patients, but emphasize the need of a strict follow-up for this selected population, especially for children with bilateral severe hydronephrosis and/or contralateral renal dysplasia.

Acknowledgements. This study was partially supported by CNPq (Brazilian National Research Council, Grant 481649/2013-1), FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, Grant PPM-00228-15), and the INCT-MM Grant (FAPEMIG: CBBAPQ-00075-09/CNPq 573646/2008-2). R.H.M. is supported by NIH grants U01 DK-03012 and R24HD050837. E.A.O. is supported by grant CAPES 2746-15-8.

Conflicts of interest: none

REFERENCES

- 1 - Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 118(2): 586-93.
- 2 - Clayton DB, Brock JW, 3rd. Prenatal ultrasound and urological anomalies. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59(4): 739-56.
- 3 - Liu DB, Armstrong WR, 3rd, Maizels M. Hydronephrosis: prenatal and postnatal evaluation and management. *Clin Perinatol* 2014; 41(3): 661-78.
- 4 - Swords KA, Peters CA. Neonatal and early infancy management of prenatally detected hydronephrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100(5): F460-4.
- 5 - Madden-Fuentes RJ, McNamara ER, Nseyo U, Wiener JS, Routh JC, Ross SS. Resolution rate of isolated low-grade hydronephrosis diagnosed within the first year of life. *J Pediatr Urol* 2014; 10(4): 639-44.
- 6 - Swenson DW, Darge K, Ziniel SI, Chow JS. Characterizing upper urinary tract dilation on ultrasound: a survey of North American pediatric radiologists' practices. *Pediatr Radiol* 2015; 45(5): 686-94.
- 7 - Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol* 2014; 10(6): 982-98.
- 8 - Quirino IG, Diniz JS, Bouzada MC, et al. Clinical course of 822 children with prenatally detected nephrouropathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(3): 444-51.
- 9 - Quirino IG, Dias CS, Vasconcelos MA, et al. A predictive model of chronic kidney disease in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(12): 2357-64.

- 10 - Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, et al. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2010; 6(3): 212-31.
- 11 - Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 1993; 23(6): 478-80.
- 12 - Bouzada MC, Oliveira EA, Pereira AK, et al. Diagnostic accuracy of fetal renal pelvis anteroposterior diameter as a predictor of uropathy: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(7): 745-9.
- 13 - Coelho GM, Bouzada MC, Pereira AK, et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(10): 1727-34.
- 14 - Coelho GM, Bouzada MC, Lemos GS, Pereira AK, Lima BP, Oliveira EA. Risk factors for urinary tract infection in children with prenatal renal pelvic dilatation. *J Urol* 2008; 179(1): 284-9.
- 15 - Dias CS, Bouzada MC, Pereira AK, et al. Predictive factors for vesicoureteral reflux and prenatally diagnosed renal pelvic dilatation. *J Urol* 2009; 182(5): 2440-5.
- 16 - Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34(3): 571-90.
- 17 - Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3): 629-37.
- 18 - Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98: 649 - 57.

- 19 - The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114(2 Suppl 4th Report): 555-76.
- 20 - Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139(2): 137-47.
- 21 - Konda R, Sakai K, Ota S, Abe Y, Hatakeyama T, Orikasa S. Ultrasound grade of hydronephrosis and severity of renal cortical damage on 99m technetium dimercaptosuccinic acid renal scan in infants with unilateral hydronephrosis during followup and after pyeloplasty. *J Urol* 2002; 167(5): 2159-63.
- 22 - Estrada CR, Jr. Prenatal hydronephrosis: early evaluation. *Curr Opin Urol* 2008; 18(4): 401-3.
- 23 - Hashim H, Woodhouse CJR. Ureteropelvic Junction Obstruction. *European Urology Supplements* 2012; 11: 25-32.
- 24 - Mesrobian HG, Mirza SP. Hydronephrosis: a view from the inside. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59(4): 839-51.
- 25 - Romao RL, Farhat WA, Pippi Salle JL, et al. Early postoperative ultrasound after open pyeloplasty in children with prenatal hydronephrosis helps identify low risk of recurrent obstruction. *J Urol* 2012; 188(6): 2347-53.
- 26 - Peters CA. Congenital obstructive nephropathy: is the fog lifting? *Kidney Int* 2005; 67(1): 371-2.
- 27 - Koff SA. Postnatal management of antenatal hydronephrosis using an observational approach. *Urology* 2000; 55(5): 609-11.
- 28 - Koff SA, Campbell KD. The nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis: natural history of poorly functioning kidneys. *J Urol* 1994; 152(2 Pt 2): 593-5.

- 29 - Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Dillon MJ, Barratt TM. The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol* 1990; 144(2 Pt 2): 584-7; discussion 93-4.
- 30 - Ulman I, Jayanthi VR, Koff SA. The long-term followup of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively. *J Urol* 2000; 164(3 Pt 2): 1101-5.
- 31 - Dos Santos J, Parekh RS, Piscione TD, et al. A New Grading System for the Management of Antenatal Hydronephrosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015.
- 32 - Ismaili K, Piepsz A. The antenatally detected pelvi-ureteric junction stenosis: advances in renography and strategy of management. *Pediatr Radiol* 2013; 43(4): 428-35.
- 33 - Madden NP, Thomas DF, Gordon AC, Arthur RJ, Irving HC, Smith SE. Antenatally detected pelviureteric junction obstruction. Is non-operation safe? *Br J Urol* 1991; 68(3): 305-10.
- 34 - Chertin B, Pollack A, Koulikov D, et al. Conservative treatment of ureteropelvic junction obstruction in children with antenatal diagnosis of hydronephrosis: lessons learned after 16 years of follow-up. *Eur Urol* 2006; 49(4): 734-8.
- 35 - Palmer LS, Maizels M, Cartwright PC, Fernbach SK, Conway JJ. Surgery versus observation for managing obstructive grade 3 to 4 unilateral hydronephrosis: a report from the Society for Fetal Urology. *J Urol* 1998; 159(1): 222-8.
- 36 - Chevalier RL. Congenital urinary tract obstruction: the long view. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(4): 312-9.
- 37 - Chevalier RL. Prognostic factors and biomarkers of congenital obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2015.

38. Sergio M, Galarreta CI, Thornhill BA, Forbes MS, Chevalier RL. The Fate of Nephrons in Congenital Obstructive Nephropathy: Adult Recovery is Limited by Nephron Number Despite Early Release of Obstruction. *J Urol* 2015.
39. Toiviainen-Salo S, Garel L, Grignon A, et al. Fetal hydronephrosis: is there hope for consensus? *Pediatr Radiol* 2004; 34(7): 519-29.
40. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, et al. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Pediatr* 2006; 148(2): 222-7.
41. Cerqueira DC, Soares CM, Silva VR, et al. A predictive model of progression of CKD to ESRD in a predialysis pediatric interdisciplinary program. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(4): 728-35.
42. Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. Risk models to predict chronic kidney disease and its progression: a systematic review. *PLoS Med* 2012; 9(11): e1001344.
43. Soares CM, Diniz JS, Lima EM, et al. Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3): 848-55.
44. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(12): 2172-9.
45. Peters CA. Editorial: The long-term followup of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively. *J Urol* 2002; 168(3): 1121-2.
46. Bandin F, Siwy J, Breuil B, et al. Urinary proteome analysis at 5-year follow-up of patients with nonoperated ureteropelvic junction obstruction suggests ongoing kidney remodeling. *J Urol* 2012; 187(3): 1006-11.

47. Dhillon HK. Prenatally diagnosed hydronephrosis: the Great Ormond Street experience. *Br J Urol* 1998; 81 Suppl 2: 39-44.

5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na literatura atual, existem inúmeras divergências quanto à definição e classificação da HF²¹. Apesar de serem numerosas as publicações abordando a HF, não é amplamente utilizado um sistema de classificação padronizado, e, em uma metanálise recente, evidenciou-se a ausência de estudos prospectivos que determinem os riscos de anomalias do trato urinário de acordo com os diversos graus de hidronefrose²¹. A maioria dos estudos é observacional, retrospectiva, com amostras relativamente pequenas e tempo de seguimento curto²². Desta forma, é necessária a realização de novos estudos randomizados, com seguimento mais longo, para definição da melhor abordagem da HF^{21, 23}.

Neste contexto, ressalta-se a importância da presente Dissertação, que consistiu em um estudo prospectivo, de tempo de seguimento longo e com uma amostra relevante. O principal objetivo foi colaborar para um melhor entendimento do curso clínico de pacientes com hidronefrose fetal grave. Os resultados do estudo demonstraram um bom prognóstico destes pacientes até a idade adulta jovem, mas, como houve evidências de desenvolvimento de eventos adversos mais tardios, especialmente em casos de bilateralidade, ressaltamos que seu seguimento deve ser rigoroso, principalmente a partir da terceira década de vida.

6 – ANEXOS

Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TITULO DO PROJETO:

Anomalias congênitas do trato urinário: do diagnóstico pré-natal à prevenção da doença renal crônica

Por meio deste termo de consentimento, informamos que estamos desenvolvendo uma pesquisa no Hospital das Clínicas da UFMG para estudarmos os problemas que aparecem durante a gravidez nos rins de algumas crianças. Esses problemas podem ser diagnosticados durante a gravidez por ultrassonografia, e caso não sejam diagnosticadas e tratados após o nascimento podem ocasionar pressão alta e perda da função dos rins. Este estudo quer saber se essas doenças têm causa genética, familiar e se o diagnóstico e o tratamento apropriados podem proteger as crianças desses graves problemas.

Os exames para os estudos genéticos serão coletados através de punção venosa, aproveitando a mesma coleta dos outros exames de rotina do paciente. Estamos garantindo que a realização dos exames somente será autorizada após assinatura deste termo de consentimento por um responsável pelo paciente. Garantimos ainda que a identidade e a privacidade do paciente serão mantidas. Os resultados desse estudo somente serão utilizados para aumentar os conhecimentos da medicina. Os dados desse estudo têm também como finalidade serem utilizados em teses de doutorado.

Finalmente, será resguardado o direito de recusa em participar do trabalho em qualquer etapa do mesmo, sabendo-se que o paciente continuará a receber o tratamento convencional das doenças renais, tendo assim garantida sua assistência médica.

Eu, _____, mãe, (ou pai ou responsável) pelo paciente _____ entendi tudo que foi explicado sobre a pesquisa e concordo que meu filho (ou minha filha ou outro grau de parentesco) participar das coletas de sangue e urina para o estudo das doenças renais.

Este estudo será feito pelos doutores: Débora Marques Miranda, Ana Cristina Simões e Silva, Eduardo Araújo Oliveira, e Maria Cândida Bouzada Viana do Hospital das Clínicas da UFMG (TELEFONE: 32489445). Dou meu consentimento para que seja coletado sangue e urina de meu filho (minha filha ou outro grau de parentesco) para estudar se as doenças dos rins que aparecem no ultrassom durante a gravidez têm tendência familiar. Confirmando que meu filho (minha filha ou outro grau de parentesco) foi selecionado de forma voluntária para participar dessa pesquisa. Entendo ainda que os resultados do estudo serão entregues aos responsáveis pelos pacientes. Eu assinei e recebi uma cópia dessa autorização.

Data e local: _____

Assinatura

do responsável: _____

Grau de parentesco

do responsável: _____

Assinatura

do pesquisador: _____

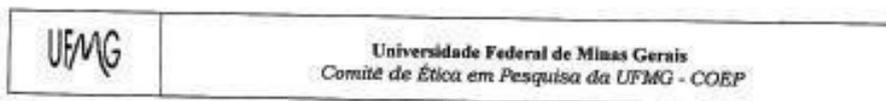
Eduardo Araújo Oliveira

**Endereço: Av. Alfredo Balena, 190 – Faculdade de Medicina – Departamento de
Pediatria Fone: 32489445**

EM CASO DE DÚVIDA, entre em contato com:

**COEP/UFMG: Conselho de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos,
6627- Unidade Administrativa II – segundo andar - Fone: 3499 4592**

Anexo B - Aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais
(COEP) – Protocolo número 109/07



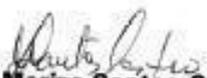
Parecer nº. ETIC 109/07

Interessado(a): Prof. Eduardo Araújo Oliveira
Depto. Pediatria
Fac. Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 15 de maio de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **“Anomalias congênitas do trato urinário: do diagnóstico pré-natal à prevenção da doença renal crônica”** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Dra. Mariza Santos Castro
Vice-Presidente do COEP-UFMG
Presidente em Exercício