

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DE EXAMES ECOGRÁFICOS NA
IDENTIFICAÇÃO DE ANOMALIAS UROLÓGICAS EM
CRIANÇAS COM HIDRONEFROSE FETAL:
UM ESTUDO PROSPECTIVO**

Cristiane dos Santos Dias

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2012

Cristiane dos Santos Dias

**ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DOS EXAMES ECOGRÁFICOS
NA IDENTIFICAÇÃO DE ANOMALIAS UROLÓGICAS EM
CRIANÇAS COM HIDRONEFROSE FETAL:
UM ESTUDO PROSPECTIVO**

Tese 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 Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Coorientador: Prof. José Maria Penido Silva

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Benigna Maria de Oliveira

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE
CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Coordenador: Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

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. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof. Jorge Andrade Pinto

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Maria de Lourdes Melo Baeta

Dedico este trabalho aos meus pais, Geraldo e Luzia,
que sempre iluminaram os caminhos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, mestre maior que me ampara todos os dias, capacitando-me para que meu caminho esteja aberto a novas conquistas.

Ao Prof. Dr. Eduardo Araújo de Oliveira, sou inteiramente grata por essa orientação que ultrapassa a tese, bem como pelo carinho e compreensão nos momentos de dificuldade.

Ao Prof. Dr. José Maria Penido Silva, por seu exemplo de profissionalismo e dedicação, pela postura acolhedora e pela coorientação desta tese.

A todos os colegas participantes da banca, agradeço pela discussão e contribuição a este trabalho.

À Dra. Vivianne Santuari Parisotto Marino, pela disponibilidade e grande colaboração na revisão dos exames nucleares.

À Dra. Renata Cristiane Marciano, por todo incentivo e ajuda na revisão da tese.

À equipe de Nefrologia Pediátrica, pela oportunidade de amadurecimento profissional.

À FAPEMIG e FHEMIG, em especial ao Dr. David Toledo Velarde (in memoriam), à Dra. Cristina Botelho Barra e ao Dr. Alexandre Alves Neves por todo apoio.

Aos acadêmicos participantes da pesquisa, pela tarefa que realizaram com zelo e dedicação.

A minha família: pai, mãe, irmã e sobrinhos, pela abdicção, pelo amor e por compreenderem meus momentos de ausência.

Especialmente, ao Otávio por todo o respeito, amor, compreensão e companheirismo.

E a todas as outras pessoas, que direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho.

“Se você é capaz de manter sua mente constantemente rica
através da arte de ouvir, não há o que temer.”

Dalai Lama

NOTA EXPLICATIVA

A presente tese 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, achados recentes e controvérsias sobre a investigação por imagens na hidronefrose fetal. O segundo artigo teve como objetivo a identificação de fatores preditivos para refluxo vesicoureteral primário em crianças com diagnóstico de dilatação pré-natal da pelve renal. Finalmente, no terceiro artigo, foi avaliada a acurácia diagnóstica da dilatação da pelve renal para a identificação de lactentes com hidronefrose pré-natal que necessitarão de intervenção cirúrgica durante o acompanhamento. 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).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AUC – Area under the curve
- DAP - Diâmetro anteroposterior da pelve renal
- DMSA - Cintilografia com ácido dimercaptosuccínico marcado com ^{99m}Tecnécio
- DOR – Diagnostic odds ratio
- DR – Diâmetro anteroposterior do rim
- DTPA - Cintilografia com ácido dietilenotriaminopentacético marcado com ^{99m}Tecnécio
- HC - Hospital das Clínicas
- HF - Hidronefrose Fetal
- HNP - Hydronephrosis
- IC - Intervalo de confiança
- ITU - Infecção do trato urinário
- NPV – Negative predictive value
- NR - Nefropatia do refluxo
- OJUP – Obstrução da junção ureteropélvica
- PPV – Positive predictive value
- ROC - Receiver-operating characteristic curve
- RPD – Renal pelvic dilatation
- RVU - Refluxo vesicoureteral
- SFU – Society for Fetal Urology
- UCM - Uretrocistografia miccional
- UE - Urografia excretora
- UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais
- UNP - Unidade de Nefrologia Pediátrica
- UPJO – Ureteropelvic junction obstruction
- US – Ultrassonografia / Ultrasound
- UTI – Urinary tract infection
- VCUG – Voiding cystourethrography
- VUP- Válvula de uretra posterior
- VUR – Vesicoureteral reflux

RESUMO GERAL

A hidronefrose fetal (HF) é uma das anomalias mais frequentemente diagnosticadas pela ultrassonografia pré-natal. Entretanto, o grau de dilatação considerado significativo e preditivo de anomalia do trato urinário é tema controverso. Atualmente, discutem-se amplamente a propedêutica mais adequada no período pós-natal e a melhor abordagem das diversas uropatias diagnosticadas.

Neste estudo de coorte prospectivo, o objetivo foi avaliar a acurácia diagnóstica de exames ecográficos utilizados em crianças com hidronefrose fetal, admitidas entre 1999 e 2010 na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC - UFMG). Especificamente, procurou-se verificar a correlação entre parâmetros ecográficos e a ocorrência de refluxo vesicoureteral (RVU) em crianças com HF, assim como os fatores preditivos associados. Além disso, foi avaliada a correlação entre parâmetros ecográficos e a ocorrência de obstrução do trato urinário, especialmente de obstrução da junção ureteropélvica (OJUP), em pacientes com HF. Também foram estudados os fatores preditivos associados à indicação de procedimento cirúrgico.

Foram selecionados neonatos nascidos no HC-UFMG entre 1999 e 2010 com diâmetro anteroposterior da pelve renal (DAP) maior ou igual a 5 mm, no último trimestre de gestação. Realizaram-se ureterocistografia miccional e ultrassonografia seriada do trato urinário em todos os lactentes. A cintilografia renal foi solicitada quando DAP foi maior ou igual a 10 mm. Exames clínicos e avaliações laboratoriais foram realizados periodicamente, sendo os dados registrados em prontuários próprios. A análise estatística incluiu testes de acurácia diagnóstica como sensibilidade, especificidade, valores preditivos, razão de verossimilhança e razão de chances de diagnóstico. A acurácia do DAP para identificar casos de RVU e indicação de cirurgia foi determinada pela *receiver operator curve* (ROC) e suas respectivas áreas sob a curva (AUC).

Os resultados deste trabalho foram relatados em dois artigos. No primeiro, abordou-se o RVU. Um total de 250 pacientes foi incluído na análise, sendo o tempo médio de seguimento de 26.3 meses. O RVU foi diagnosticado em 23 (9.2%) crianças, sendo grave (graus III a V) em 16 delas.

No segundo artigo, foi avaliada a obstrução do trato urinário, com a análise de 345 neonatos. O tempo médio de seguimento foi de 32.2 meses. A intervenção cirúrgica

foi indicada em 35 (10%) pacientes. A idade média de correção cirúrgica foi nove meses (5 – 15.5) e a pieloplastia foi o procedimento mais frequente.

Observou-se que o limiar de dilatação que obteve o melhor desempenho em identificar RVU grave foi de 10 mm (AUC = 0,70 para DAP fetal e AUC= 0.65 para DAP pós-natal). Avaliamos também a possibilidade de melhorar a precisão do diagnóstico através da combinação do DAP fetal e do DAP pós-natal. Os resultados revelaram que se um teste fosse considerado negativo quando ambos os DAP forem menores que 10 mm, a sua sensibilidade seria de 97% e a razão de chances de diagnóstico de 19.

O limiar de dilatação que obteve o melhor desempenho em identificar casos potencialmente cirúrgicos foi de 16 mm para DAP fetal e 18 mm para DAP pós-natal (AUC = 0,95 para DAP fetal e AUC= 0.97 para DAP pós-natal). Usando ambos os parâmetros em combinação, considerando-se um diagnóstico positivo apenas se DAP fetal > 18 mm e DAP pós-natal > 16 mm, a especificidade estimada foi 91% e a razão de chances de diagnóstico foi de 115.

Os resultados demonstraram que, diferentemente dos casos de dilatação moderada/grave da pelve renal, os eventos de dilatação leve não requereram procedimentos diagnósticos invasivos, sendo suficiente o acompanhamento clínico e ultrassonográfico para avaliar ocorrência de infecção urinária e progressão da dilatação. A partir destes resultados, elaborou-se uma nova proposta de protocolo para a investigação pós-natal.

Os autores buscaram colaborar para um melhor entendimento do curso clínico de pacientes com hidronefrose fetal. O que nossos resultados sugerem é a possibilidade de adequar a intensidade de monitoramento pós-natal, ou seja, a realização de uretrocistografia miccional (UCM) e cintilografia renal, de acordo com a magnitude da dilatação da DAP. Assim, contribuiu-se para a otimização da abordagem pós-natal através da proposta de um novo protocolo clínico de maior acurácia diagnóstica, menos invasivo e de melhor relação custo-benefício.

SUMÁRIO

1 – Introdução -----	11
2 – Revisão da Literatura -----	16
<p style="padding-left: 40px;"><i>Artigo: “Exames de imagem na avaliação de anomalias urológicas em lactentes com hidronefrose fetal: avanços e controvérsias”</i></p>	
3 – Objetivos -----	29
4 – Pacientes e Métodos -----	30
4.1 – Delineamento, população, local e período do estudo-----	30
4.2 – Aspectos éticos -----	30
4.3 – Definições e classificação da HF-----	31
4.4 – Protocolo clínico-----	32
4.5 – Protocolo do estudo -----	39
4.6 – Análise estatística -----	39
5 – Resultados e Discussão -----	44
<p style="padding-left: 40px;"><i>Artigo original 1: “Predictive Factors for Vesicoureteral Reflux and Prenatally Diagnosed Renal Pelvic Dilatation”</i></p> <p style="padding-left: 40px;"><i>Artigo original 2: “Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed urinary tract obstruction”</i></p>	
6 – Comentários finais -----	66
7 – Anexos -----	73

1- INTRODUÇÃO

A utilização do exame ultrassonográfico na rotina do pré-natal e o desenvolvimento tecnológico dos equipamentos aumentaram a detecção de anomalias fetais e sua acurácia diagnóstica¹. Como consequência, as alterações são diagnosticadas em grande número de pacientes e cada vez mais precocemente. A hidronefrose fetal (HF), cuja incidência varia de 0,48 a 0,65%^{2,3}, é a anomalia mais frequente.

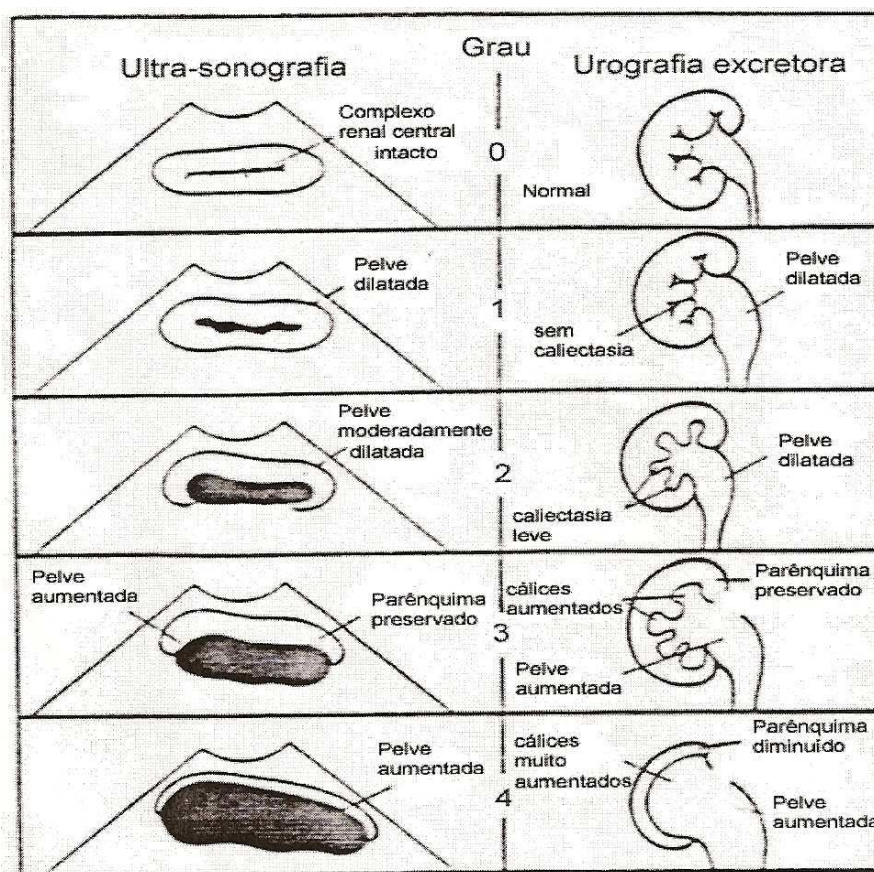
A hidronefrose pode ser definida pela dilatação do sistema coletor renal, incluindo pelve e cálices renais, secundária às alterações anatômicas ou funcionais. Embora seja frequente a resolução espontânea de hidronefrose diagnosticada no pré-natal, os benefícios de seu diagnóstico precoce podem estar relacionados à preservação da função renal, à prevenção de infecção urinária e ao tratamento da obstrução do trato urinário⁴. Um dos principais dilemas em relação à dilatação do trato urinário é identificar o tamanho da pelve considerado anormal e indicador de possível uropatia⁵.

A HF pode ser identificada a partir do início do segundo trimestre de gestação⁶. Quando a hidronefrose pré-natal é detectada, a maioria dos autores avalia o grau de dilatação através da medida do diâmetro anteroposterior (DAP) da pelve renal no plano transversal do rim¹. Esta medida deve ser relacionada com a idade gestacional. Embora não exista consenso na literatura, podem-se considerar anormalidades renais persistentes na avaliação pós-natal quando o DAP da pelve renal fetal mede mais de 6 mm antes de 20 semanas de gestação, mais de 8 mm entre 20 e 30 semanas e mais de 10 mm acima de 30 semanas de gestação⁷. Frequentemente, admite-se como normal um DAP < 5 mm⁸.

Assim, a definição dos parâmetros de normalidade representa um grande desafio. A escolha do ponto de corte depende dos objetivos iniciais, isto é, da sensibilidade para detecção de hidronefrose e da taxa de falso-positivo esperadas^{4,11}. Entretanto, em uma revisão recente, Toiviainen-Salo *et al.* destacam dois aspectos relevantes: a heterogeneidade de classificações de HF encontradas na literatura dificultam a comparação dos resultados; e há escassez de estudos que avaliem a acurácia diagnóstica destes parâmetros⁴. 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^{9,10}. Aqueles nos quais a dilatação é maior que 10 mm

representariam hidronefrose significativa e necessitariam de seguimento mais criterioso⁸. A maioria dos autores concorda que um DAP maior que 10-15 mm é altamente preditivo de doença significativa do trato urinário^{9,12,13}. Em contrapartida, a pieloectasia, definida com um DAP entre 4 e 10 mm, é motivo de muitas controvérsias⁴.

A gravidade da dilatação da pelve renal também pode ser classificada através de aspectos ecográficos de acordo com o esquema proposto pela *Society for Fetal Urology* (SFU) em 1993¹⁴, esquematizado na figura 1. A dilatação leve do sistema coletor renal ou pieloectasia corresponde aos graus I e II desta classificação.



(Adaptada de Kletsher et al, 1991)

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

- Grau 0: sem dilatação;
- Grau I: somente a pelve renal é visibilizada;
- Grau II: visibilizados 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.

Ainda não foi identificado um exame que seja considerado padrão-ouro para diagnóstico ou prognóstico de obstrução do trato urinário¹⁵. Não há uniformidade de critérios para a indicação da correção cirúrgica desta obstrução e também não existe consenso sobre a idade ideal para a realização do tratamento cirúrgico^{16,17}. A

pieloplastia é um procedimento relativamente simples, efetivo e de baixa morbidade. Todavia, a maioria dos rins com obstrução parcial não necessita de intervenção cirúrgica, pois podem evoluir sem lesão renal e com melhora espontânea em período médio de 30 meses^{18,19,20}.

Na literatura atual, existem inúmeras divergências quanto à definição e classificação da HF²¹. Dentre elas, podem-se citar a recomendação de frequência de ultrassonografia fetal, a investigação por imagens no período pós-natal e a melhor abordagem das diversas uropatias diagnosticadas. Apesar de serem numerosas as publicações abordando a HF, 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. Além disso, a maioria dos trabalhos 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 tese de doutorado, 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. Assim, contribui-se para a otimização da abordagem pós-natal através da proposta de um novo protocolo clínico de maior acurácia diagnóstica, menos invasivo e de melhor relação custo-benefício.

REFERÊNCIAS

1. Piepsz A. Antenatally detected hydronephrosis. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 249-260.
2. Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, Hawnaur JM. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *BMJ* 1989; 298:1421-3.
3. Rosendahl H. Ultrasound screening for fetal urinary tract malformations: a prospective study in general population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990; 36: 27-33.
4. Toiviainen-Salo S, Garel L, Grignon A, Dubois J, Rypens F, Boisvert J, Perreault G, Decarie JC, Filiatrault D, Lapierre C, Miron MC, Bechard N. Fetal hydronephrosis: is there hope for consensus? *Pediatr Radiol* 2004; 34:519-529.
5. Hoddick WK, Filly RA, Mahony BS, Callen PW. Minimal fetal renal pyelectasis. *J Ultrasound Med.* 1985; 4(2):85-9.
6. Dudley JA, Haworth JM, McGraw ME, Frank JD, Tizard EJ. Clinical relevance and implications of antenatal hydronephrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997; 76:F31-4.
7. Siemens DR, Prouse KA, MacNeily AE, Sauerbrei EE. Antenatal hydronephrosis: thresholds of renal pelvic diameter to predict insignificant postnatal pelviectasis. *Tech Urol.* 1998 Dec;4(4):198-201.
8. Arger PH, Coleman BG, Mintz MC, Snyder HP, Camardese T, Arenson RL, Gabbe SG, Aquino L. Routine fetal genitourinary tract screening. *Radiology* 1985; 156 (2): 485-9.
9. Grignon A, Filion R, Filiatrault D, Robitaille P, Homsy Y, Boutin H, Leblond R. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology* 1986; 160 (3):645-7.
10. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Alexander M, Schulman C, Avni FE. Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with renal pelvis dilatation. *Eur Urol* 2005; 48: 207-214.
11. Bouzada MC, Oliveira EA, Pereira AK, Leite HV, Rodrigues AM, Fagundes LA, Gonçalves RP, Parreiras RL. Diagnostic accuracy of fetal renal pelvis anteroposterior diameter as a predictor of uropathy: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(7): 745-9.
12. Johnson CE, Elder JS, Judge NE, Adeeb FN, Grisoni ER, Fattlar DC. The accuracy of antenatal ultrasonography in identifying renal abnormalities. *Am J Dis Child* 1992; 146: 1181-4.
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. 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.
15. Elder JS. Editorial Comment - *J Urol* 2002;167: 1048.
16. McAleer IM, Kaplan GW. Renal function before and after pyeloplasty: does it improve? *J Urol* 1999; 162: 1041-4.
17. Calisti A, Perrotta ML, Oriolo L, Patti G, Marrocco G, Miele V. Functional outcome after pyeloplasty in children: impact of the cause of obstruction and of the mode of presentation. *Eur Urol* 2003; 43(6):706-10.
18. Koff SA. Problematic ureteropelvic junction obstruction. *J Urol* 1987; 138(2): 390.

19. Homsy YL, Saad F, Laberge I, Williot P, Pison C. Transitional hydronephrosis of the newborn and infant. *J Urol* 1990; 144: 579-83.
20. Koff SA, McDowell GC, Byard M. Diuretic radionuclide assessment of obstruction in the infant: guidelines for successful interpretation. *J Urol* 1988; 140: 1167-8.
21. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 118: 586-593.
22. Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 218-224.
23. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, Lee R, Perez-Brayfield M, Metcalf P, Yerkes E, Cendron M, Campbell JB. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2010; 6(3):212-31.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

Artigo de atualização

Exames de imagem na avaliação de anomalias urológicas em lactentes com hidronefrose fetal: avanços e controvérsias

Cristiane S. Dias¹, Jose M. P. Silva¹, Renata C. Marciano¹, Maria Cândida F. Bouzada^{1,2}, Viviane M. Parisotto³, Sandra M. D. Sanches³, Carlos J. S. Rodrigues³, Mariana A. Vasconcelos¹, Mariana G. Duarte¹, Eduardo A. Oliveira^{1,4}

¹Unidade de Nefrologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, UFMG

²Serviço de Neonatologia, UFMG

³Medicina Nuclear, Hospital das Clínicas, UFMG

⁴ Pesquisador do CNPq

Correspondência:

Eduardo Araújo de Oliveira
Rua Engenheiro Amaro Lanari 389 / 501
Belo Horizonte - Minas Gerais
Postal Code: 30.310.580
E - mail : eduolive@medicina.ufmg.br

RESUMO

Avanços recentes no diagnóstico pré-natal têm permitido o aprimoramento da detecção e o manejo das anormalidades do trato urinário. A ultrassonografia pré-natal permite o reconhecimento de anormalidades urológicas que somente seriam identificadas tardiamente, após o aparecimento de sintomas ou complicações. A uretrocistografia miccional pode ser reservada para casos selecionados. Exames de medicina nuclear devem ser realizados em casos de hidronefrose moderada e grave. O estudo consistiu de uma revisão da literatura atual sobre a abordagem pós-natal da hidronefrose fetal. Os dados obtidos foram confrontados com a experiência da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC/UFMG na conduta e no acompanhamento de crianças com diagnóstico de uropatias detectadas na investigação de hidronefrose fetal.

Palavras-chave: hidronefrose fetal, anomalias do trato urinário, uropatias, diagnóstico pré-natal, ultrassonografia renal, uretrocistografia miccional, cintilografia renal.

ABSTRACT

Recent advances in prenatal diagnosis resulted in an improvement of detection and management of urinary tract abnormalities. Prenatal ultrasonography allows to identify urological abnormalities that otherwise would not be seen until later in life, when complications occur. The voiding cystourethrogram can be reserved for selected patients. Nuclear medicine exams should be performed in cases of moderate and severe hydronephrosis. A review of the current literature on postnatal approach of prenatal hydronephrosis was performed. Data obtained were compared with the records of the Pediatric Nephrology Unit from HC / UFMG regarding management and follow-up of children with uropathies detected while investigating for fetal hydronephrosis.

Key words: fetal hydronephrosis, urinary tract anomalies, uropathies, prenatal diagnosis, renal ultrasonography, voiding cystourethrogram, renal scintigraphy.

Introdução

Nas últimas décadas, os avanços tecnológicos possibilitaram um detalhado estudo anatômico do feto, identificando até 90% das malformações estruturais no pré-natal¹. Atualmente, é frequente que o paciente seja apresentado ao urologista ou nefrologista pediátrico antes mesmo de seu nascimento, com um diagnóstico presuntivo ao invés de sintomas. A hidronefrose fetal (HF) apresenta prevalência de 1 a 2%^{2,3} e persiste no pós-natal em aproximadamente 50% dos pacientes². A dilatação da pelve renal não associada a uma uropatia identificável tem sido denominada de hidronefrose transitória ou idiopática, sendo encontrada na maioria dos casos. Entre as alterações anatômicas, as uropatias mais frequentemente diagnosticadas são: obstrução da junção ureteropélvica (OJUP), refluxo vesicoureteral (RVU), megaureter primário, rim displásico multicístico, válvula de uretra posterior (VUP) e ureterocele⁴.

Apesar da alta prevalência, há pouco consenso sobre o manejo destes pacientes, especialmente quando se trata de HF isolada. Os critérios utilizados na literatura para classificar HF significativa são heterogêneos^{5,6,7,8}. Além disso, não há conformidade nas condutas adotadas no período pós-natal. Enquanto alguns autores preconizam uma investigação minuciosa^{9,10,11}, outros adotam uma conduta menos invasiva^{4,5,7}. Os exames atualmente disponíveis são pouco específicos, resultando na realização de investigações de alto custo e invasivas com o intuito de diagnosticar uropatias obstrutivas. Os nefrourologistas pediátricos enfrentam o dilema de submeter um grande número de neonatos normais a investigações exaustivas ou arriscarem-se a não diagnosticar casos de uropatias significativas. Há muita discussão sobre os aspectos éticos da extensa propedêutica do trato urinário de crianças aparentemente saudáveis, cujos exames necessitam de sondagem vesical, punção venosa e exposição à radiação^{12,13}.

Os estudos que avaliam a eficácia do diagnóstico pré-natal das nefrouropatias apresentam resultados conflitantes. A dificuldade em compará-los deve-se à variada casuística, metodologia e, principalmente, às diferentes nomenclaturas utilizadas na definição do diagnóstico e de achados ecográficos. Por exemplo, não há padronização na definição da HF^{4,6}. Na maioria dos trabalhos, considera-se como significativo um diâmetro anteroposterior (DAP) da pelve renal acima de 10 mm. Em uma meta-análise recente, Lee *et al.* reconheceram a carência de estudos prospectivos que determinem o risco de alterações do trato urinário e que indiquem preditores de gravidade de acordo com os diversos graus de HF⁶.

Objetivo

O objetivo principal deste artigo de atualização foi discutir a propedêutica através das técnicas de imagem utilizadas em lactentes com hidronefrose fetal. Os dados obtidos foram confrontados com a experiência da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC/UFGM na conduta e no seguimento de crianças com uropatias detectadas na investigação da HF.

Método

Foi realizada pesquisa bibliográfica na Biblioteca Regional de Medicina - BIREME e na PUBMED com os seguintes descritores: fetal hydronephrosis, urinary tract anomalies, uropathies, prenatal diagnosis, ultrasonography, voiding cystourethrogram, renal scintigraphy, magnetic resonance. Selecionaram-se artigos publicados a partir de 1980. Foram classificados também estudos que constaram como artigos relacionados àqueles da pesquisa supracitada.

Discussão

O protocolo pós-natal de HF grave é bem estabelecido, usualmente com a avaliação do trato urinário por US, uretrocistografia miccional (UCM) e cintilografia renal¹⁴. Entretanto, o acompanhamento de crianças com dilatação leve ou moderada é controverso^{15,16,17}. Devido à escassez de estudos prospectivos sobre a história natural dessa doença, os pacientes têm sido submetidos à exaustiva investigação radiológica, além de antibioticoprofilaxia por tempo prolongado⁸. A US é o primeiro exame a ser realizado na investigação pós-natal da dilatação da pelve renal e define propedêuticas adicionais. Trata-se de um rastreamento efetivo por ser um procedimento não invasivo, de relativo baixo custo, que não utiliza radiação ionizante, além de apresentar excelente resolução anatômica¹⁸. Todavia, a qualidade da US depende da utilização de equipamento adequado, além da experiência e perícia do examinador.

Ultrassonografia

A eficácia e o custo-benefício do diagnóstico ultrassonográfico, bem como o manejo da dilatação do trato urinário no período pré-natal têm sido amplamente discutidos^{19,20}. Atualmente, existem inúmeras definições e classificações da HF.

Discutem-se a frequência necessária de US no período fetal, a avaliação por imagens no pós-natal, além da abordagem adequada das diversas uropatias diagnosticadas.

Uma vez que a dilatação da pelve renal é um achado frequente, o real valor da HF isolada na predição da anomalia grave do trato urinário tem sido questionado⁸. Segundo alguns autores, a dilatação leve diagnosticada intra-útero pode ser considerada isenta de significado clínico por se tratar de um achado fisiológico, representando um débito urinário aumentado ou um refluxo transitório^{21,22}.

No pós-natal, a avaliação ultrassonográfica deve ser realizada após a primeira semana de vida para se evitar resultados falso-negativos, uma vez que pode ocorrer um baixo débito urinário neste período¹⁷. Exceção é feita para casos de hidronefrose grave, cuja avaliação deverá ocorrer ainda na maternidade. Atualmente, o critério mais utilizado para a avaliação da HF é o diâmetro anteroposterior da pelve renal (DAP). Porém, outros parâmetros ecográficos também podem ser úteis, como a relação entre o DAP e o diâmetro renal medido no plano transversal; o grau de acordo com a classificação da *Society for Fetal Urology* (SFU); e a presença de caliectasia²³.

Em uma revisão recente, foram identificadas várias classificações diferentes de HF²³. Alguns trabalhos identificaram um DAP maior que 10 mm como limiar indicativo de alteração renal significativa²². Corteville et al. relacionaram para investigação pós-natal casos com DAP fetal ≥ 4 mm no segundo trimestre e ≥ 7 mm no terceiro trimestre gestacional²⁴. Outros consideram como indicativo relevante para propedêutica um DAP fetal no terceiro trimestre ≥ 5 mm^{10, 25}. No quadro 1, alguns trabalhos são citados com os limites considerados normais do DAP²³.

A persistência da dilatação da pelve renal após o nascimento parece ser o preditor mais importante na investigação da HF. Embora a sensibilidade e o valor preditivo positivo dependam do ponto de corte do DAP escolhido, atualmente um DAP < 7 mm é o valor de normalidade mais aceito na literatura¹³. Em diferentes estudos, indica-se a investigação pós-natal do trato urinário naqueles pacientes cujo DAP fetal for ≥ 5 ou 10 mm^{22,26}. Arger et al. avaliaram 3.530 gestantes para definir um DAP fetal indicativo de alteração significativa²⁷. No período pós-natal, o diâmetro da pelve entre 5 e 9 mm não esteve relacionado a anomalias renais clinicamente significativas. Em 88% dos neonatos com DAP maior que 10 mm, foi diagnosticada alguma uropatia. Entretanto, no intuito de diagnosticar o maior número possível de uropatias, alguns autores preconizam a investigação pós-natal de todos os pacientes com DAP fetal for ≥ 5 mm em qualquer idade gestacional^{10,25, 28}.

QUADRO 1- Classificação da hidronefrose fetal em diversos estudos
(Adaptado de TOIVIAINEN-SALO *et al.*, 2004)

Estudo	Definição de hidronefrose
Arger et al	DAP \geq 10 mm ou DAP/ DR > 50%
Grignon et al	DAP \geq 10 mm, IG >24 sem
Livera et al	DAP > 10 mm, IG >28 sem
Mandell et al	DAP: \geq 5 mm, IG 15-20 sem \geq 8 mm, IG 20-30 sem \geq 10 mm, IG > 30 sem
Corteville et al	DAP: \geq 4 mm, IG < 33 sem \geq 7 mm, IG > 33 sem
Johnson et al	DAP > 10 mm (>15 mm, altamente preditivo)
Lam et al	DAP > 10 mm
Anderson et al	DAP: \geq 4 mm, IG < 24 sem \geq 6 mm, IG 24-30 sem \geq 8 mm, IG > 31 sem
Adra et al	DAP \geq 8 mm, IG > 28 sem
Barker et al e Dudley et al	DAP > 5 mm
Ouzounian et al	DAP \geq 5 mm
James et al	DAP: >5mm, IG de 18 sem > 7mm, IG > 28 sem

DAP – diâmetro anteroposterior da pelve renal, DR – diâmetro renal, IG – idade gestacional, sem- semanas.

Uretrocistografia miccional

Não existe consenso sobre a realização da uretrocistografia miccional (UCM) na avaliação de neonatos com HF. A UCM é utilizada para o diagnóstico de RVU, VUP e alterações anatômicas da bexiga. Consiste em um método invasivo, com efeitos adversos como sintomas irritativos, exposição radioativa e risco de infecção do trato urinário (ITU)²⁹.

Vários estudos recomendam a UCM para todos os casos em que a hidronefrose persiste no pós-natal (DAP \geq 5 mm), com o objetivo de evitar ou minimizar eventos infecciosos e/ou nefropatia do refluxo^{10,30}. Outros recomendam este exame apenas para casos cujo DAP > 10 mm^{31,32}. Em um grande estudo prospectivo, Ismaili et al. observaram excelentes sensibilidade e valor preditivo negativo ao utilizar dois exames ultrassonográficos seriados no período neonatal. Neste trabalho, foi considerado normal

um DAP < 7 mm e a presença de alteração em qualquer um dos exames foi definida como fator preditivo de RVU⁷. Estes resultados reforçam a evidência de que a realização da UCM não é justificada para o diagnóstico de RVU assintomático, cujo grau geralmente não tem significado clínico. Em uma meta-análise recente, foi demonstrado que em 98% dos casos de HF leve (DAP < 12 mm) houve melhora durante o acompanhamento³³. A resolução espontânea do RVU ocorre em 65% das unidades renais em até dois anos, incluindo 20% dos graus IV e V³⁴. Considerando a grande taxa de melhora ou resolução espontânea do RVU leve sem nenhuma consequência para as crianças, a UCM não estaria indicada para todos os casos de HF. Entretanto, o adequado acompanhamento ecográfico para detectar aumento da dilatação da pelve renal e a monitorização de ITU são essenciais. Estudos recentes demonstraram baixa incidência de lesão definitiva do parênquima renal em crianças com quadro de refluxo detectado antes do surgimento de infecção em comparação àquelas com história de refluxo diagnosticado após o surgimento de ITU³⁵.

Recentemente, Dias et al analisaram prospectivamente uma coorte de 250 lactentes com hidronefrose fetal isolada com o objetivo de avaliar a indicação de UCM para esta população. A análise mostrou que o diâmetro anteroposterior da pelve renal tem uma boa acurácia na predição do refluxo grave (grau III-V). Utilizando a combinação do DAP fetal e do DAP pós-natal, foi demonstrado que havia uma mínima probabilidade de refluxo clinicamente significativo quando essas duas medidas eram menores que 10 mm. A sensibilidade desse critério para RVU grave foi de 97% e a razão de chances do diagnóstico foi 19.1³⁶.

Cintilografia renal

No período pós-natal, exames de medicina nuclear devem ser realizados em casos de hidronefrose moderada e grave. A cintilografia renal quantifica a função renal relativa, os tempos de trânsito cortical e de eliminação do radioisótopo antes e após administração de furosemida. Deve ser realizada após o primeiro mês de vida, quando o parênquima renal já atingiu capacidade para adequada concentração do radiofármaco³⁷. A interpretação da cintilografia deve ser criteriosa, especialmente em neonatos, pois a hidratação do paciente, a imaturidade renal e a presença ou ausência de refluxo podem influenciar os resultados do exame¹⁴. Além disso, a função renal pode estar dentro da faixa de normalidade, mesmo na presença de dano renal.

Atualmente, a cintilografia renal estática com ácido dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99 metaestável (DMSA) representa o padrão-ouro para avaliação inicial e acompanhamento de lesões parenquimatosas renais³⁸. Este exame também pode sugerir a presença de dilatação dos cálices renais, embora não seja capaz de identificar o local da obstrução³⁹. O DMSA tem sido utilizado também na indicação de intervenção cirúrgica para os casos suspeitos de obstrução da junção pieloureteral.

A cintilografia renal dinâmica avalia a capacidade de filtração glomerular, diagnosticando processos obstrutivos funcionais e anatômicos do trato urinário. Os fármacos utilizados em medicina nuclear são inertes, apirogênicos e não interferem no metabolismo corporal. Eles funcionam como carreadores de radioisótopos para os rins e permitem a obtenção de imagens sequenciais dos processos de captação, filtração glomerular e excreção renal. Este método utiliza baixa dose de radiação, avalia a função renal diferencial e a drenagem do sistema coletor^{40,41}. Os radiofármacos mais utilizados são o ácido dietilenotriaminopentacético marcado com tecnécio 99 metaestável (DTPA), e o ácido mercaptoacetilglicina marcado com tecnécio 99 metaestável (MAG3).

O DTPA é largamente utilizado em razão do menor custo, da facilidade de produção e da capacidade de medir o ritmo de filtração glomerular. Entretanto, na cintilografia renal dinâmica com diurético, o DTPA apresenta como resposta uma curva mais lenta e mais difícil de interpretar em comparação ao MAG3⁴². A drenagem na cintilografia renal dinâmica com diurético pode ser avaliada através da inspeção de imagens, das curvas ou utilizando dados de contagem radioativa. A existência de inúmeras variáveis pode comprometer a interpretação deste estudo: idade do paciente, hidratação inadequada, função renal alterada, pelve muito dilatada, posição do paciente, administração precoce do diurético, repleção vesical e tempo de aquisição das imagens¹⁷. Diante dessa variabilidade, a Sociedade de Urologia Fetal e o Conselho de Medicina Nuclear Pediátrica padronizaram este exame em crianças menores de dois anos de idade⁴³.

No contexto de investigação da HF, o diagnóstico de obstrução na hidronefrose neonatal é um desafio porque os testes diagnósticos atualmente disponíveis, US e cintilografia renal dinâmica com diurético, demonstraram imprecisões no diagnóstico e na predição de fatores de risco de deterioração em rins hidronefróticos não tratados⁴⁴. A obstrução da junção pieloureteral congênita é um distúrbio complexo, cujo espectro é amplo e heterogêneo. Este espectro inclui uma demonstração ultrassonográfica de aparente obstrução com parênquima renal normal, associada a uma hidronefrose

reversível com o tempo. Na outra extremidade do espectro, existe uma junção ureteropélvica alterada, caracterizada por hipertrofia do músculo liso e fibrose do parênquima renal que necessita de correção cirúrgica⁴⁵. Na ausência atual de um marcador radiológico ou biológico convincente da presença de obstrução inequívoca da junção ureteropélvica, tem-se utilizado uma combinação de marcadores ultrassonográficos e parâmetros da cintilografia renal para indicar o tratamento conservador ou cirúrgico⁴⁶.

Urografia excretora

No passado, a urografia excretora (UE) foi muito utilizada na propedêutica do trato urinário superior, porém foi substituída pelo método cintilográfico⁴⁷. Especialmente em crianças menores, o diagnóstico de lesões renais por este método é limitado⁴⁸.

Ressonância nuclear magnética

A ressonância magnética pode ser utilizada como ferramenta coadjuvante na investigação pré-natal. Contribui com informações relevantes, especialmente de distúrbios do trato urinário associadas à pobre visualização do feto pela US, como no oligodrâmio⁴⁹. Além disso, no período pós-natal, pode ser útil na demonstração de sistemas renais muito dilatados ou com deterioração de função. As limitações deste exame estão relacionadas à necessidade de sedação dos pacientes pediátricos e ao alto custo⁵⁰.

Conclusão

A US fetal tem permitido a detecção das anomalias do trato urinário em neonatos quase sempre assintomáticos. Esse diagnóstico precoce tem contribuído para abordagem clínica adequada e, conseqüentemente, melhor prognóstico dos lactentes com malformações congênitas do trato urinário. A compreensão da história natural e do curso clínico dessas afecções tem possibilitado uma abordagem mais conservadora. Desta forma, o manejo clínico das nefrouropatias têm sofrido profundas modificações. Embora os avanços tenham sido inegáveis, ainda há questões controversas na investigação e tratamento de lactentes com HF, especialmente dos casos leves e moderados.

Enfatiza-se a necessidade de seguimento em longo prazo de todas as crianças com HF. Para os pacientes com dilatação leve da pelve renal (< 10 mm), pode ser indicada uma abordagem conservadora. Aqueles com dilatação moderada e grave da pelve renal se beneficiam de um acompanhamento mais rigoroso. A intervenção cirúrgica deve ser considerada nos casos com dano renal ou dilatação progressiva da pelve.

Apesar de terem sido estabelecidos vários critérios clínicos, laboratoriais e de imagem como parâmetros de grande utilidade na abordagem de HF, deve ser reconhecida a escassez de marcadores de maior acurácia, menos invasivos e de melhor custo-benefício na abordagem desses pacientes. Neste contexto, somente ensaios clínicos randomizados e estudos prospectivos poderão contribuir verdadeiramente para uma abordagem racional e científica dessas questões.

Agradecimentos

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

REFERÊNCIAS

1. Carrera JM, Alegre M, Torrents M. Anomalías nefrourológicas. In: Carrera JM, ed. Diagnóstico prenatal. Barcelona: Salvat Editores, 1987:465-483.
2. Livera LN, Brookfield DSK, Egginton JA, Hawnaur M. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *Br Med J* 1989; 298:1421-3.
3. Blyth B, Snyder HM, Duckett JW. Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis. *J Urol* 1993; 149:693-8.
4. Belarmino JM, Kogan BA. Management of neonatal hydronephrosis. *Early Hum Dev* 2006 Jan(1); 82:9-14.
5. Moorthy I, Joshi N, Cook JV, Warren M. Antenatal hydronephrosis: negative predictive value of normal postnatal ultrasound— a 5-year study. *Clin Radiol* 2003; 58(12): 964-970.
6. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 118: 586-93.
7. Ismaili K, Avni FE, Hall M. Results of systematic voiding cystourethrography in infants with antenatally diagnosed renal pelvis dilation. *J Pediatr* 2002; 141: 21-4.
8. Langer B, Simeoni U, Montoya Y, Casanova R, Schlaeder G. Antenatal diagnosis of upper urinary tract dilation by ultrasonography. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11:191-8.
9. Tibballs JM, De BRUYN R. Primary vesicoureteric reflux: how useful is postnatal ultrasound? *Arch Dis Child* 1996;75:444-7.
10. Dudley JA, Haworth JM, McGraw ME, Frank JD, Tizard EJ. Clinical relevance and implications of antenatal hydronephrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997; 76:F31-4.
11. Aksu N, Yavascan O, Kangin M, Kara OD, Aydin Y, Erdogan H, Tuncel TC, Cetinkaya E, Ozbay E, Sandikcioglu TG. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(9):1253-9.
12. Thomas DF. Fetal uropathy. *Br J Urol* 1990; 66(3):225-31.
13. Ismaili K, Avni FE, Martin Wissing K, Hall M. Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephrouropathies. *J Pediatr* 2004; 144: 759-765.
14. Woodward M, FRANK D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 2002; 89 (2):149-56.
15. Coelho GM, Bouzada MCF, Pereira AK, Figueiredo BF, Leite MRS, Oliveira DS, Oliveira EA. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (10): 1727-1734.
16. Avni FE, Garel L, Hall M, Rypens F. Perinatal approach to anomalies of the urinary tract, adrenals and genital system. In: AVNI FE, ed. *Perinatal imaging from ultrasound to MR imaging*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2002: 153-96.
17. De Bruyn R, Gordon I. Postnatal investigation of fetal renal disease. *Prenat Diagn* 2001; 21 (11): 984-91.

18. Chateil J, Brisse H, Dacher J. Ultrasound in pediatric urology. *J Radiol* 2001; 82(6 Pt 2):781-800; discussion 801-2.
19. Malone PS. Antenatal diagnosis of renal tract anomalies: has it increased the sum of human happiness? *J R Soc Med* 1996; 89:155-8.
20. Woolf SH. The accuracy and effectiveness of routine population screening with mammography, prostate-specific antigen, and prenatal ultrasound: a review of published scientific evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17: 275-304.
21. Colodny AH. Antenatal diagnosis and management of urinary abnormalities. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:1365-81
22. Grignon A, Filion R, Filiatrault D, Robitaille P, Homsy Y, Boutin H, Leblond R. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology* 1986; 160 (3):645-7.
23. Toiviainen-Salo S, Garel L, Grignon A, Dubois J, Rypens F, Boisvert J, Perreault G, Decarie JC, Filiatrault D, Lapierre C, Miron MC, Bechard N. Fetal hydronephrosis: is there hope for consensus? *Pediatr Radiol* 2004; 34:519-529.
24. Corteville JE, Gray DL, Crane JP. Congenital hydronephrosis: correlation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 (2): 384-8.
25. Bouzada MC, Oliveira EA, Pereira AK, Leite HV, Rodrigues AM, Fagundes LA, Gonçalves RP, Parreiras RL. Diagnostic accuracy of fetal renal pelvis anteroposterior diameter as a predictor of uropathy: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(7): 745-9.
26. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Alexander M, Schulman C, Avni FE. Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with renal pelvis dilatation. *Eur Urol* 2005; 48: 207-14.
27. Arger PH, Coleman BG, Mintz MC, Snyder HP, Camardese T, Arenson RL, Gabbe SG, Aquino L. Routine fetal genitourinary tract screening. *Radiology* 1985; 156 (2): 485-9.
28. 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* 1999; 80 (2): F135-8.
29. Cooper CS, Andrews JI, Hansen WF, Yankowitz J. Antenatal hydronephrosis: evaluation and outcome. *Curr Urol Rep* 2002; 3(2):131-8.
30. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA, Caccamo ML, Castellani MR, Assael BM. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr* 1994; 124 (5 Pt 1):726-3.
31. Langer B. Pyelectasy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32(4):293-9.
32. Merlini L, Parvex P, Anooshiravani-Dumont M, Girardin E, Hanquinet S. Postnatal management of isolated mild pelvic dilatation detected in antenatal period. *Acta Paediatrica* 2007; 96 (8):1131-4.
33. Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(2): 218-24.
34. Bouachrine H, Lemelle J, Didier F, Schmitt M. *A follow-up study of prenatally detected primary vesico-ureteric reflux: a review of 61 patients.* *Br J Urol* 1996; 78: 936-9.
35. Ylinen E, Ala-Hoouhala M, Wikstrom S. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. *Urol* 2003; 61:1238-42.
36. Dias CS, Bouzada MCF, Pereira AK, Barros PS, Chaves ACL, Amaro AP, Oliveira EA. Predictive factors for vesicoureteral reflux and prenatally diagnosed renal pelvic dilatation. *J Urol* 2009; 182 (5): 2440-5.

37. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikstrom S. Outcome of patients with antenatally detected pelviureteric junction obstruction. *Pediatr Nephrol* 2004 Aug; 19(8):880-7.
38. Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA as the gold standard. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 153-6.
39. Daly MJ, Henry RE. Defining renal anatomy and function with 99mtechnetium dimercaptosuccinic acid: clinical and renographic correlation. *J Urol* 1981; 126(1): 5-9.
40. Koff SA, Thrall JH, Keyes JWJr. Diuretic radionuclide urography: a non-invasive method for evaluating nephroureteral dilatation. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 2):1044-7.
41. Amarante J, Anderson PJ, Gordon I. Impaired drainage on diuretic renography using halftime or pelvic excretion efficiency is not a sign of obstruction in children with a prenatal diagnosis of unilateral renal pelvic dilatation. *J Urol* 2003; 169(5):1828-31.
42. O'Reilly PH. Standardization of the renogram technique for investigating the dilated upper urinary tract and assessing the results of surgery. *BJU Int* 2003 Feb; 91(3):239-43.
43. Conway JJ, Maizels M. The "well tempered" diuretic renogram: a standard method to examine the asymptomatic neonate with hydronephrosis or hydroureteronephrosis. *J Nucl Med* 1992 Nov; 33(11):2047-51.
44. Koff SA. Requirements for accurately diagnosing chronic partial upper urinary tract obstruction in children with hydronephrosis. *Pediatr Radiol* 2008; 38 (1): 41-8.
45. Rosen S, Peters CA, Chevalier RL, Huang WY. The kidney in congenital ureteropelvic junction obstruction: a spectrum from normal to nephrectomy. *J Urol* 2008; 179 (4): 1257-63.
46. Piepsz A. Antenatal detection of pelviureteric junction stenosis: main controversies. *Semin Nucl Med.* 2011 Jan;41(1):11-9.
47. Olbing H, Claesson I, Ebel KD, Seppänen U, Smellie JM, Tamminen-Möbius T, Wikstad I. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992; 148 (5 Pt 2):1653-6.
48. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol.* 1989; 3(1):1-5.
49. Poutamo J, Vanninen R, Partanen K, Kirkinen P. Diagnosing fetal urinary tract abnormalities: benefits of MRI compared to ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79(1):65-71.
50. McMann LP, Kirsch AJ, Scherz HC, Smith EA, Jones RA, Shehata BM, Kozielski R, Grattan-Smith JD. Magnetic resonance urography in the evaluation of prenatally diagnosed hydronephrosis and renal dysgenesis. *JUrol* 2006; 176 (4): 1786-92.

3 – OBJETIVOS

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. Este trabalho teve início em 1999 com o título “Banco de dados em uropatias fetais diagnosticadas por ultra-som: estudo prospectivo e avaliação dos fatores prognósticos”. Desde então, o estudo das uropatias fetais representa uma sólida linha de pesquisa da UNP do HC-UFMG, com resultados publicados em periódicos de grande impacto. Muitos desfechos foram abordados em várias dissertações de mestrado e teses de doutorado, como a presença de uropatia, a indicação de intervenção cirúrgica, a ocorrência de infecção urinária e avaliações de pressão arterial sistêmica e função renal. Na presente tese de doutorado, os autores buscaram avaliar particularmente a questão de propedêutica através de imagens.

Assim, o objetivo principal deste estudo foi avaliar a acurácia diagnóstica de exames ecográficos utilizados em crianças com hidronefrose fetal, admitidas entre 1999 e 2010 na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

- ✓ Caracterização clínica e demográfica dos pacientes com hidronefrose fetal;
- ✓ Verificar se existe correlação entre parâmetros ecográficos e a ocorrência de refluxo vesicoureteral (RVU) primário em crianças com HF;
- ✓ Avaliar fatores preditivos para RVU em pacientes com hidronefrose fetal;
- ✓ Verificar a correlação entre parâmetros ecográficos e a ocorrência de obstrução do trato urinário, especialmente de obstrução da junção ureteropélvica (OJUP) em pacientes com HF;
- ✓ Avaliar fatores preditivos para a indicação de procedimento cirúrgico em pacientes com diagnóstico de dilatação pré-natal da pelve renal.

4 - PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO, POPULAÇÃO, LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO

O delineamento da pesquisa foi de um estudo de coorte, prospectivo e observacional, com dados coletados a partir de 1999 até 2010. A população incluída na análise consistiu de gestantes encaminhadas ao Serviço de Medicina Fetal da Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas-UFMG, cujos fetos apresentavam dilatação da pelve renal. Após o nascimento, foi iniciado o acompanhamento dos pacientes pediátricos no Ambulatório Bias Fortes, de atendimento terciário, da Unidade de Nefrologia Pediátrica (UNP) do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. As crianças foram submetidas a avaliações clínico-laboratoriais com periodicidade média de seis meses. Todos os pacientes tiveram informações registradas em prontuários individualizados: dados iniciais e evolutivos; exames bioquímicos e de imagem; além de intervenções farmacológicas e/ ou cirúrgicas. Esse banco de dados se constitui a partir de uma extensão e atualização de uma base de dados que vem sendo desenvolvida desde 2001 na UNP.

O critério de inclusão utilizado foi a presença de diâmetro anteroposterior da pelve renal medido na seção transversa do hilo renal fetal com valor maior ou igual a 5 mm no terceiro trimestre da gestação^{1,2}. Os pacientes com aneuploidia e malformações múltiplas foram excluídos.

4.2 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). Além disso, as amostras de sangue e urina dos pacientes que aceitaram participar da pesquisa foram colhidas nas ocasiões de suas avaliações clínicas rotineiras.

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).

4.3 DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÃO DA HF

As seguintes definições foram utilizadas no presente estudo:

Uropatia significativa – Considerou-se o diagnóstico de uma entidade nosológica bem definida através da análise de exames de imagem: uretrocistografia miccional, urografia excretora, cintilografias renais estática e dinâmica, exames ecográficos seriados. Foram consideradas uropatias significativas: obstrução da junção ureteropélvica (OJUP), refluxo vesicoureteral (RVU), megaureter primário, ureterocele, duplicação pieloureteral, rim em ferradura e hipoplasia renal.

Obstrução de junção ureteropélvica – Foi considerada quando houve dilatação da pelve renal associada a padrão de excreção intermediário ou obstrutivo, independentemente da captação renal relativa documentada na cintilografia renal estática.

Obstrução de junção ureteropélvica cirúrgica – Foi considerada quando houve dilatação da pelve renal associada ao padrão de excreção intermediário ou obstrutivo, com captação renal relativa pelo DMSA < 40%.

Lesão renal – Foi considerada quando houve qualquer alteração da morfologia e/ou crescimento dos rins e também quando a captação renal relativa pelo DMSA foi menor que 40%. Para avaliação do crescimento renal foram utilizados os gráficos de Han & Bancroft³.

Hidronefrose – Foi descrita como a dilatação do sistema coletor renal, não necessariamente relacionada à presença ou ausência de obstrução do trato urinário⁴.
Hidronefrose idiopática – Foi considerada quando houve dilatação da pelve renal sem causa definida.

Classificação da hidronefrose – Para construir intervalos para análises durante a avaliação da dilatação da pelve renal foram considerados vários pontos de corte:

- 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 – $DAP \geq 15 \text{ mm}$

As unidades renais também foram classificadas de acordo com a classificação da SFU⁵. Quando bilateral, foi considerada a unidade renal com dilatação maior e/ou com classificação com maior grau pela SFU.

4.4 PROTOCOLO CLÍNICO

Os dados clínicos referentes foram registrados em protocolo próprio. O tratamento clínico foi indicado inicialmente para todas as crianças, tendo sido instituída a antibioticoprofilaxia para infecção do trato urinário (ITU). Utilizou-se a cefalosporina de primeira geração (50 mg/dia) nos dois primeiros meses de vida. Após essa faixa etária, a profilaxia foi modificada para sulfametoxazol+trimetoprim (1-2 mg/kg/dia de trimetoprim) ou nitrofurantoína (1-2 mg/kg/dia) em dose única diária. Para casos de ITU de repetição e para aqueles com $DAP > 10 \text{ mm}$, a profilaxia foi mantida enquanto aguardava-se propedêutica de imagem.

A cada retorno do paciente foram avaliados: crescimento pômbero-estatural, evolução clínica, pressão arterial sistêmica, adesão ao uso do medicamento antibacteriano profilático e quadro clínico - laboratorial de ITU (urina rotina e urocultura). A avaliação da função renal (por meio da dosagem sérica de uréia e de creatinina) foi obtida semestralmente no primeiro ano de seguimento e, após esse período, anualmente ou mais frequentemente, conforme a exigência clínica.

A) Investigação dos fetos e recém-nascidos com dilatação da pelve renal

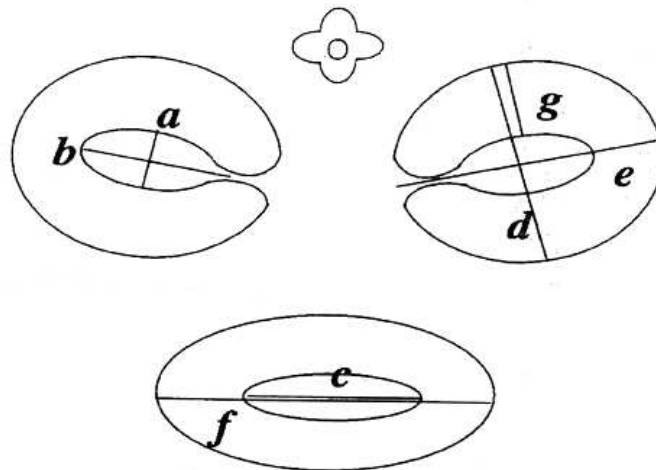
- Ultrassonografia fetal

As gestantes cujos fetos tiveram alterações no trato urinário, identificadas em US obstétrica, foram encaminhadas para avaliação no Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas da UFMG, onde foram submetidas a estudos ecográficos seriados, com intervalos variáveis de acordo com a indicação clínica. Para a análise, foi considerado o último exame realizado no terceiro trimestre de gestação, quando uma ou duas unidades renais fetais indicaram $DAP \geq 5 \text{ mm}$ ^{1,6}.

A US fetal ocorreu de acordo com a seguinte dinâmica:

- Morfologia fetal geral: O estudo segmentar do feto foi realizado considerando-se:
 - ✓ Visibilização do crânio, face, membros superiores e inferiores, órgãos internos do tórax, abdome, buscando malformações associadas;
 - ✓ Biometria fetal para identificar a idade gestacional e o padrão de crescimento fetal;
 - ✓ Avaliação da placenta e do cordão umbilical;
 - ✓ Avaliação do volume do líquido amniótico através da medida do índice de líquido amniótico, considerando-se o valor normal entre 8 e 18^{7,8}.

- Morfologia do trato urinário:
 - ✓ Estudo das unidades renais – localização anatômica, relações anatômicas, contorno, ecogenicidade, volume e estruturas anatômicas. Presença de cistos, seu tamanho e distribuição foram descritos. As seguintes mensurações foram obtidas: comprimento renal (diâmetro longitudinal, no plano longitudinal) e o diâmetro anteroposterior no corte transversal;
 - ✓ O diagnóstico ecográfico de dilatação da pelve foi obtido através do diâmetro anteroposterior da pelve renal em corte transversal. A figura 2 mostra esquematicamente as principais dimensões renais mensuradas através da US fetal;
 - ✓ Estudo das vias urinárias – ureter e uretra – Foram pesquisadas as presenças de dilatações tubulares irregulares e anecóicas em suas respectivas topografias, com caracterização de megaureter e megauretra. A megabexiga foi definida como a estrutura arredondada e centralizada no abdome fetal, de diâmetro longitudinal persistentemente maior que 5 mm. Também foi avaliada a espessura da parede vesical, considerando-se anormal um valor maior que 2 mm.



(Adaptada de Gotoh et al, 1998)

FIGURA 2 –Dimensões da pelve e das unidades renais mensuradas pela US:

- | | |
|--|------------------------------------|
| (a) diâmetro anteroposterior da pelve renal; | (e) diâmetro transversal do rim; |
| (b) diâmetro transverso da pelve renal; | (f) diâmetro longitudinal do rim; |
| (c) diâmetro longitudinal da pelve renal; | (g) espessura do parênquima renal. |
| (d) diâmetro anteroposterior do rim; | |

- Diagnóstico funcional: Foram considerados os seguintes parâmetros da avaliação da função renal do feto:

- ✓ Aspecto ecográfico do parênquima renal – achados sugestivos de perda ou redução da função renal fetal: presença de hiperecogenicidade do parênquima renal em relação às estruturas vizinhas e presença de microcistos corticais, isto é, cistos de até 2 mm difusamente distribuídos no córtex renal⁹.
- ✓ Volume do líquido amniótico – considerou-se sugestiva de acometimento renal fetal a presença de redução do volume do líquido amniótico.
- ✓ Determinação da osmolalidade da urina fetal – nos casos suspeitos de obstrução uretral, amostra urinária foi através da punção da bexiga para determinar indiretamente a função renal fetal. O valor da osmolalidade considerado normal foi menor que 210 mOsm/l⁷.

B) Investigação no período pós-natal

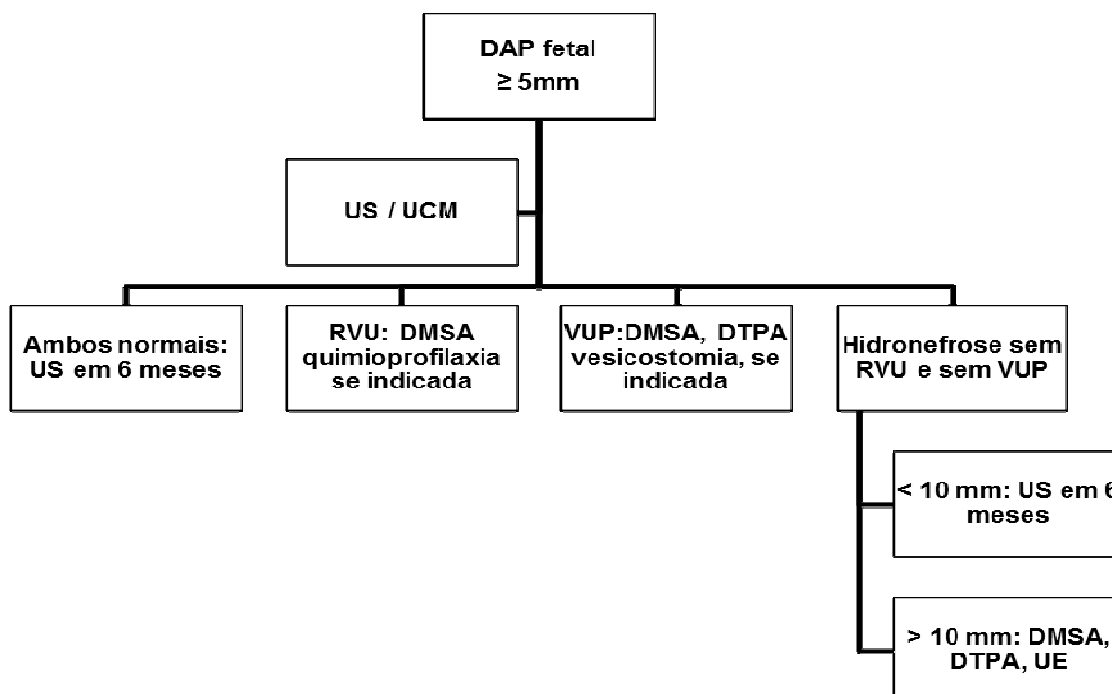
Exame físico

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.

Na primeira consulta ambulatorial, os pacientes foram submetidos a exame físico completo, incluindo mensuração de dados antropométricos, mensuração da pressão arterial sistêmica, palpação abdominal e exame da genitália. Todos os pacientes foram acompanhados, no Ambulatório da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital Bias Fortes, anexo do Hospital das Clínicas da UFMG, semestralmente nos dois primeiros anos de vida e, após esse período, anualmente. Esse acompanhamento foi flexível o suficiente para se adaptar às condições clínicas dos pacientes. 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*^{10,11}. Foram considerados os valores de referência e definições empregadas no estudo da *Fourth Task Force on Blood Pressure in Children*¹².

Investigação por imagens pós-natais

A avaliação por imagens do trato urinário foi obtida em todos os neonatos com HF, de acordo com o algoritmo da figura 3.



DAP – diâmetro anteroposterior da pelve renal, US–ultrassonografia, UCM- uretrocistografia miccional, RVU- refluxo vesicoureteral, DMSA – cintilografia renal estática marcada com ⁹⁹Tc-ácido dimercaptosuccínico, DTPA – cintilografia renal dinâmica marcada com ⁹⁹Tc-ácido dietilenotriaminopentacético, VUP – válvula de uretra posterior, UE – urografia excretora.

FIGURA 3 - Algoritmo para avaliação do trato urinário do neonato com Hidronefrose Fetal

- Ultrassonografia pós-natal

A primeira US pós-natal foi realizada após a primeira semana de vida, exceto para os casos suspeitos de hidronefrose bilateral grave, nos quais o exame foi realizado logo após o nascimento. Os exames ecográficos foram repetidos a cada seis meses para os casos leves e moderados de HF até a resolução do quadro. Os casos mais graves tiveram acompanhamento mais frequente. Se houve indicação de intervenção cirúrgica, a avaliação ecográfica foi realizada aproximadamente quatro meses após o procedimento.

Os exames foram realizados em equipamento Toshiba (Sonoline Prima SL, Enlager, Alemanha) utilizando-se transdutor de 5 MHz, na posição supina. A mensuração foi obtida nas seções longitudinais e transversais de ambas as unidades renais. As seguintes mensurações renais foram registradas: comprimento no corte longitudinal, diâmetro transversal e anteroposterior dos rins no corte transversal. O volume renal foi calculado de acordo com a fórmula proposta por Han & Babcock³.

A pelve renal foi mensurada no corte transversal (diâmetro anteroposterior e diâmetro transversal). A razão entre o DAP e o diâmetro anteroposterior do rim (DAP/DR) foi calculada para todas as unidades^{13,14}. A gravidade da hidronefrose foi definida de acordo com a escala padronizada pela SFU⁵. Todas as medidas da pelve renal foram realizadas quando a criança estava com a bexiga vazia^{15,16}.

- Uretrocistografia miccional

A avaliação contrastada do trato urinário baixo foi obtida após o primeiro mês de vida, sempre precedida de quimioprofilaxia com cefalosporina de primeira geração (cefalexina ou cefadroxila)¹⁷. Os exames foram realizados no Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG, de acordo com técnicas e normas padronizadas por radiologistas que desconheciam as dimensões da pelve renal à ultrassonografia.

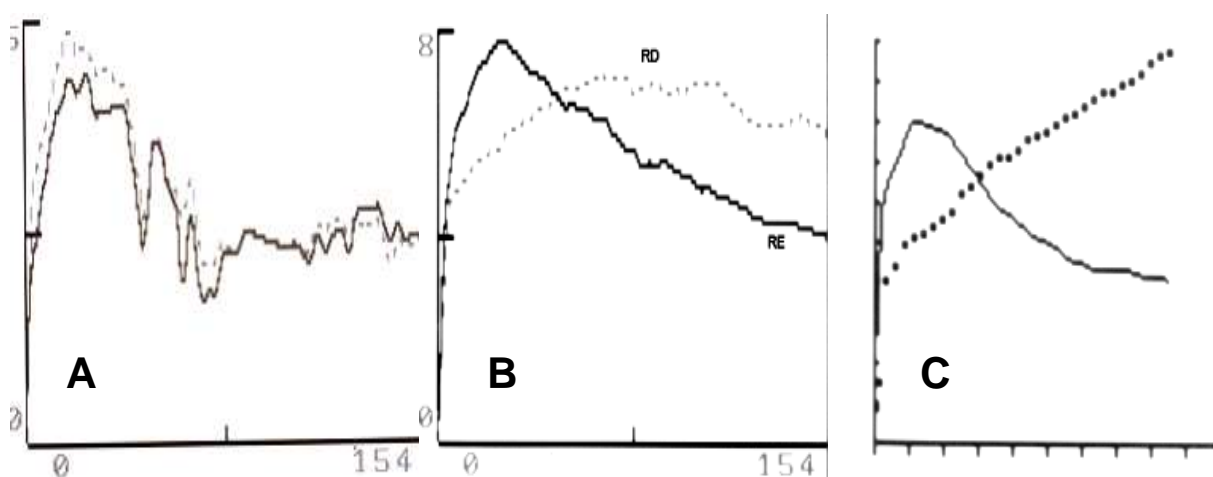
- Cintilografia renal

A morfologia do parênquima renal foi estudada utilizando-se radioisótopos: ⁹⁹Tc-ácido dimercaptosuccínico (DMSA) para quantificar a captação do parênquima renal e ⁹⁹Tc-ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) para a avaliação do fluxo e excreção renal. Quando a dilatação de pelve renal era ≥ 10 mm, solicitavam-se cintilografias estática e cintilografia dinâmica após o primeiro mês de vida. Nos casos de RVU, apenas a cintilografia estática foi realizada.

Os estudos foram realizados após o primeiro mês de vida, ou antes, se a condição clínica do paciente exigisse. 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^{19,20}:

- 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^{21,22}. As curvas de excreção das cintilografias dinâmicas foram analisadas por uma única examinadora, médica do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UFMG. 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 4, 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 4 - 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.

- Urografia excretora

Esse exame foi empregado apenas para os casos suspeitos de megaureter primário e ureterocele ectópica, cujos diagnósticos não foram possíveis através da US, UCM e cintilografia renal. Foi realizado após o segundo mês de vida no Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG, também segundo técnicas e normas padronizadas.

Exames laboratoriais

- Urina rotina e urocultura

Amostras de urina de todos os recém-nascidos foram obtidas para urinálise e cultura após o primeiro dia de vida e subsequentemente a cada visita clínica ou quando houve suspeita clínica de ITU. Os exames foram coletados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG, com técnicas padronizadas. Piúria significativa foi definida como o achado de 5 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 unidades formadoras de colônia/ml, na vigência de sintomatologia.

A técnica de coleta foi a seguinte: espécimes de urina para cultura foram cuidadosamente coletadas por profissionais treinados do Laboratório Central do HC-UFMG. Para crianças com controle de esfíncter, foi obtida coleta 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.

- Dosagem sérica de uréia e creatinina

Os testes séricos de função renal foram coletados após 72 horas de vida e, em seguida, anualmente durante o acompanhamento clínico. O ritmo de filtração glomerular foi estimado através da fórmula proposta por Schwartz et al.²³. Quando a suspeita diagnóstica foi de válvula de uretra posterior ou outra condição na qual poderia haver comprometimento da função renal, esses exames eram realizados logo após o nascimento e repetidos em 72 horas.

4.5 Protocolo do estudo

- Variável-dependente

Eventos de interesses

No presente estudo, foram considerados como eventos de interesse:

- ✓ A presença de RVU, especialmente de graus moderado e grave (III a V) em pacientes com hidronefrose fetal.
- ✓ A presença de obstrução do trato urinário, especialmente com indicação de intervenção cirúrgica em pacientes com hidronefrose fetal.

- Variáveis-independentes

As seguintes variáveis foram consideradas na análise: gênero (masculino/feminino), lateralidade da dilatação da pelve renal (unilateral/bilateral), dilatação da pelve renal no período pós-natal, presença de dilatação ureteral, classificação da hidronefrose fetal de acordo com a SFU⁵ (leve/moderado – grave), grau do RVU de acordo com o International Reflux Study Committee²⁴ (leve/moderado – grave), lateralidade do RVU (unilateral/bilateral), lesão renal (ausente/presente), e gravidade da lesão renal (grave ou lesão focal/ausente).

4.6 Análise estatística

Os dados categóricos foram mostrados em proporções e expressos como percentagem. Dados contínuos sem distribuição normal foram descritos como mediana, sendo avaliados os intervalos entre os percentis 25 e 75, tendo sido utilizado o teste não-paramétrico Mann-Whitney para comparação das variáveis. As variáveis dicotômicas foram comparadas através do teste Qui-quadrado. A acurácia diagnóstica foi avaliada por sensibilidade, especificidade e pelos valores preditivos positivo e negativo, razão de verossimilhança e *odds ratio*. Em todos os testes estatísticos, o nível de significância considerado foi 5%. Dessa forma, foram consideradas diferenças estatisticamente significativas aquelas cujo valor “p” foi inferior a 0,05.

Além das medidas de DAP pós-natal, o valor de DAP fetal máximo e a última medida realizada no pré-natal foram utilizadas na análise dos dados. A classificação do DAP foi: leve (5-9,9 mm), moderada (10-14,9 mm) e grave (≥ 15 mm). A gravidade da dilatação pélvica renal também foi avaliada pelo sistema proposto pela Sociedade de

Urologia Fetal⁵. Para pacientes com dilatação da pelve renal bilateral, apenas a unidade com o maior DAP foi considerada para análise.

Avaliou-se a acurácia do DAP fetal na predição de uropatia significativa. Foram consideradas variáveis respostas: a presença de RVU - especialmente se grave – além da obstrução do trato urinário - especialmente obstrução de junção ureteropélvica (OJUP) com necessidade de correção cirúrgica. A OJUP cirúrgica foi definida através da presença de hidronefrose moderada ou grave em US, associada a um padrão anormal de curvas de DTPA e alterações no DMSA. A gravidade do dano cortical renal no DMSA foi classificada como proposto por Konda et al¹⁸. Pacientes com OJUP foram tratados conservadoramente se a captação relativa foi superior a 40% na cintilografia estática. A intervenção cirúrgica foi realizada quando houve moderado ou grave dano cortical (grau 3 ou 4) e / ou absorção relativa inferior a 40% no DMSA.

Em relação ao diagnóstico de RVU, exames de US e UCM (considerado padrão-ouro) foram realizados por examinadores que desconheciam os resultados dos outros testes. As curvas ROC (*receiver-operating characteristic*) foram analisadas para determinar-se a acurácia diagnóstica do DAP fetal e do DAP pós-natal na distinção de lactentes com e sem RVU. A área sob a curva (ASC) foi interpretada como a probabilidade de um recém-nascido com RVU selecionado ao acaso tenha um DAP maior do que outro recém-nascido sem RVU também selecionado aleatoriamente. Também foram analisados os resultados combinados de DAP fetal e pós-natal, de acordo com Weinstein et al²⁵. Para esta análise, considerou-se que ambos os testes foram realizados em todas as crianças e interpretados em conjunto. Assim, duas possibilidades foram analisadas:

- Utilizando a regra do “OU”, ou seja, considerando um diagnóstico positivo se um dos testes foi positivo e um diagnóstico negativo apenas se ambos os testes foram negativos;

- E utilizando a regra do "E", ou seja, considerando um diagnóstico positivo somente se ambos os testes foram positivos e um diagnóstico negativo se um dos testes foi negativo.

A análise estatística foi realizada utilizando MedCalc®, versão 12.2.1. Conforme sugerido pelo software, para realizar análises da curva ROC, foi definida a

prevalência da doença (probabilidade pré-teste) em 11% com base nas conclusões de Ismaili et al²⁶. Para a obstrução alta do trato urinário, estimou-se a prevalência da doença em 20%²⁷. Finalmente, para os eventos de interesse foram construídos dois modelos de regressão logística binária ajustados para covariáveis. A interação entre as variáveis foi testada nos modelos finais.

REFERÊNCIAS

1. Dudley JA, Haworth JM, McGraw ME, Frank JD, Tizard EJ. Clinical relevance and implications of antenatal hydronephrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76:F31-4.
2. Brogan PA, Chiyende J. Antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:F171.
3. Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145:611-6.
4. Tripp BM, Homsy YL. Neonatal hydronephrosis--the controversy and the management. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:503-9.
5. 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.
6. Brogan PA, Chiyende J. Antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:F171.
7. Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med* 1987; 32:601-4.
8. Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36- 42 weeks' gestation. *J Reprod Med* 1987; 32:540-2.
9. Pereira AK. Uropatias fetais: avaliação dos critérios de diagnóstico morfológico e funcional. Tese de Doutorado. Depto. de Ginecologia e Obstetrícia. Belo Horizonte: UFMG, 1999:160.
10. 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.
11. 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.
12. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555-76.
13. Kleiner B, Callen PW, Filly RA. Sonographic analysis of the fetus with ureteropelvic junction obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:359-63.
14. Gotoh H, Masuzaki H, Fukuda H, Yoshimura S, Ishimaru T. Detection and assessment of pyelectasis in the fetus: relationship to postnatal renal function. *Obstet Gynecol* 1998; 92:226-31.
15. Arger PH, Coleman BG, Mintz MC, Snyder HP, Camardese T, Arenson RL, Gabbe SG, Aquino L. Routine fetal genitourinary tract screening. *Radiology* 1985; 156:485-9.
16. Grignon A, Filion R, Filiatrault D, Robitaille P, Homsy Y, Boutin H, Leblond R. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology* 1986; 160:645-7.
17. Elder JS. Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1299-321.
18. 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; 167:2159-63.
19. de Bruyn R, Gordon I. Postnatal investigation of fetal renal disease. *Prenat Diagn* 2001; 21:984-91.

20. 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.
21. Gonzalez R, Schimke CM. Ureteropelvic junction obstruction in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:1505-18.
22. 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.
23. 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; 34:571-90.
24. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985; 15:105-9.
25. Weinstein S, Obuchowski NA and Lieber ML: Clinical evaluation of diagnostic tests. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 14.
26. Ismaili, K., Avni, F. E., Hall, M.: Results of systematic voiding cystourethrography in infants with antenatally diagnosed renal pelvis dilation. *J Pediatr*, 141: 21, 2002
27. Becker A, Baum M. Obstructive uropathy. *Early Hum Dev.* 2006 Jan; 82(1):15-22.

5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Original article Journal of Urology

5.2 Original article

Pediatric Urology

Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed urinary tract obstruction

Running head: Urinary tract obstruction and antenatal renal pelvic dilatation

**Cristiane S. Dias¹, José Maria Penido Silva¹, Maria Cândida F. Bouzada¹,
Alamanda K. Pereira², Leandro A. Silva¹, Viviane M. Parisotto¹, Ana Cristina
Simões e Silva¹, Eduardo A. Oliveira¹**

¹Pediatric Nephrourology Unit, ²Fetal Medicine Division

Department of Pediatrics, Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais
Belo Horizonte, MG, Brazil

Key words: fetal hydronephrosis – diagnostic accuracy - vesicoureteral reflux urinary tract infection -

Correspondence:

**Eduardo A. Oliveira
Rua Engenheiro Amaro Lanari 389 / 501
Belo Horizonte - Minas Gerais
Postal Code: 30.310.580
E - mail: eduolive@medicina.ufmg.br**

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation (RPD) for detecting infants with antenatal hydronephrosis (AHN) who will need surgical intervention during follow-up.

Material and Methods: Between 1999 and 2010, 345 neonates were diagnosed with isolated AHN and were prospectively followed. The main events of interest were surgical intervention and the need of pyeloplasty. Diagnostic odds ratio (DOR), sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy (assessed by the area under the receiver operating characteristic curve, AUC) of fetal RPD and postnatal RPD were evaluated.

Results: A total of 345 patients were included in the analysis. Thirty-five (10%) infants underwent surgical intervention, 25 of them pyeloplasty. The diagnostic performance for detecting the need of pyeloplasty was excellent for all US measurements. The AUC was 0.95 (95%CI, 0.92 - 0.97) for fetal RPD and 0.97 (95%CI, 0.94 - 0.98) for postnatal RPD. A cut-off of 18 mm for fetal RPD and a cut-off of 16 mm of postnatal RPD had the best DOR to identify infants who needed a pyeloplasty. Considering a diagnosis to be positive only if fetal RPD was > 18 mm and postnatal > 16 , the specificity increased to 90.9% and the DOR to about 115 with a NPV of 99.3% (95%CI, 97.5 - 99.8).

Conclusion: Our findings suggest that the combination of fetal and postnatal RPD is able to increase the diagnostic accuracy for detecting infants who need a more comprehensive investigation for urinary tract obstruction.

Introduction

Antenatal hydronephrosis (ANH) affects approximately 1% to 5% of all pregnancies and is one of the most common birth defects¹. With the advent of routine prenatal US, children with uropathies are being detected prior to the development of complications such as urinary tract infection (UTI) and renal damage. These complications might be averted by early diagnosis and management. Consequently, the goals in evaluating children with ANH are to prevent these potential complications and to preserve renal function².

Despite its frequency, the appropriate postnatal management of ANH is not well defined³. Classically, postnatal investigation of ANH includes sonography, voiding cystourethrography (VCUG) and isotopic renography⁴. Nevertheless, systematic performance of invasive procedures for all infants with ANH would mean the use of unnecessary procedures with potentially harmful side effects in a significant proportion of children. Therefore, for most authors, postnatal investigations should be performed according to the degree of prenatal or postnatal renal pelvic dilatation (RPD)^{3,5}.

Recently, we analyzed the diagnostic accuracy of RDP for detecting VUR in our cohort of infants with ANH. In present study, we extended our analysis with the aim to evaluate the diagnostic accuracy of RPD for detecting children who will need surgical intervention during follow-up.

Patients and Methods

Patients. The study group comprised 345 patients diagnosed with antenatal renal pelvic dilatation who were prospectively followed at the Pediatric Nephrourology Unit (UFMG, Belo Horizonte, Brazil) between 1999 and 2010. Renal pelvic dilatation (RPD) was measured based on the assessment of the anteroposterior diameter of the renal pelvis. The criterion for inclusion was presence of RPD equal to or greater than 5 mm on prenatal ultrasound after 28 weeks gestation. We excluded 26 patients from the analysis: 6 were lost to follow-up and 20 were not included in the analysis due to the presence of hypoplastic kidney (14), horseshoe kidney (1), and posterior urethral valves (5).

Baseline and follow-up data. The first postnatal US scan was performed at a median time of 14 days of life (IQ range, 9 – 21 days). All postnatal US scans were performed by the same trained examiner using a Toshiba machine (Sonoline Prima SLC, 5 MHz probe, Enlager, Germany). After the initial US, patients underwent urinary tract imaging according to a systematic protocol described in detail elsewhere⁶⁻⁷. Briefly, all infants were submitted to a voiding cystourethrogram (VCUG) within three months of life (93% between 15 days and two months of life). When RPD was equal to or greater than 10 mm, renal scintigraphy (^{99m}Tc-DMSA and ^{99m}Tc-DTPA) was performed after the first month. Renal scintigraphy was also performed in all patients with VUR or in patients with increasing RPD in subsequent US tests. After the initial investigation, patients were followed up according to a systematic protocol described elsewhere⁸. Briefly, US scans, clinical examination, and laboratory reviews were scheduled 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 in older children⁸⁻⁹.

Outcomes. The events of interest were surgical interventions during follow-up including all surgical procedures for urinary tract obstruction or other indications (see below) and pyeloplasty performed for UPJO.

Variables of interest. The following continuous variables were included in the analysis: fetal RPD (fRPD), postnatal RPD (pRPD). The maximum anteroposterior prenatal and immediate RPD measurement was used in the data analysis. RPD was also classified as mild (5 – 9.9 mm), moderate (10 – 14.9 mm) and severe (≥ 15 mm). The severity of renal pelvic dilatation was also assessed by the Society for Fetal Urology (SFU) grading system¹⁰. For patients with bilateral renal pelvis dilatation, only the unit with the greater RPD was considered for analysis. *Indication for surgical interventions.* UPJO was defined as the presence of moderate or severe hydronephrosis on US associated with an abnormal DTPA pattern. Patients with UPJO were conservatively managed if relative uptake was higher than 40% as ascertained by DMSA scan. Surgical intervention was performed when there were moderate to severe cortical damage (grade 3 or 4) and/or relative uptake less than 40% on DMSA renal scan. The severity of cortical damage on DMSA renal scan was classified and scored as proposed by Konda et al.¹¹. Surgical procedures for other urological conditions such as ureterocele, duplex system and VUR were performed according with severity of urinary tract dilatation, renal damage and occurrence of UTI during follow-up.

Statistical analysis. Continuous data were reported as the median and 25th to 75th interquartile range (IQ). The non-parametric Mann-Whitney test was used for comparison of these variables. Dichotomous variables were compared by the two-sided chi-square test. Diagnostic accuracy was assessed by sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), likelihood ratio (LR), and diagnostic odds ratio (DOR), with 95% confidence intervals (95%CI). The index tests (US) and the standard tests (VCUG, DMSA renal scan, DTPA pattern) were performed by examiners who were blind to the results of the other tests. Receiver-operating characteristic (ROC) curves were analyzed for the overall diagnostic accuracy of fetal and postnatal RPD in discriminating infants with vs. without obstruction¹²⁻¹³. The area under the curve (AUC) was interpreted as the probability that a randomly selected newborn who will need surgical intervention during follow-up had a larger maximum diameter than a randomly selected newborn who will be followed conservatively¹⁴. We also analyzed the combined results of both fetal and postnatal RPD according to Weinstein et al.¹⁵. For this analysis, we considered that both tests were performed in all infants and were interpreted together. Therefore, two possibilities were analyzed: (1) using the “OR rule,” i.e., considering a positive diagnosis if either test was positive and a negative diagnosis if both tests were negative and (2) using the “AND rule”, i.e., considering a positive diagnosis only if both tests were positive and a negative diagnosis if either test was negative¹⁵. The prevalence of disease (pre-test probability) was regarded as 20%¹⁶.

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

Results

A total of 345 patients were included in the analysis (234 boys). Median follow-up time was 32.2 months (IQ range, 14.2 – 61.0 months). Thirty-five patients (10%) needed surgical intervention during follow-up. The surgical procedures were as following: 25 children underwent pyeloplasty for UPJO, 6 underwent upper pole heminephrectomy for VUR associated duplex system (4) and ureterocele (2), and 4 patients underwent ureterocele puncture. The median age of surgical intervention was 9 months (IQ range, 5.0 – 15.5 months). The main baseline clinical characteristics of both surgical and clinical management groups are summarized in Table 1. As expected, there was a significant higher proportion of severe fetal and postnatal RPD dilatation in children who needed surgical procedures (Table 1).

Table 1 – Patient demographics and baseline characteristics (n = 345)

	Clinical management (%) N = 310	Surgical intervention (%) N = 35	P
Gender			
Male	214 (91.5)	20 (8.5)	0.18
Female	96 (86.5)	15 (13.5)	
Fetal RPD			
Mild	164 (99.4)	1 (0.6)	<0.001
Moderate	96 (95.0)	5 (5.0)	
Severe	50 (63.3)	29 (36.7)	
Median fetal RPD (mm)	9.4	27.8	<0.001
Interquartile range	7.1 – 13.0	17.1 – 35.8	
Postnatal RPD			
Absent/Mild	207 (99.5)	1 (0.5)	<0.001
Moderate	60 (98.4)	1 (1.6)	
Severe	43 (56.6)	33 (43.4)	
Median postnatal RPD (mm)	7.8	27.8	<0.001
Interquartile range	6.0 – 11.0	17.1 – 35.8	
SFU grading system			
Grade 0 – 1	203 (98.5)	3 (1.5)	<0.001
Grade 2 - 4	107 (56.5)	32 (32.4)	

The overall diagnostic performance for detecting the need of surgical intervention was assessed using the maximum fetal RPD and maximum immediate postnatal RPD. The AUC was 0.90 (95% confidence intervals = 0.87 - 0.93) for fetal RPD and 0.95 (95%CI, 0.92 – 0.97) for postnatal RPD. On the other hand, although the DOR for SFU grading system was of 30.6 (LR+ = 5.71 and LR- = 0.17), the overall performance of this measurement was slightly inferior as evaluated by the AUC (AUC = 0.87, 95%CI, 0.83 to 0.90) with a sensitivity of 85.7% (95%CI, 69.7- 95.1) and a specificity of 83.5% (95%CI, 78.9- 87.5) for the cut-off point of grade 2. However, there was no statistically significant difference in the performance of fetal RPD, postnatal RPD, and SGU grading system for the need of surgical procedures ($P = 0.19$, Figure 1).

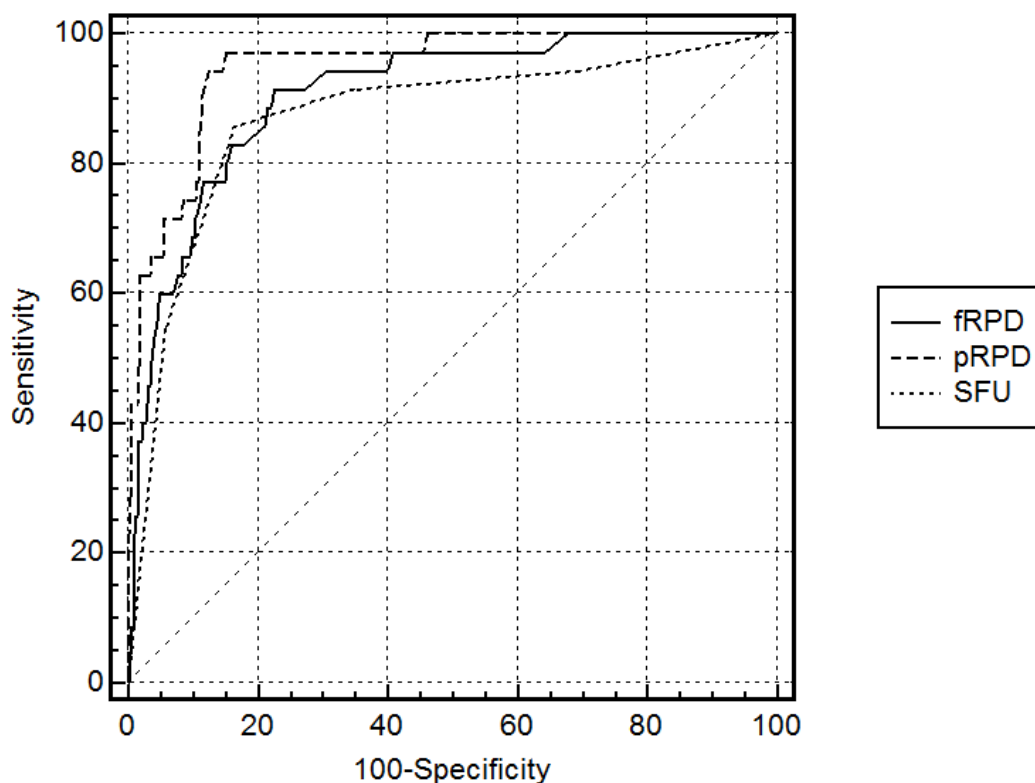


Figure 1. Receiver-operating characteristic curves (ROC) comparing fetal RPD and postnatal RPD index as indicators of the presence of surgical procedures.

The diagnostic performance for detecting the need of pyeloplasty was better for all US measurements. The AUC was 0.95 (95%CI, 0.92 - 0.97) for fetal RPD and 0.97 (95%CI, 0.94 - 0.98) for postnatal RPD. Similarly, although the DOR for SFU grading system was high (DOR = 50.0, LR+ = 5.08 and LR- = 0.10) for detecting the need of pyeloplasty, the overall performance of this measurement was again slightly worse as evaluated by the AUC (AUC = 0.89, 95%CI, 0.85 to 0.92) with a sensitivity of 92% (95%CI, 73.9- 98.8) and a specificity of 81.9% (95%CI, 77.2- 85.9) for the cut-off point of grade 2. There was also no statistically significant difference in the performance to detecting the need of pyeloplasty between fetal RPD and postnatal RPD ($P = 0.50$) and between fetal RPD and SFU grading system ($P = 0.19$) (Figure 2). However, there is a significant difference for detecting the needed of pyeloplasty between postnatal RPD and SFU grading system ($P = 0.02$, Figure 2).

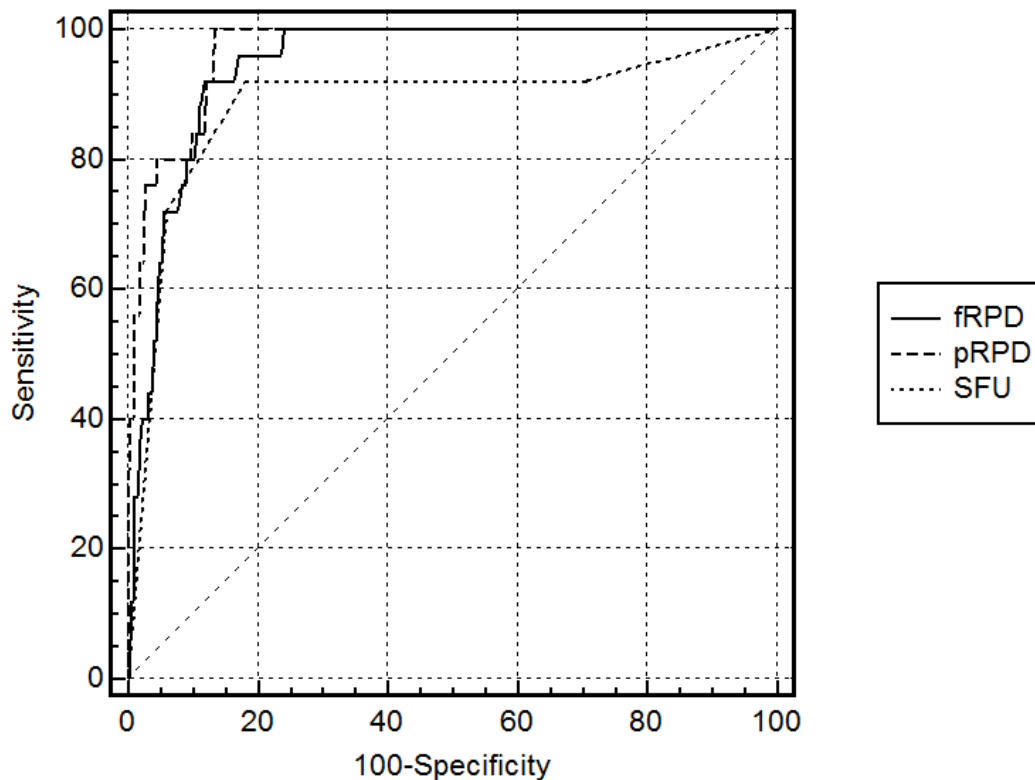


Figure 2. Receiver-operating characteristic curves (ROC) comparing fetal RPD and postnatal RPD index as indicators of the presence of pyeloplasty.

Table 2 shows the accuracy of the diagnostic performance of various RPD thresholds indicating the need of surgical intervention. A 10 mm cut-off for fetal RPD and a cut-off of 13.8 mm of postnatal RPD had the best DOR to identify infants who will possibly need a surgical intervention during follow-up. The combined results of both fetal and postnatal RPD are also shown in Table 2. Regarding both tests in parallel and using the “OR rule,” i.e., considering a diagnosis to be negative if fetal RPD was < 10 mm and postnatal < 13.8 mm, the sensitivity increased to 100% but the specificity was only 54.6%. However, taken in account the low prevalence of surgical intervention in our series, NPV was 100% (95%CI, 97.8 - 100.0) whereas the PPV was only 19.9% (95%CI, 14.7 – 26.4). The post-test probability of surgical intervention for patients with a positive test was estimated at about 25% and for those infants with a negative test was only about 0.2%.

Table 2. Diagnostic accuracy for need of surgical intervention of various RDP thresholds

	Sensitivity% (95%CI)	Specificity% (95%CI)	LR+	LR-	DOR
Fetal RPD cutt-offs					
> 10.0 mm	97,1 (85,0- 99,5)	55,8 (50,1- 61,4)	2.20	0.05	44.0
> 13.0 mm	91,4 (76,9- 98,1)	77,4 (72,4- 82,0)	4.05	0.11	36.8
> 15.0 mm	80,0 (63,1- 91,5)	84,5 (80,0- 88,4)	5.17	0.24	21.5
> 18.0 mm	74,3 (56,7- 87,5)	88,7 (84,6- 92,0)	6.58	0.29	22.7
> 20.0 mm	65,7 (47,8- 80,9)	90,3 (86,5- 93,4)	6.79	0.38	17.9
Postnatal RPD cutt-offs					
> 10 mm	97,1 (85,0- 99,5)	67,7 (62,2- 72,9)	3.01	0.04	75.0
> 14 mm	97,1 (85,0- 99,5)	84,8 (80,4- 88,6)	6.41	0.03	213.7
> 15 mm	94,3 (80,8- 99,1)	86,5 (82,1- 90,1)	6.96	0.07	99.4
> 18 mm	74,3 (56,7- 87,5)	90,3 (86,5- 93,4)	7.68	0.28	27.4
> 20 mm	71,4 (53,7- 85,3)	92,3 (88,7- 95,0)	9.23	0.31	29.7
Combined indexes (OR rule)					
Fetal > 10 mm Postnatal > 14 mm	100.0 (91.1- 100.0)	54.6 (48.9, 59.9)	2.20	0.00	–
Combined indexes (AND rule)					
Fetal > 10 mm Postnatal > 14 mm	94.3 (81.4, 98.4)	85.1 (80.8, 88.7)	6.35	0.06	94.7

LR+, positive likelihood ratio, LR-, negative likelihood ratio, DOR, diagnostic odds ratio

By contrast, using the “AND rule”, i.e., considering a diagnosis to be positive only if fetal RPD was > 10 mm and postnatal > 13.8 mm, the specificity increased to about 85.1% and the DOR to 94.7%. The PPV was 41.7% (95%CI, 31.5%, 52.8%) and the NPV was 99.3% (95%CI, 97.3 - 99.8). With the AND rule the post-test probability of surgical intervention was estimated at about 40% for patients with a positive test and only about 1.5% for infants with a negative test .

Table 3 shows the accuracy of the diagnostic performance of various RPD thresholds indicating the need of pyeloplasty. A cut-off of 18 mm for fetal RPD and a cut-off of 16 mm of postnatal RPD had the best DOR to identify infants who will need a pyeloplasty during follow-up. The combined results of both fetal and postnatal RPD are also shown in Table 3. Regarding both tests in parallel and using the “OR rule,” i.e., considering a diagnosis to be negative if fetal RPD was < 18 mm and postnatal < 16 mm, the sensitivity increased to 100% and the specificity was 82.5. However, considering the low prevalence of severe UPOJ, NPV was 100% (95%CI, 97.8 - 100.0) whereas the PPV was only 30.9% (95%CI, 21.9 - 41.6). For those patients with the positive test, the post-test probability of pyeloplasty was estimated at about 40%. For patients with a negative test the post-test probability of pyeloplasty was estimated at only about 0.1%.

On the other hand, using the “AND rule”, i.e., considering a diagnosis to be positive only if fetal RPD was > 18 mm and postnatal > 16 , the specificity increased to 90.9% and the DOR to about 115. The PPV was 44.3% (95%CI, 31.6 - 57.7) and the NPV was 99.3% (95%CI, 97.5 - 99.8). With the AND rule the post-test probability of need of pyeloplasty reflux was estimated at about 55%. In the same way, it was estimated that post-test probability of an infant who had a negative result was about 1%.

Table 3. Diagnostic accuracy for the need of pyeloplasty of various RDP thresholds

	Sensitivity% (95%CI)	Specificity% (95%CI)	LR+	LR-	DOR
Fetal RPD cutt-offs					
> 10.0 mm	100.0 (100.0- 100.0)	54,4 (48,7- 59,9)	2.19	0.00	-
> 15.0 mm	92,0 (73,9- 98,8)	83,4 (78,9- 87,3)	5.50	0.10	55.0
> 18.0 mm	92,0 (73,9- 98,8)	88,1 (84,1- 91,5)	7.75	0.09	86.1
> 20.0 mm	80,0 (59,3- 93,1)	89,7 (85,8- 92,8)	7.76	0.22	35.3
Postnatal RPD cutt-offs					
> 10 mm	100.0 (100.0- 100.0)	65,9 (60,5- 71,1)	2.94	0.00	-
> 16 mm	92,0 (73,9- 98,8)	87,5 (83,4- 90,9)	6.96	0.07	99.4
> 18 mm	84,0 (63,9- 95,4)	89,1 (85,1- 92,3)	7.68	0.18	42.7
> 20 mm	80,0 (59,3- 93,1)	90,9 (87,2- 93,8)	8.83	0.22	40.1
Combined indexes (OR rule)					
Fetal > 18 mm	100.0	82.5	5.7	0.00	-
Postnatal > 16 mm	(86.7- 100.0)	(77.9 - 86.3)			
Combined indexes (AND rule)					
Fetal > 18 mm	92.0	90.9	10.15	0.08	115.4
Postnatal > 16 mm	(75.0 - 97.8)	(87.3 - 93.6)			

LR+, positive likelihood ratio, LR-, negative likelihood ratio, DOR, diagnostic odds ratio

Discussion

In this prospective study of a large cohort of infants with ANH we tested the performance of RPD and SFU grading system in identifying patients with urinary tract obstruction requiring postnatal surgical intervention. In spite of low prevalence of surgical interventions (10%), our findings support the idea that US renal measurements are simple and efficient methods when we used a surgical procedure as an end-point.

The most common pathological conditions associated with ANH include UPJO and VUR, followed by ureteral obstruction, ureterocele and other less common uropathies^{7, 17}. In spite of the fact that CAKUT are currently diagnosed earlier and more frequently, conflicting prenatal ultrasound diagnostic criteria and divergent strategies of postnatal management have been reported¹⁸. The central point of this issue involves that many neonates with prenatally detected ANH have no obvious

clinical problems and seem to grow and thrive¹⁹. Consequently, an appropriate investigation requires a detailed imaging of the urinary tract although it should avoid unnecessary invasive procedures in asymptomatic neonates. Moreover, it is essential that postnatal management be efficient and cost-effective.

The grading of urinary tract dilatation on postnatal US is crucial in order to establish a rational postnatal management. Two classifications have been used to rank fetal renal pelvic dilatation. The classification proposed by Grignon et al.²⁰ relies mainly on the anteroposterior diameter of the renal pelvis to grade hydronephrosis whereas the grading system proposed by Society for Fetal Urology emphasizes the extent of caliceal dilatation¹⁰. Our findings corroborate that the magnitude of RPD predict urinary tract obstruction which required surgery for relief of obstruction. The estimated AUC for the three indexes was above 0.90. Of note, an AUC of 0.90 means that a randomly selected individual from the “positive” group has a higher test value than that for a randomly chosen individual from the “negative” group in 90% of cases. However, it should be pointed out that in clinical practice others US findings frequently can help identify cases of low urinary obstruction such as ureterocele, severe megaureter, and posterior urethral valves. Therefore, we emphasized the analysis of the performance of US indexes in discriminating infants UPJO who needed surgical relief of the obstruction. Interesting, the AUC of both RPD indexes for the need of pyeloplasty was even better reaching figures above 0.95. Thus, our results suggest that these indexes are more useful for assessment of cases of upper tract dilatation. For example, recently two well-designed studies have demonstrated that the degree of RPD correlates with the need of surgical intervention and also with the clinical outcome²¹⁻²². Coplen et al.²¹ have shown by a ROC analysis that when 15 mm RPD was used as a threshold it correctly discriminates obstruction in at least 80% of fetuses with a sensitivity of 73% and a specificity of 82%. Kort et al.²² demonstrated that infants with ANH up to 15 mm have a low incidence of UTIs and surgery and a low incidence and benign course of underlying VUR. Taken together, these findings confirm that the magnitude of RPD was a worthwhile guide to a tailored imaging investigation in infants with ANH. Of particular interest, recently Preda et al.²³ have shown the utility of RPD even in a population infants with first time UTI. After a carefully analysis, they proposed an algorithm for imaging of these infants based on C-reactive protein and RPD.

We also evaluated the possibility to improve the diagnostic accuracy for the need of pyeloplasty by combining fetal and postnatal RPD. Our findings showed that, if a test was considered to be positive when fetal RPD was > 18 mm and postnatal RPD > 16 mm (AND rule), its specificity increased to about 91% and DOR to 115. This means that for the combined indexes the odds for positivity among infants with surgically managed UPJO is about 100 times higher than the odds for positivity among infants without need of pyeloplasty. According to Fisher et al. a DOR above 20 provides a robust measure for dichotomous outcomes and it is relatively independent of changes in prevalence. Taken together, these findings pointed out that the need of surgical intervention is very unlikely when both fetal and postnatal RPD indexes are below the cut-off points. Of note, it was estimated that post-test probability of an infant who had a negative result was less than 1%.

It is important to observe that we are not recommending surgical intervention in patients with prenatal and postnatal RPD respectively greater than 18 mm and 16 mm. As pointed out by Mesrobian²⁴ in an editorial comment, doing so would result in unnecessarily operating on a substantial number of patients. What our results suggest is tailoring the postnatal monitoring intensity and frequency according to the RPD magnitude. Furthermore, a non invasive marker such as the RPD can save on average \$8,000 per patient during a lifetime²⁴. For instance, considering the “AND rule”, in our study only 52 (15%) of 345 patients had positive results in both tests and would have undergone renal scintigraphy. Among 293 patients with “negative” results only 2 (0.7%) underwent a later pyeloplasty. On the other hand, applying our old criterion (fetal RPD > 10 mm) for our cohort, 173 (50%) infants underwent renal scintigraphy.

Our results must be considered in light of potential limitations associated with the clinical design of our study. The possible main weakness is the inevitable complexity involved in classifying patients with AHH. The main challenge is the definition of upper urinary tract obstruction and the indication for surgical intervention^{19, 25}. It is clear that there is an intermediate zone between an idiopathic pelvic dilatation and an apparent UPJO. Moreover, the indication for surgical relief of an apparent UPJO is debatable². Historically there was a trend toward early surgical intervention with the hope of preserving renal function²⁶. However, the management for prenatally diagnosed UPJO has changed from surgical intervention

to observation²⁷⁻²⁹. Therefore we aware that the controversy regarding congenital upper urinary tract obstruction, the main outcome of our study, remains lively and shows no sign of being readily resolved. On the other hand, the prospective design of the study may increase the strength of our findings and possibly precludes a misclassification of patients. Moreover, we believe that the size of our sample, the management by the same medical team, and the length of follow-up could minimize the biases related to diagnostic tests such as misclassification, disease spectrum, and verification bias³⁰.

Conclusion

Our findings confirm that US parameters provide good diagnostic accuracy in discriminating patients with upper urinary tract obstruction among infants with AHN. Our findings suggest that the combination of fetal and postnatal RPD is able to increase the diagnostic accuracy for detecting infants who need a more comprehensive investigation. In addition, if we had not performed VCUG when both tests were negative, approximately 92% of our patients with surgically managed UPJO would still have been early diagnosed.

Acknowledgements. This study was partially supported by CNPq (Brazilian National Research Council) and FAPEMIG. PSB and AAP were recipients of CNPq fellowships. Dr. EA Oliveira received a research grant from the Brazilian Research Council (CNPq).

Conflicts of interest: none.

REFERENCES

1. Lee, R. S., Cendron, M., Kinnamon, D. D. et al.: Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*, **118**: 586, 2006
2. Nguyen, H. T., Herndon, C. D., Cooper, C. et al.: The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*, **6**: 212, 2010
3. Estrada, C. R., Jr.: Prenatal hydronephrosis: early evaluation. *Curr Opin Urol*, **18**: 401, 2008
4. Toivainen-Salo, S., Garel, L., Grignon, A. et al.: Fetal hydronephrosis: is there hope for consensus? *Pediatr Radiol*, **34**: 519, 2004
5. Moorthy, I., Joshi, N., Cook, J. V. et al.: Antenatal hydronephrosis: negative predictive value of normal postnatal ultrasound--a 5-year study. *Clin Radiol*, **58**: 964, 2003
6. Bouzada, M. C., Oliveira, E. A., Pereira, A. K. et al.: Diagnostic accuracy of fetal renal pelvis anteroposterior diameter as a predictor of uropathy: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **24**: 745, 2004
7. Coelho, G. M., Bouzada, M. C., Pereira, A. K. et al.: Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*, **22**: 1727, 2007
8. Coelho, G. M., Bouzada, M. C., Lemos, G. S. et al.: Risk factors for urinary tract infection in children with prenatal renal pelvic dilatation. *J Urol*, **179**: 284, 2008
9. Dias, C. S., Bouzada, M. C., Pereira, A. K. et al.: Predictive factors for vesicoureteral reflux and prenatally diagnosed renal pelvic dilatation. *J Urol*, **182**: 2440, 2009
10. Fernbach, S. K., Maizels, M., Conway, J. J.: Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*, **23**: 478, 1993
11. Konda, R., Sakai, K., Ota, S. et al.: 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*, **167**: 2159, 2002
12. Bossuyt, P. M., Reitsma, J. B., Bruns, D. E. et al.: The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*, **138**: W1, 2003
13. Scales, C. D., Jr., Dahm, P., Sultan, S. et al.: How to use an article about a diagnostic test. *J Urol*, **180**: 469, 2008
14. Karnak I, Woo LL, Shah SN, Sirajuddin A, Ross JH. Results of a practical protocol for management of prenatally detected hydronephrosis due to ureteropelvic junction obstruction. *Pediatr Surg Int*. 2009 Jan;25(1):61-7.
15. Weinstein, S., Obuchowski, N. A., Lieber, M. L.: Clinical evaluation of diagnostic tests. *AJR Am J Roentgenol*, **184**: 14, 2005
16. Becker A, Baum M. Obstructive uropathy. *Early Hum Dev*. 2006 Jan; 82(1):15-22.
17. Ismaili, K., Hall, M., Piepsz, A. et al.: Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with renal pelvis dilatation. *Eur Urol*, **48**: 207, 2005
18. Ismaili, K., Avni, F. E., Piepsz, A. et al.: Current management of infants with fetal renal pelvis dilation: a survey by French-speaking pediatric nephrologists and urologists. *Pediatr Nephrol*, **19**: 966, 2004

19. Peters, C. A.: Congenital obstructive nephropathy: is the fog lifting? *Kidney Int*, **67**: 371, 2005
20. Grignon, A., Fillion, R., Filiatrault, D. et al.: Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology*, **160**: 645, 1986
21. Coplen, D. E., Austin, P. F., Yan, Y. et al.: The Magnitude of Fetal Renal Pelvic Dilatation can Identify Obstructive Postnatal Hydronephrosis, and Direct Postnatal Evaluation and Management. *J Urol*, **176**: 724, 2006
22. de Kort, E. H., Bambang Oetomo, S., Zegers, S. H.: The long-term outcome of antenatal hydronephrosis up to 15 millimetres justifies a noninvasive postnatal follow-up. *Acta Paediatr*, **97**: 708, 2008
23. Preda, I., Jodal, U., Sixt, R. et al.: Imaging strategy for infants with urinary tract infection: a new algorithm. *J Urol*, **185**: 1046, 2011
24. Mesrobian, H. G.: Editorial comment. *J Urol*, **176**: 727, 2006
25. Peters, C. A.: Editorial: The long-term followup of prenatally detected severe bilateral newborn hydronephrosis initially managed nonoperatively. *J Urol*, **168**: 1121, 2002
26. Lam, J. S., Breda, A., Schulam, P. G.: Ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*, **177**: 1652, 2007
27. Koff, S. A., Campbell, K. D.: The nonoperative management of unilateral neonatal hydronephrosis: natural history of poorly functioning kidneys. *J Urol*, **152**: 593, 1994
28. Ransley, P. G., Dhillon, H. K., Gordon, I. et al.: The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol*, **144**: 584, 1990
29. Ulman, I., Jayanthi, V. R., Koff, S. A.: The long-term followup of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively. *J Urol*, **164**: 1101, 2000
30. Sica, G. T.: Bias in research studies. *Radiology*, **238**: 780, 2006

6 – Comentários Finais

A hidronefrose fetal (HF) é uma das anormalidades mais frequentemente detectadas na ultrassonografia pré-natal, com uma incidência de 0.5 a 1%¹. A HF representa um amplo espectro de condições urológicas, que vão desde a dilatação transitória do sistema coletor até a presença de uma grave obstrução do trato urinário ou de um refluxo vesicoureteral clinicamente significativo².

A ultrassonografia (US) pré-natal aumentou a detecção de anomalias do trato urinário, algumas das quais podem se beneficiar do diagnóstico e tratamento precoces². O diagnóstico das uropatias obtido durante a investigação da HF tem contribuído para uma melhor abordagem clínica e, conseqüentemente, para um melhor prognóstico dos lactentes com malformações congênitas do trato urinário. Devido à elevada incidência de anormalidades renais encontradas, pode-se considerar a US como um excelente método de rastreamento³. Contudo, existem muitas lacunas na compreensão de alguns aspectos relacionados à hidronefrose fetal, dentre os quais está o manejo da dilatação isolada da pelve renal. Na revisão de literatura deste estudo, fica claro que ainda há muitas controvérsias em relação a esta questão. Há autores que defendem uma abordagem propedêutica completa, incluindo-se cintilografia renal e uretrocistografia miccional^{4,5}. Outros defendem uma conduta menos agressiva sob a alegação da aparente benignidade do problema, que não representa uma morbidade significativa em grande parte dos casos^{6,7}.

Atualmente, a definição de hidronefrose fetal é variável e seu manejo clínico não tem sido sistematicamente definido. Desta forma, a avaliação pode ser bastante extensa, ocasionando um impacto significativo no custo dos sistemas de saúde público e privado. Além disso, o diagnóstico de HF pode causar significativa ansiedade nos pais e incerteza médica, no que concerne principalmente aos manejos pré-natal e pós-natal⁸.

O presente estudo consistiu em uma coorte de pacientes com dilatação isolada da pelve renal submetidos a um protocolo sistemático e acompanhados prospectivamente. O principal objetivo foi contribuir para a compreensão do curso clínico dessas crianças e, conseqüentemente, auxiliar na investigação por imagens, tentando estabelecer um protocolo de alta acurácia diagnóstica e ótimo custo-benefício.

Neste contexto, a principal meta dos estudos apresentados nesta tese de doutorado, derivados de uma coorte prospectiva com 12 anos de seguimento, foi explorar a possibilidade de selecionar subgrupos de pacientes que se beneficiassem da

realização de exames invasivos e de alto custo. Em ambos os estudos foi utilizado o diâmetro anteroposterior da pelve renal (DAP), uma medida simples, exequível e rapidamente obtida em nível ambulatorial, como marcador divisório dos subgrupos de risco.

No primeiro estudo, avaliou-se a indicação da uretrocistografia miccional nesta população de lactentes. O refluxo vesicoureteral responde por aproximadamente 10 a 20% das anomalias do trato urinário associadas à HF⁹. A maioria dos trabalhos tem demonstrado, contudo, que uma única avaliação US pós-natal é incapaz de prever a presença ou a gravidade do RVU⁹. Considerando todo o espectro de gravidade do refluxo, nossos achados corroboram que ao utilizar a magnitude da DAP como indicador ultrassonográfico não é possível prever a presença e/ou gravidade do RVU. Nós avaliamos a performance do DAP para identificar o RVU clinicamente significativo (grau III a V). Para este subgrupo, a magnitude da dilatação da DAP apresentou uma melhor precisão com uma área sob a curva (ASC) estimada em 0,70. No entanto, considerando um intervalo de confiança de 95%, a ASC foi estimada entre 0,63 e 0,75. Em outras palavras, na melhor das hipóteses, a DAP apresentou uma moderada acurácia na identificação de recém-nascidos com RVU grave. Avaliamos também a possibilidade de melhorar a precisão do diagnóstico através da combinação do DAP fetal e do DAP pós-natal. Os resultados revelaram que se um teste for considerado negativo quando ambos os DAP forem < 10 mm, a sua sensibilidade seria de 97% e a razão de chances de diagnóstico de 19. De particular interesse foi a probabilidade de apenas 1/12 de se obter um teste negativo (ambos DAP < 10 mm) para pacientes com RVU clinicamente significativo, quando comparadas àqueles sem refluxo ou com RVU leve. Se tivesse sido aplicado este critério desde o início da coorte, apenas cerca de metade dos lactentes teriam sido submetidos à UCM e 88% dos casos de RVU clinicamente significativos teriam sido detectados precocemente.

No segundo estudo, foi avaliada a questão da indicação da cintilografia renal nesta população de lactentes com hidronefrose fetal e também a difícil questão da definição de obstrução alta do trato urinário. Novamente, utilizou-se a estratégia de usar o DAP como principal parâmetro ultrassonográfico preditor da indicação para realização de cintilografia renal e para a avaliação da necessidade de correção cirúrgica. A análise mostrou que especificamente para a indicação de pieloplastia para tratamento da obstrução alta do trato urinário, o DAP fetal e o DAP pós-natal apresentaram um excelente desempenho. A área sob a curva (ASC) foi de 0,95 (IC 95%: 0,92-0,97)

para DAP fetal e 0,97 (IC 95%: 0,94-0,98) para DAP pós-natal. Um ponto de corte de 18 mm para o DAP fetal e um ponto de corte de 16 mm para o DAP pós-natal tiveram a melhor razão de chances para identificar crianças que necessitaram de uma pieloplastia durante o acompanhamento. Usando ambos os parâmetros em combinação, considerando-se um diagnóstico positivo apenas se DAP fetal > 18 mm e DAP pós-natal > 16 mm, a especificidade estimada foi 91% e a razão de chances de diagnóstico foi de 115. Segundo a literatura, um teste diagnóstico com uma razão de chances maior que 20, é um teste extremamente útil na prática clínica, pois consegue discriminar pacientes “positivos” e “negativos” para qualquer evento dicotômico¹⁰. É importante ressaltar, contudo, que não está sendo recomendada a intervenção cirúrgica para pacientes com DAP pré-natal e pós-natal, respectivamente, maiores que 18 mm e 16 mm. Essa conduta, indubitavelmente, resultaria em procedimentos cirúrgicos desnecessários para um número substancial de pacientes. O que nossos resultados sugerem é a possibilidade de adequar a intensidade de monitoramento pós-natal, ou seja, a realização de UCM e cintilografia renal, de acordo com a magnitude da dilatação da DAP.

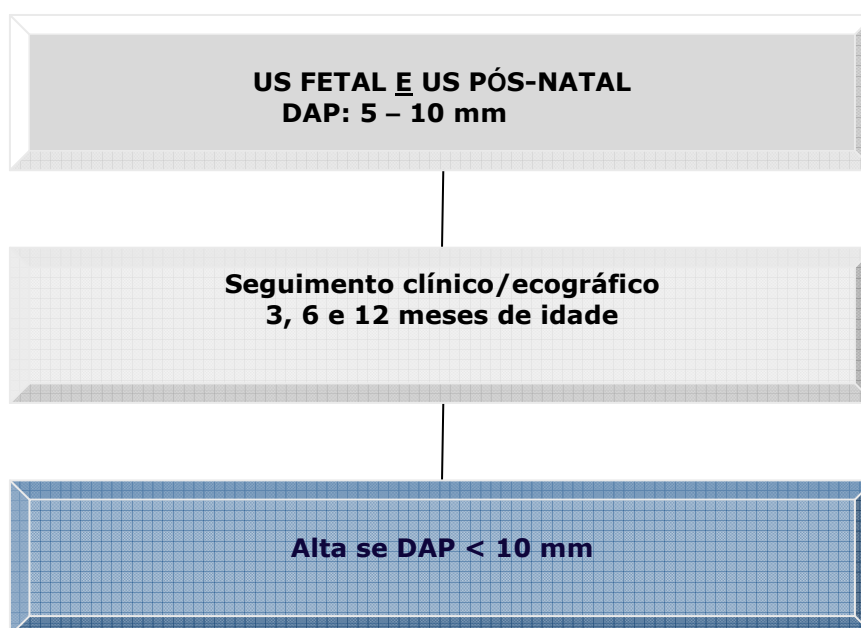
Diante dos resultados obtidos, enfatiza-se a necessidade de seguimento de todas as crianças com hidronefrose fetal por longo prazo. Na opinião dos autores, esses dois estudos comentados anteriormente, baseados em uma grande coorte de lactentes sistematicamente acompanhados prospectivamente sob um protocolo clínico cuidadoso, podem contribuir para a questão da investigação por imagens desses pacientes. Ficou evidente a correlação entre a magnitude da dilatação e a presença de uropatia. Após essa extensa análise dos dados, sob a luz dessas evidências clínicas, propõe-se um novo protocolo de investigação de lactentes com HF.

Apesar de não terem sido objetivos dos estudos que compõem esta tese de doutorado, deve-se inicialmente comentar os casos considerados de altíssimo risco. Os estudos prévios e a experiência clínica dos autores apontam que há um grupo de pacientes de alto risco para doença renal crônica precoce, com possível necessidade de terapia intensiva neonatal e terapia de substituição da função renal. Os sinais ecográficos preditivos no pré-natal deste grupo de muito alto risco estão delineados no abaixo (quadro 1). Estas crianças devem receber uma ampla avaliação no pós-natal, incluindo bioquímica sérica, exames de urina e uma completa propedêutica de imagens ainda na Unidade Neonatal.

Quadro 1 - Sinais ecográficos preditivos de muito alto risco no período pré-natal

- **Oligoidrâminio**
- **Hidronefrose grave bilateral**
- **Hidronefrose associada**
 - **Megaureteres**
 - **Megabexiga**
 - **Alterações do parênquima renal**
- **Hipodisplasia renal bilateral**

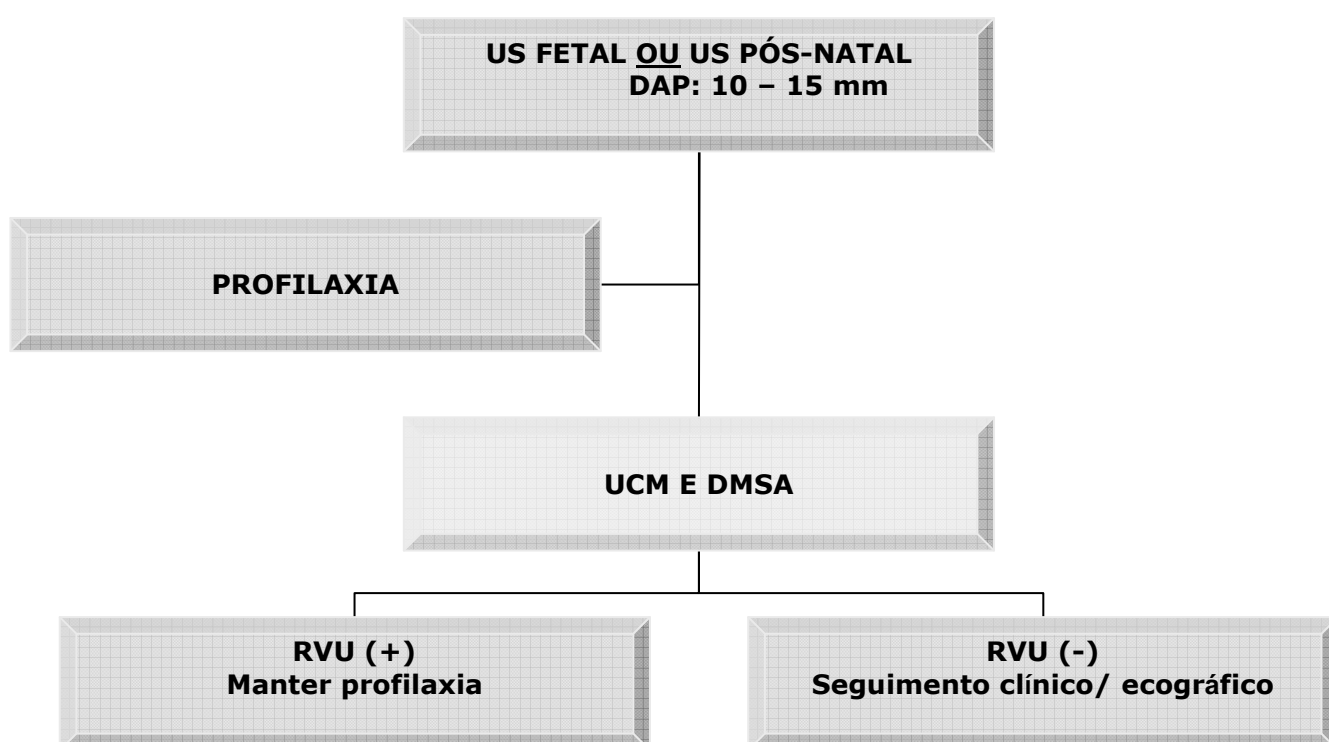
A proposta do novo protocolo de investigação pós-natal está delineada abaixo. Esta nova diretriz baseia-se na classificação dos pacientes com hidronefrose fetal em três categorias: baixo risco, médio risco e alto risco. São considerados pacientes de baixo risco aqueles neonatos com dilatação leve da pelve renal fetal e pós-natal (< 10 mm). Para estes pacientes, pode ser indicada uma abordagem conservadora. Assim, conforme delineado no esquema abaixo (figura 1), essas crianças seriam acompanhadas clinicamente, sem realizar UCM e sem uso de antibioticoprofilaxia.



US- ultrassonografia, DAP – diâmetro anteroposterior da pelve renal.

Figura 1 – Algoritmo para avaliação de pacientes de baixo risco

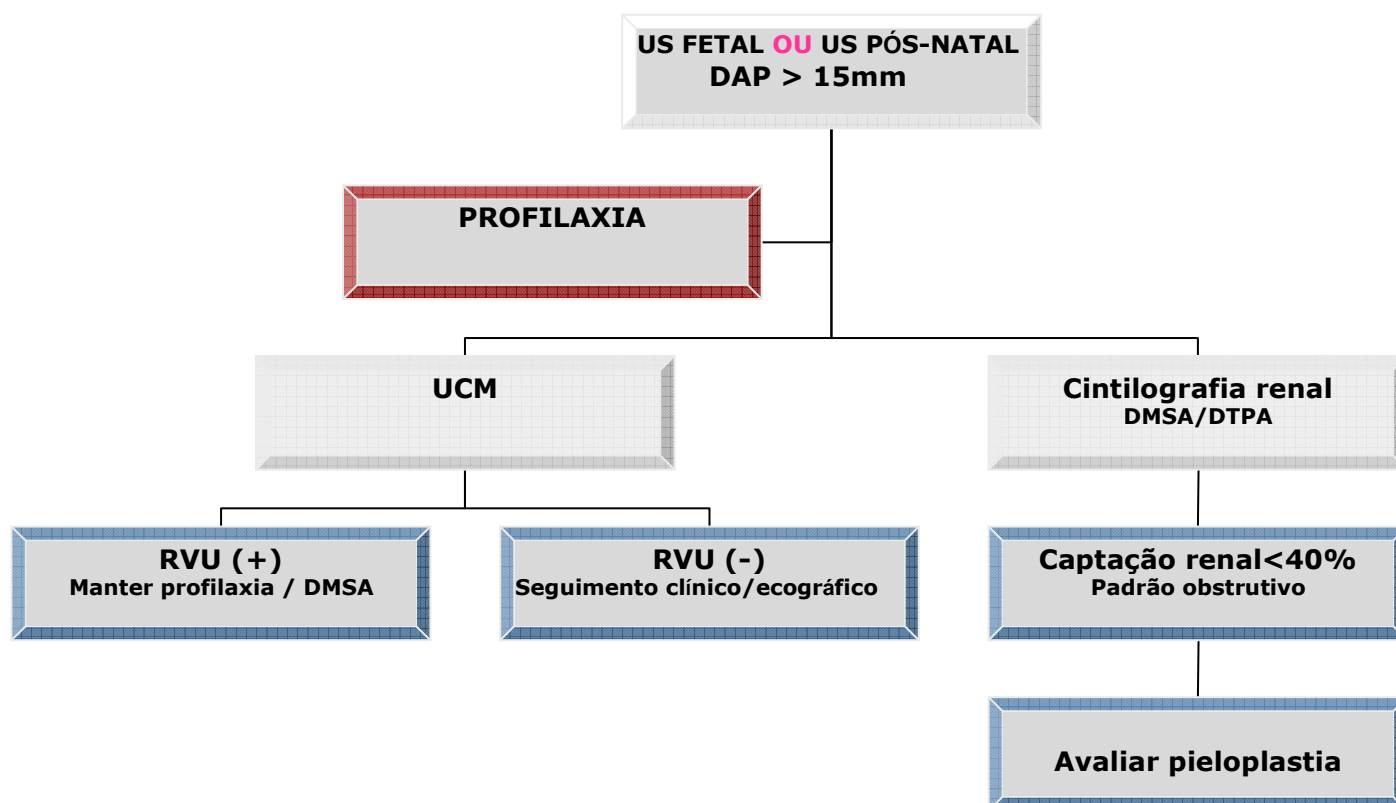
Os pacientes considerados de médio risco, principalmente pela maior probabilidade da presença de RVU clinicamente significativo, seriam aqueles com uma DAP fetal **ou** DAP pós-natal maior que 10 mm, mas menores que 15 mm. Desta forma, esses pacientes seriam submetidos à UCM e a conduta dependeria do resultado dessa avaliação. De qualquer modo, receberiam antibioticoprofilaxia até a realização da UCM ou, para os casos de RVU, conforme indicado para essa doença. Para os pacientes diagnosticados com RVU, seria solicitada a cintilografia renal estática para avaliação de lesões renais. O esquema para essas crianças está delineado na figura 2, abaixo.



US- ultrassonografia, DAP – diâmetro anteroposterior da pelve renal, UCM- uretrocistografia miccional, RVU- refluxo vesicoureteral.

Figura 2 – Algoritmo para avaliação de pacientes de médio risco

Os pacientes considerados de alto risco, principalmente pela maior probabilidade da presença de obstrução alta do trato urinário, seriam aqueles com uma DAP fetal e DAP pós-natal maior que 15 mm. Dessa maneira, esses pacientes seriam submetidos à UCM e a cintilografia renal e a conduta dependeria dos resultados destes exames. De todo modo, essas crianças também receberiam antibioticoprofilaxia até a realização da UCM e da cintilografia renal, e esta seria mantida, conforme indicação clínica. O esquema para estes pacientes está delineado na figura 3, abaixo.



US - ultrassonografia, DAP – diâmetro anteroposterior da pelve renal, UCM- uretrocistografia miccional, RVU - refluxo vesicoureteral, DMSA – cintilografia renal estática marcada com ácido dimercaptosuccínico marcado com ^{99m}Tecnécio, DTPA- cintilografia renal dinâmica marcada com ácido dietilenotriaminopentacético ^{99m}Tecnécio.

Figura 3 – Algoritmo para avaliação de pacientes de alto risco

Mais estudos prospectivos serão necessários para definir a viabilidade desta nova proposta de classificação e se esta abordagem mais racional e de possível melhor custo-benefício seria eficaz¹¹. Possivelmente, ensaios clínicos randomizados seriam necessários para elucidar estas questões. Entretanto, tais estudos demandam financiamento vultoso e uma grande amostra de lactentes com hidronefrose fetal. Além disso, pelas características da população-alvo, os dilemas éticos envolvidos nesses desenhos de estudos seriam consideráveis⁹. Destaca-se também a escassez de preditores mais acurados de danos à estrutura renal, como biomarcadores urinários não invasivos, que poderiam contribuir para uma indicação mais clara da necessidade da abordagem cirúrgica¹². Assim, apenas estudos de coorte prospectivos, com longo tempo de acompanhamento possivelmente poderão contribuir para o esclarecimento de tais questões que surgem neste novo cenário de atuação da nefrourologia pediátrica.

REFERÊNCIAS

1. Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 218-224.
2. Woodward M, FRANK D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 2002; 89 (2): 149-56.
3. Barnacle AM, McHugh K. Dilemmas in the radiological investigation of the renal tract in children. *Curr Paediatr* 2003; 13: 448-54.
4. Tibballs JM, De BRUYN R. Primary vesicoureteric reflux: how useful is postnatal ultrasound? *Arch Dis Child* 1996;75:444-7.
5. Aksu N, Yavascan O, Kangin M, Kara OD, Aydin Y, Erdogan H, Tuncel TC, Cetinkaya E, Ozbay E, Sandikcioglu TG. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(9):1253-9.
6. Belarmino JM, Kogan BA. Management of neonatal hydronephrosis. *Early Hum Dev* 2006 Jan(1); 82:9-14.
7. Ismaili K, Avni FE, Hall M. Results of systematic voiding cystourethrography in infants with antenatally diagnosed renal pelvis dilation. *J Pediatr* 2002; 141: 21-4.
8. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 118: 586-93
9. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, Lee R, Perez-Brayfield M, Metcalf P, Yerkes E, Cendron M, Campbell JB. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2010; 6(3):212-31.
10. Bossuyt, P. M., Reitsma, J. B., Bruns, D. E. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2003;138(1):W1-12.
11. Ismaili K, Avni FE, Martin Wissing K, Hall M. Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephropathies. *J Pediatr* 2004; 144: 759-765.
12. Madsen MG, Norregaard R, Frokiaer J, Jorgensen TM. Urinary biomarkers in prenatally diagnosed unilateral hydronephrosis. *J Pediatr Urol.* 2011 Apr; 7(2):105-12.

ANEXO A

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

	Universidade Federal de Minas Gerais <i>Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP</i>
---	--

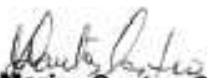
Parecer nº. ETIC 109/07

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.


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