

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Saúde da Criança e do Adolescente

**Curso Clínico de 822 Crianças com
diagnóstico pré-natal de
nefrouropatias: desenvolvimento de
um modelo de predição clínica de
doença renal crônica**

ISABEL LUÍZA GOMES QUIRINO

**BELO HORIZONTE
2012**

ISABEL LUÍZA GOMES QUIRINO

Curso clínico de 822 crianças com diagnóstico pré-natal de nefrouropatias: desenvolvimento de um modelo de predição clínica de doença renal crônica

Tes apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Araújo de Oliveira

Co-Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Simões e Silva

**Belo Horizonte
2012**

Q482 Quirino, Isabel Luíza Gomes.
Curso clínico de 822 crianças com diagnóstico pré-natal de nefrouropatias [manuscrito]: desenvolvimento de um modelo de predição clínica de doença renal crônica. / Isabel Luíza Gomes Quirino. -- Belo Horizonte: 2012.
94f.: il.
Orientador: Eduardo Araújo de Oliveira.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Anormalidades Congênitas. 2. Infecções Urinárias. 3. Hidronefrose. 4. Falência Renal Crônica. 5. Fatores de Risco. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Oliveira, Eduardo Araújo de. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: WJ 300

Aos pacientes, razão principal da minha vida profissional e acadêmica.

Agradecimentos

A Deus, pela minha saúde e de meus familiares.

Ao Professor Eduardo Araújo de Oliveira, exemplo de inteligência e capacidade intelectual, pelos ensinamentos, dedicação e confiança.

À Professora Ana Cristina Simões e Silva, por seu exemplo de profissionalismo e dedicação, pela postura acolhedora, pelo apoio e incentivo incondicionais.

Aos meus queridos pais, fonte de amor e confiança, a quem devo minha formação pessoal e profissional.

Aos meus demais familiares e amigos, por compreenderem meus momentos de ausência.

À minha filha, Fernanda, por ter tornado minha vida muito mais doce e feliz após a sua chegada.

Ao meu querido marido, Sidelmo, pelo amor, apoio, companheirismo, dedicação e incentivo, não somente na pós-graduação, mas desde o início da minha formação acadêmica e profissional.

“Medicina é a arte da incerteza
e a ciência da probabilidade.”

William Osler

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - 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

Coordenadora: Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – 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

Representante discente: Maria de Lourdes Melo Baeta

RESUMO

Introdução e Objetivos: A detecção, durante o período pré-natal, de anomalias congênitas dos rins e das vias urinárias permitiu o acompanhamento precoce dessas condições. O objetivo desse estudo é avaliar o curso clínico de uma coorte de pacientes com nefrouropatias detectadas durante o período pré-natal e desenvolver um modelo preditivo de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica.

Pacientes e Métodos: Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, com 822 pacientes portadores de anomalias congênitas dos rins e das vias urinárias (CAKUT) incluídos na análise. Os pacientes foram sistematicamente acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG por um tempo mediano de 43 meses. As variáveis incluídas na análise foram: sexo, lateralidade, achados no ultrassom fetal (hidronefrose isolada vs. associada), presença/ausência de uropatias e creatina sérica. Os eventos de interesse foram ocorrência de doença renal crônica (DRC), infecção do trato urinário (ITU), intervenções cirúrgicas, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e óbito. Análise de sobrevida foi utilizada para avaliar o tempo até a ocorrência dos eventos de interesse. Foi desenvolvido, também, um modelo preditivo para o desenvolvimento da DRC. Para isso, foi utilizado o modelo de taxas de falhas proporcionais de Cox e a estatística C. Finalmente, foi desenvolvido um escore de risco prognóstico, utilizando cada variável relacionada à DRC.

Resultados: ITU ocorreu em 245 (29,8%) crianças, com risco aumentado no sexo feminino [*hazard ratio*=1,30; intervalo de confiança (IC)=1,02 – 1,70; P=0,05]. HAS ocorreu em 22 pacientes (2,7%). Doze pacientes (1,5%) faleceram durante o período de seguimento. Quarenta e nove pacientes (6%) desenvolveram DRC. O risco de DRC foi maior em pacientes com hidronefrose associada (*hazard ratio*=5,2; IC=2,90 – 9,30). O modelo de predição da DRC mais acurado incluiu: hidronefrose bilateral, oligohidrânio, creatinina sérica e diagnóstico pós-natal de hipodisplasia e uropatia obstrutiva. Pela análise de sobrevida foi estimado que, em 10 anos, a probabilidade de sobrevida renal foi de 98%, 86% e 52% para os pacientes com baixo, médio e alto risco, respectivamente.

Conclusões: O curso clínico dos pacientes com CAKUT é heterogêneo. O modelo preditivo de DRC pode contribuir para a identificação precoce de um subgrupo de pacientes portadores de nefrouropatias detectadas durante o pré-natal que apresentam alto risco de desenvolverem DRC.

Palavras-chave: CAKUT, hidronefrose fetal, doença renal crônica, fatores de risco, infecções urinárias, hipertensão.

ABSTRACT

Introduction and Purpose: The prenatal detection of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) has permitted early management of these conditions. This study aims to analyse the clinical course of a large cohort of patients with prenatally detected nephrouropathies. In addition, a risk score that might predict the chance of CKD was also proposed.

Patients and Methods: In this retrospective cohort study, 822 patients were prenatally diagnosed with CAKUT and were systematically followed up at a tertiary Renal Unit for a median time of 43 months. Variables included in the analysis: gender, laterality, fetal US findings (isolated vs. associated hydronephrosis), and presence/absence of nephrouropathies. Events of interest: urinary tract infection (UTI), surgical interventions, hypertension, chronic kidney disease (CKD), and death. Survival analyses were performed to evaluate time until occurrence of the events of interest. Predictive model was developed using Cox proportional hazards model and evaluated using C statistics. A prognostic weighting was derived for each variable and a total prognostic risk score was calculated by the sum of these weightings.

Results: UTI occurred in 245 (29.8%) children, with higher risk in females [hazard ratio (HR) = 1.3, confidence interval (CI) 95%, 1.02 – 1.7, P = 0.047]. Twenty-two patients (2.7%) had hypertension. Twelve patients (1.5%) died during follow-up. Forty-nine (6%) patients developed CKD. The risk of CKD was greater in patients with associated hydronephrosis (HR = 5.2, CI95%, 2.9 – 9.3, P < 0.001). The most accurate model included bilateral hydronephrosis, oligohydramnios, baseline serum creatinine, and postnatal diagnosis as hypodysplasia and obstructive uropathy in the development cohort. By survival analysis it was estimated that at 10 years of age, the probability of renal survival was about 98%, 86% and 52% for those patients assigned to low-risk, medium and high-risk groups, respectively.

Conclusions: The clinical course of prenatally detected CAKUT was heterogeneous. The predictive risk model of CKD may contribute to early identification of a subgroup of CAKUT patients at high risk for the development of CKD.

Key words: CAKUT, fetal hydronephrosis, chronic kidney disease, risk factors, urinary tract infection, hypertension

SUMÁRIO

RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE FIGURAS	14
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	15
I – INTRODUÇÃO	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
II. REVISÃO DA LITERATURA	20
RESUMO	21
ABSTRACT	21
Introdução	22
Método.....	23
Definições.....	23
Hidronefrose Fetal	23
Doença Renal Crônica	25
Causas da drc.....	26
CAKUT e DRC	27
Fatores de risco ao desenvolvimento ou à progressão da DRC	31
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
REFERÊNCIAS	39
III - OBJETIVOS.....	46
III.1 - Objetivo Geral	46
III.2 - Objetivos Específicos	46
IV – PACIENTES E MÉTODOS	47

IV.1 - Amostra	47
IV.1.1 - Critérios de Inclusão	47
IV.1.2- Critérios de Exclusão	47
IV.2 - Delineamento	49
IV.2 - Delineamento	49
IV.2.1. Definições	49
Hidronefrose	49
Hidronefrose Idiopática	49
Hidronefrose Isolada	49
Hidronefrose Associada	49
Oligohidrâmnio	49
Classificação da Hidronefrose	50
Uropatia Significativa	50
Classificação das Anomalias do Trato Urinário	50
Pressão Arterial Sistêmica	50
Doença Renal Crônica	50
Obstrução de junção ureteropélvica	51
Obstrução de junção ureteropélvica cirúrgica	51
IV.2.2. Desfechos clínicos de interesse	51
IV.2.3. Variáveis explicativas	51
IV.3 - PROTOCOLO CLÍNICO	51
IV.3.1. Investigação dos fetos e recém-nascidos com alterações nefrourológicas pré-natais.	52
Ultrassonografia fetal	52
- Morfologia fetal geral: O estudo segmentar do feto foi realizado, considerando-se:	52
- Morfologia do trato urinário:	52
Investigação no período pós-natal	54
Exame físico	54
Investigação por imagens pós-natais	55
Ultrassonografia pós-natal	55
<i>Uretrocistografia miccional</i>	56
<i>Cintilografia renal</i>	57
<i>Urografia excretora</i>	58
Exames laboratoriais	58
Urina rotina e urocultura	58
Dosagem sérica de ureia e creatinina:	59
IV.6 - METODOLOGIA DA REVISÃO DA LITERATURA	59
IV.7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA	59
IV.8 – ASPECTOS ÉTICOS	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
34. V. RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
Original article	71
ABSTRACT	72
Introduction	73
Patients and Methods	73
Results	76
Baseline findings	76
Univariate survival analysis	76
Multivariate analysis	76
Discussion	78

REFERENCES.....	81
VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
VII. PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURA.....	91
Anexo 1	92
Anexo 2	93
Anexo 3	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: National Kidney Foundation's Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) stages of chronic kidney disease.	25
Tabela 2- Ritmo de Filtração Glomerular (RFG), por faixa etária, em ml/min/1,73m ²).	26
Tabela 3: Distribuição da frequência das CAKUTs nas crianças e adolescentes portadores de DRC (1980-2012).	29
Table 1: Baseline findings of 822 infants with prenatally detected nephrouropathies, and 49 children who developed chronic kidney disease.	83
Table 2 – Factors associated with CKD after adjustment by Cox regression model (n = 822).	84
Table 3 – Risk of CKD for three categories.	84

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Classificação da hidronefrose de acordo com a SFU.....	24
FIGURA 2: Fluxograma referente aos pacientes acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.....	48
FIGURA 3 - Corte transversal esquemático mostrando ambas as unidades renais do feto. A linha D indica o local da mensuração do diâmetro ântero-posterior da pelve renal.	53
FIGURA 4 - Algoritmo para avaliação do trato urinário do neonato com hidronefrose fetal.	55
FIGURA 5 - Dimensões da pelve e das unidades renais mensuradas pela ultrassonografia.	56
FIGURA 6 - Curvas representativas dos três grupos de acordo com a excreção do DTPA.....	58
FIGURE 1 - Receiver Operating Characteristic Curve Risk Score of CKD according to follow- up time. (a) 5 years follow-up; (b) 10 years follow-up; (c) 15 years follow-up.....	85
FIGURE 2 - Kaplan-Meier Survival plot for CKD Risk groups.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAKUT: acrônimo em inglês para anomalias congênitas dos rins e do trato urinários (*Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract*)

CEMEFE: Centro de Medicina Fetal

CKD: acrônimo em inglês para doença renal crônica (*chronic kidney disease*)

COEP-UFMG: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

DAP: diâmetro ântero-posterior da pelve

DRC: doença renal crônica

DMSA: ácido dimercaptossuccínico, Cintilografia Renal Estática que utiliza o ^{99m}Tc -ácido dimercaptossuccínico

DTPA: Cintilografia Renal Dinâmica que utiliza o ^{99m}Tc -ácido dietilenotriaminopentaacético

DRC: Doença Renal Crônica

HC: Hospital das Clínicas

IC: Intervalo de Confiança

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

ITU: Infecção do Trato Urinário

RFG: ritmo de filtração glomerular

SPSS: acrônimo em inglês para o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

UNP: Unidade de Nefrologia Pediátrica

US: ultrassonografia

I – INTRODUÇÃO

Com o advento do *screening* ultrassonográfico fetal, a detecção de anomalias congênitas dos rins e do trato urinário *in utero* permitiu o diagnóstico e o manejo precoce dessas condições¹. As anomalias congênitas dos rins e do trato urinário compreendem um conjunto de malformações que podem ocorrer nos rins, como por exemplo, hipoplasia e displasia, no sistema coletor, como por exemplo, hidronefrose e megaureter, na bexiga, como por exemplo, ureterocele e refluxo vesicoureteral, ou na uretra, como por exemplo, válvula de uretra posterior². A hidronefrose fetal, que compreende dilatação do sistema coletor renal, incluindo pelve e cálices renais, é secundária a alterações anatômicas ou funcionais, afeta 1 a 5% de todas as gestações e corresponde a uma das malformações mais comumente diagnosticadas³⁻⁵.

Nos últimos anos, houve um crescente avanço na compreensão da fisiopatologia, das bases genéticas e da história natural das anomalias congênitas dos rins e do trato urinário (CAKUT, *congenital anomalies of kidney and urinary tract*)^{2, 6-13}. Entretanto, há ainda várias controvérsias a respeito do significado clínico da detecção pré-natal dessas condições. Um dos principais dilemas em relação às CAKUT é identificar as anomalias que predispõem ao desenvolvimento de complicações, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a infecção do trato urinário (ITU) e a doença renal crônica (DRC)¹⁴. Apesar de tema reconhecidamente relevante, há ainda lacunas relacionadas aos fatores de risco para o desenvolvimento da DRC em crianças com nefrouropatias detectadas durante o período pré-natal¹⁵. Dessa forma, o desenvolvimento de um modelo preditivo de fatores de risco para o desenvolvimento da DRC é de extrema importância para evitar essa complicação que apresenta elevada morbidade¹⁶. Nesse contexto, insere-se o presente trabalho.

Esse trabalho começou a ser delineado com o intuito de verificar o curso clínico dos pacientes com nefrouropatias detectadas durante o período pré-natal. Diante dessa primeira proposta de trabalho, surgiu a ideia de desenvolver um modelo preditivo de complicações (ITU, HAS, DRC, óbito) baseado nos possíveis fatores de risco individuais. Inicialmente, pensou-se em desenvolver um modelo para cada desfecho: ITU, HAS, DRC e óbito. Posteriormente, decidimos desenvolver

primeiramente um modelo com o desfecho DRC e, após validação desses achados, poderíamos desenvolver os demais modelos.

O atual protocolo de investigação dos pacientes da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG com nefrouropatias detectadas através da ultrassonografia pré-natal consiste na realização de ultrassonografia pós-natal em todos os pacientes após a primeira semana de vida, além do acompanhamento clínico (avaliação de crescimento e pressão arterial) e laboratorial (nível sérico de creatinina, urina rotina, gram de gota e urocultura) a cada 6 meses. A indicação da uretrocistografia miccional e as cintilografias renais são realizadas em casos específicos, de acordo com os achados iniciais. O protocolo de investigação desses pacientes será aprofundado na sessão de metodologia do presente trabalho.

O presente estudo se insere na linha de pesquisa “Distúrbios dos Rins e do Trato Urinário”. Especificamente, esta pesquisa tem como meta avaliar o curso clínico dos pacientes com nefrouropatias detectadas durante o período pré-natal de 1989 a 2009 atendidos na Unidade de Nefrologia Pediátrica (UNP) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e avaliar possíveis fatores de risco independentes ao desenvolvimento da DRC. Para isso, foi desenvolvido um modelo preditivo do desfecho estudado. Com esses objetivos, foi desenvolvido um banco de dados específico no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) e foram registrados, a partir dos prontuários médicos, os dados clínicos e laboratoriais relevantes e os parâmetros detectados nos exames de imagem realizados à admissão e ao final do estudo de todos os pacientes. Deve-se ressaltar que a Unidade de Nefrologia Pediátrica da UFMG possui um prontuário próprio chamado GRIM e que os profissionais que o manuseiam são frequentemente incentivados a preencherem corretamente todos os campos desses prontuários, o que minimiza as perdas de informações inerentes a um estudo retrospectivo.

A principal contribuição desse estudo é fornecer subsídios para uma abordagem adequada dos pacientes portadores de nefrouropatias, no intuito de, por um lado, retardar o desenvolvimento de DRC nos pacientes de alto risco e, por outro lado, evitar procedimentos invasivos e de alto custo para pacientes com baixo risco prognóstico. Além disso, a relevância desse estudo está associada à alta prevalência de alterações nefrológicas detectadas durante o período pré-natal e à alta morbimortalidade dos pacientes pediátricos portadores de DRC.

A presente tese foi organizada sob a forma de artigos científicos, formato preferencial, de acordo com o parágrafo único do Art. 1º da Resolução 03/2010, que regulamenta o formato das teses e dissertações do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O primeiro artigo consiste em uma revisão da literatura, na qual são discutidos os principais aspectos, achados recentes e controvérsias sobre o a abordagem das nefrouropatias detectadas durante o período pré-natal. No segundo artigo, foi avaliado o curso clínico de crianças com nefrouropatias detectadas durante o período pré-natal. Finalmente, o terceiro artigo teve como objetivo a identificação de fatores preditivos para doença renal crônica em crianças com nefrouropatias detectadas durante o período pré-natal. 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).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carr, MC & Kim, SS: Prenatal management of urogenital disorders. *Urol Clin North Am*, 37: 149-58, 2010
2. Song, R & Yosypiv, IV: Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*, 26: 353-64, 2010.
3. Blyth, B, Snyder, HM & Duckett, JW: Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis. *J Urol*, 149: 693-8, 1993.
4. Lee, RS, Cendron, M, Kinnamon, DD & Nguyen, HT: Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*, 118: 586-93, 2006.
5. Livera, LN, Brookfield, DS, Egginton, JA & Hawnaur, JM: Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *BMJ*, 298: 1421-3., 1989.
6. Coelho, GM, Bouzada, MC, Pereira, AK, Figueiredo, BF, Leite, MR, Oliveira, DS & Oliveira, EA: Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*, 22: 1727-34, 2007.
7. Grazioli, S, Parvex, P, Merlini, L, Combescure, C & Girardin, E: Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 25: 1687-92, 2010.
8. Mallik, M & Watson, AR: Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatr Nephrol*, 23: 897-904, 2008.
9. Nakayama, M, Nozu, K, Goto, Y, Kamei, K, Ito, S, Sato, H, Emi, M, Nakanishi, K, Tsuchiya, S & Iijima, K: HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*, 25: 1073-9, 2010.
10. Penido Silva, JM, Oliveira, EA, Diniz, JS, Bouzada, MC, Vergara, RM & Souza, BC: Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 21: 86-91, 2006.
11. Rabelo, EA, Oliveira, EA, Diniz, JS, Silva, JM, Filgueiras, MT, Pezzuti, IL & Tatsuo, ES: Natural history of multicystic kidney conservatively managed: a prospective study. *Pediatr Nephrol*, 19: 1102-7, 2004.
12. Rumballe, B, Georgas, K, Wilkinson, L & Little, M: Molecular anatomy of the kidney: what have we learned from gene expression and functional genomics? *Pediatr Nephrol*, 25: 1005-16, 2010.
13. Sidhu, G, Beyene, J & Rosenblum, ND: Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*, 21: 218-24, 2006.
14. 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.
15. Thomas, D. F.: Prenatal diagnosis: what do we know of long-term outcomes? *J Pediatr Urol*, 6: 204, 2010
16. Sanna-Cherchi, S., Ravani, P., Corbani, V. et al.: Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*, 76: 528, 2009

II. REVISÃO DA LITERATURA

Anomalias congênitas dos rins e do trato urinário e doença renal crônica: uma atualização

Autores: Isabel Luiza Gomes Quirino¹, Ana Cristina Simões e Silva^{1,2}, Eduardo Araújo Oliveira^{1,2}

¹Unidade de Nefrologia Pediátrica, Hospital das Clínicas, UFMG

²Pesquisador 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 na avaliação pré-natal têm permitido o aprimoramento da detecção e o manejo das anomalias congênitas dos rins e do trato urinário (CAKUT, *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*). A ultrassonografia pré-natal permite o reconhecimento de anormalidades urológicas que somente seriam identificadas tardiamente, após o aparecimento de sintomas ou complicações, principalmente a doença renal crônica (DRC), complicação muitas vezes evitável ou adiável se o manejo dessas anormalidades for precoce.

O presente estudo consiste de uma revisão da literatura atual sobre os principais conceitos relacionados às CAKUT e à DRC. O objetivo principal deste estudo foi mostrar os diversos estudos relacionados às doenças renais primárias responsáveis pela perda da função renal na faixa etária pediátrica, além de revisar os principais fatores relacionados ao desenvolvimento e progressão da DRC.

Palavras-chave: anomalias congênitas dos rins e do trato urinário, hidronefrose fetal, uropatias, doença renal crônica, fatores de risco, diagnóstico pré-natal, ultrassonografia renal.

ABSTRACT

Recent advances in prenatal diagnosis resulted in an improvement of detection and management of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). Prenatal ultrasonography allows identifying urological abnormalities that otherwise would not be seen until later in life, when complications might occur, mainly chronic kidney disease (CKD). Frequently, this complication can be either avoided or postponed if the management of the CAKUT is timely. The present study consists on a review of the current literature regarding the mainly concepts related to CAKUT and CKD. The aim of this study was to show the several studies related to primary kidney diseases responsible for impairment of kidney function in childhood, and review the main risk factors related to CKD.

Key words: congenital anomalies of the kidney and urinary tract, fetal hydronephrosis, uropathies, chronic kidney disease, risk factors, prenatal diagnosis, renal ultrasonography.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o estudo da anatomia fetal pela ultra-sonografia obstétrica tornou-se uma avaliação de rotina durante o período pré-natal¹. Através da ultra-sonografia (US), uma em cada 100 gestações avaliadas apresenta alguma anomalia estrutural. Aproximadamente 20% das anomalias estruturais são relacionadas ao trato urinário². As anomalias congênitas dos rins e do trato urinário (CAKUT, *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*) são detectadas em aproximadamente 1% dos neonatos^{3,4}.

A importância do diagnóstico precoce das malformações do trato urinário se dá devido a vários motivos. Primeiramente, durante o período neonatal, essas anomalias geralmente são assintomáticas, fato esse que poderia atrasar o diagnóstico se não forem identificadas pela ecografia fetal³⁻⁹. Além disso, as uropatias são responsáveis por 30 a 50% dos casos de doença renal crônica (DRC) em crianças e adolescentes¹⁰⁻¹⁵. Acrescenta-se, ainda, que, as uropatias são possivelmente as únicas etiologias de DRC em que o tratamento precoce pode retardar ou mesmo prevenir a perda da função renal, evitando episódios infecciosos e uma sobrecarga de pressão sobre o parênquima renal¹⁶⁻¹⁷.

Apesar da alta prevalência, há pouco consenso sobre o manejo ideal dos pacientes portadores de CAKUT, especialmente quando se trata de hidronefrose fetal (HF) isolada, alteração urinária mais comumente detectada durante o período pré-natal¹⁸. O protocolo pós-natal de HF acentuada é bem estabelecido, usualmente com a avaliação do trato urinário por ultrassonografia (US), uretrocistografia miccional (UCM) e cintilografia renal¹⁹. Entretanto, o acompanhamento de crianças com dilatação leve ou moderada é controverso²⁰⁻²². 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 prolongado.

O objetivo da investigação desses pacientes é evitar complicações, como hipertensão arterial sistêmica, infecção do trato urinário e doença renal crônica²³. Entretanto, não há conformidade nas condutas adotadas no período pós-natal. Enquanto alguns autores preconizam uma investigação minuciosa²⁴⁻²⁶, outros adotam uma conduta menos invasiva²⁷⁻²⁸. Os nefrologistas e urologistas 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. Além disso, os critérios utilizados na literatura para classificar HF significativa são heterogêneos²⁹⁻³². O presente trabalho tem como objetivo rever os principais conceitos relacionados às CAKUT e à DRC e mostrar os diversos estudos relacionados às doenças renais primárias responsáveis pela perda da função renal na faixa etária pediátrica.

MÉTODOS

Foi realizada pesquisa bibliográfica na Biblioteca Regional de Medicina - BIREME e na PUBMED com os seguintes descritores: congenital anomalies of kidney and urinary tract, fetal hydronephrosis, urinary tract anomalies, uropathies, prenatal diagnosis, chronic kidney disease. Selecionaram-se artigos publicados a partir de 1980. Foram classificados também estudos que constaram como artigos relacionados àqueles da pesquisa supracitada.

DEFINIÇÕES

Hidronefrose Fetal

A hidronefrose fetal (HF), anomalia renal mais comumente diagnosticada durante o período pré-natal, pode ser definida pela dilatação do sistema coletor renal, incluindo pelve e cálices renais, secundária às alterações anatômicas ou funcionais. A HF pode ser identificada a partir do início do segundo trimestre de gestação³³ e seu grau de dilatação é calculado pela medida do diâmetro ântero-posterior (DAP) da pelve renal no plano transversal do rim. 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 da 20 semanas de gestação, mais de 8 mm entre 20 e 30 semanas e mais de 10 mm acima de 30 semanas de gestação³⁴. Frequentemente, admite-se como normal um DAP < 5 mm³⁵.

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. A

maioria dos autores concorda que um DAP maior que 10-15 mm é altamente preditivo de doença significativa do trato urinário³⁴⁻³⁵.

A gravidade da dilatação da pelve renal também pode ser classificada através de aspectos ecográficos de acordo com o esquema proposto pela *Society of Fetal Urology* (SFU) em 1993³⁶, ilustrado na figura 1. A dilatação leve do sistema coletor renal ou pieloectasia corresponde aos graus I e II.

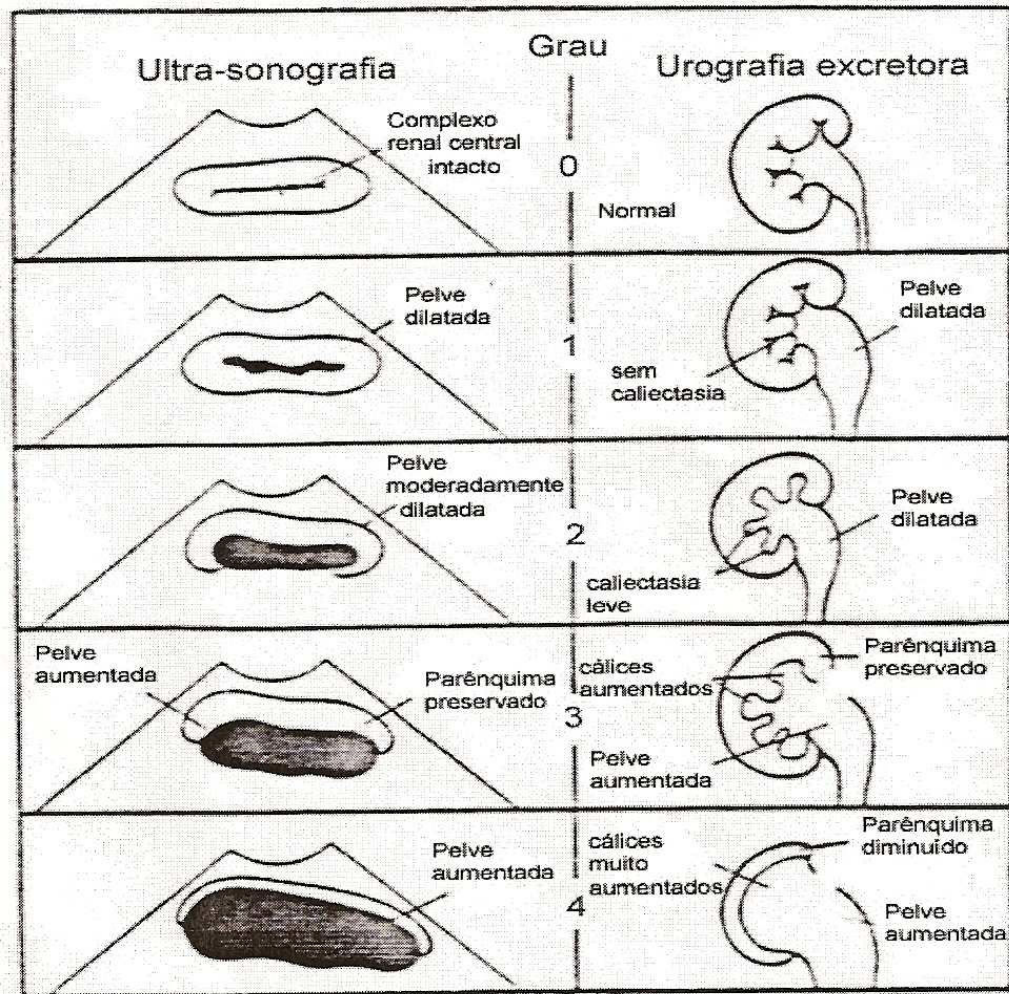


FIGURA 1 - Classificação da hidronefrose de acordo com a SFU.

Grau 0: sem dilatação;

Grau I: somente a pelve renal é visibilizada;

Grau II: visibilizada pelve renal e alguns cálices;

Grau III: hidronefrose com quase todos os cálices visibilizados;

Grau IV: hidronefrose com quase todos os cálices visibilizados, acompanhada de atrofia do parênquima renal.

Doença Renal Crônica

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica decorrente da lesão renal progressiva e irreversível das funções glomerulares, tubulares e endócrinas dos rins. Após inúmeras definições da perda da função renal, o *National Kidney Foundation's Disease Outcome Initiative* (NKF/DOQI) padronizou e classificou os estágios da disfunção renal, de acordo com a queda do ritmo de filtração glomerular (RFG)³⁷ (tabela 1).

Atualmente, a DRC é definida pela presença de lesão renal por período superior a três meses, caracterizada por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem alterações do RFG ou por um RFG menor que 60ml/min/1,73m² que persista por mais de três meses, independentemente da presença de lesão renal. A DRC pode ser classificada em 5 estágios, de acordo com a intensidade da redução da função renal, correspondendo o estágio 5 à DRC terminal.

Tabela 1: National Kidney Foundation's Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) stages of chronic kidney disease.

Estágio	Descrição	RFG (ml/min/1,73m ²)
1	Lesão renal com RFG* normal ou aumentado	>90
2	Lesão renal com leve diminuição do RFG	60 – 89
3	Diminuição moderada do RFG	30 - 59
4	Diminuição grave do RFG	15 - 29
5	Doença renal crônica terminal	< 15

RFG, ritmo de filtração glomerular

O termo lesão renal é definido como anormalidade funcional ou estrutural do rim, sendo diagnosticado através de alterações na composição do sangue ou da urina ou em exames de imagem. Ou seja, a DRC foi definida como a presença de lesão renal, independentemente de ocorrer redução do RFG. Essa definição se justifica pelo fato do RFG poder ser mantido em níveis normais, ou até mesmo apresentar-se aumentado, apesar da presença de lesão renal significativa.

A classificação do K/DOQI não se aplica a crianças menores de 2 anos de idade porque os valores do ritmo de filtração glomerular variam nos dois primeiros anos de vida de acordo com a faixa etária, conforme mostrado na tabela 2.

Tabela 2- Ritmo de Filtração Glomerular (RFG), por faixa etária, em ml/min/1,73m².

Idade	RFG (mL/min/1,73m²)	Amplitude	Creatinina plasmática (mg/dL)
Nascimento	39	17 -60	1,1
3 meses	58	30-86	0,4
6 meses	77	39-114	0,45
12 meses	103	49-157	0,5
2 a 12 anos	127	89-191	0,5-0,7
Adulto feminino	119	89-191	0,85
Adulto masculino	127	89-191	0,95

CAUSAS DA DRC

A DRC apresenta etiologia diversificada, sendo as malformações congênitas dos rins e trato urinário; incluindo as hipoplasias/displasias renais, as nefropatias obstrutivas congênitas, a nefropatia do refluxo, a bexiga neurogênica, as displasias multicísticas dos rins e a Síndrome de prunne belly, as causas mais comuns de DRC em crianças³⁸.

Outras causas de DRC na infância incluem a glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), a síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e as nefropatias hereditárias, como a doença de Alport³⁹.

Apesar da DRC secundária a diabetes ocorrer geralmente na fase adulta, as lesões estruturais começam na infância. Um fator que tem colaborado para o aumento da diabetes tipo 2 na infância é o aumento da obesidade infantil⁴⁰.

Em um relatório recente do NAPRTCS (estudo colaborativo norte-americano de transplantes renais pediátricos), as principais causas de DRC relacionadas foram as uropatias obstrutivas, com 20,7%, seguidas das hipodisplasias renais, com 17,3%, e a nefropatia do refluxo, com 8,4%. As glomerulopatias foram responsáveis por 13,5% dos casos⁴¹ (tabela 3). Já outro estudo publicado em 2010 com pacientes

belgas menores de 20 anos portadores de DRC e com taxa de filtração glomerular menor do que 60ml/min/73m² constatou que 59% das causas de DRC foram as anomalias congênitas dos rins e trato urinário(CAKUT)⁴².

A distribuição das causas varia de acordo com a faixa etária e com as diversas etnias. As anomalias congênitas dos rins e do trato urinário e as nefropatias hereditárias predominam nos pacientes mais jovens. Já as glomerulopatias são as principais causas de DRC nas crianças maiores de 12 anos de idade. A glomeruloesclerose focal e segmentar foi três vezes mais comum em negros do que em brancos⁴¹. Em países desenvolvidos, tem-se reduzido os casos de glomerulonefrites agudas em virtude das melhores condições de saneamento básico e da menor exposição da população a antígenos nefritogênicos⁴¹.

CAKUT E DRC

O espectro clínico das CAKUT inclui uma variedade de malformações do trato urinário. O conhecimento da progressão dos diferentes fenótipos associados ao complexo CAKUT e a predição de complicações em longo prazo, como a DRC, é essencial para o manejo adequado desses pacientes, uma vez que as nefrouropatias congênitas são as principais causas de DRC na faixa etária pediátrica, englobando aproximadamente 50% dos casos⁴³⁻⁴⁴. Além disso, esse conhecimento facilita uma adequada transição dos cuidados nefrológicos e urológicos pediátricos para aqueles destinados aos pacientes adultos⁴⁵⁻⁴⁶.

É importante ressaltar que as causas de DRC na faixa etária pediátrica diferem daquelas relacionadas à idade adulta. Diferentemente dos adultos, nos quais a hipertensão arterial sistêmica e o *diabetes mellitus* são as etiologias mais frequentes, as causas congênitas são responsáveis por grande percentagem dos casos de DRC na infância. Já desordens genéticas recessivas são frequentes em países em que a consanguinidade é comum e causas infecciosas, como a hepatite C e a nefropatia da síndrome da imunodeficiência adquirida, podem predominar em países em desenvolvimento. A tabela 3 mostra os diversos estudos relacionados às doenças renais primárias responsáveis pela perda da função renal na faixa etária pediátrica. A doença renal primária foi dividida em 5 grupos, de acordo com a frequência com que aparece nos diversos estudos: uropatias, glomerulopatias,

displasia/hipoplasia renal, nefropatia hereditária e outras. No grupo da displasia/hipoplasia renal foram incluídos apenas os casos primários. Salienta-se que os estudos não são homogêneos, o que dificulta a comparação dos mesmos, uma vez que as classificações adotadas pelos autores são variadas e o limite superior das idades também não é o mesmo.

Tabela 3: Distribuição da frequência das CAKUT nas crianças e adolescentes portadores de DRC (1980-2012).

Autor	N	Uropatias (%)	Glomerulopatias (%)	Displasia/ Hipoplasia (%)	Nefropatia Hereditária (%)	Outras (%)
Helin <i>et al</i> (1980) ⁴⁷	77	23 (29,8)	21 (27,2)	9 (11,7)	19 (24,6)	5 (6,5)
Zilleruelo <i>et al</i> (1980) ⁴⁸	81	34 (41,9)	22 (27,1)	12 (14,8)	2 (2,5)	11 (13,5)
Arbus <i>et al</i> (1980) ⁴⁹	90	24 (26,6)	43 (47,7)	-	11 (12,2)	12 (13,3)
Pistor <i>et al</i> (1985) ⁵⁰	624	224 (35,9)	123 (19,7)	58 (9,3)	45 (7,2)	174 (27,9)
Brunner <i>et al</i> (1988) ⁵¹	2372	574 (24,1)	612 (25,8)	320 (13,5)	370 (15,6)	496 (20,9)
Garcia <i>et al</i> (1992) ⁵²	180	57 (31,6)	65 (36,1)	-	12 (6,6)	46 (25,5)
Diniz <i>et al</i> (1993) ⁵³	172	53 (30,8)	76 (44,2)	5 (2,9)	5 (2,9)	33 (19,1)
Deleau (1994) ⁵⁴	127	55 (43,3)	29 (22,9)	13 (10,2)	21 (16,5)	9 (7,1)
Avner (1995) ⁵⁵	901	187 (20,75)	191 (21,19)	149 (16,5)	82 (9,1)	292 (32,4)
Lagomarsimo (1999) ⁵⁶	227	79 (34,8)	37 (16,3)	38 (16,7)	25 (11)	48 (21,1)
Esbjorner <i>et al</i> (1997) ⁵⁷	111	27 (23)	23 (19,4)	21 (17,8)	25 (21,2)	15 (13,5)
Warady (1997) ⁵⁸	3673	1010 (27,4)	891 (24,2)	603 (16,4)	298 (8,1)	871 (23,7)
Fivush (1998) ⁵⁹	1725	631 (36,6)	177 (10,3)	404 (23,4)	100 (5,8)	413 (23,9)
El-Reshaid (1999) ⁶⁰	50	15 (30)	22 (44)	-	3 (6)	10 (20)
ITALKID (2000) ⁶¹	1197	566 (47,28)	37 (3)	167 (13,9)	199 (16,62)	228 (19,04)
USRDS (2011) ⁶²	5431	743 (13,8)	1959 (36)	481 (8,8)	442 (8,1)	1806 (33,2)
NAPRTCS (2011) ⁴¹	7039	2193 (20,7)	957 (13,5)	1125 (17,3)	449 (8,4)	1681 (26,2)
ERA –EDTA (2012) ⁶³	3184	665 (20,8)	735 (23)	350 (10,99)	315 (9,8)	119 (35,4)
Total	26897	3424 (34,2)	6091 (22,7)	3814 (14,17)	2484 (9,2)	7291 (27,1)

Pode-se observar que as uropatias e as glomerulopatias são responsáveis pela maioria dos casos de DRC em crianças e adolescentes. Dentre os casos de uropatias, o refluxo vesicoureteral e as uropatias obstrutivas representam a maioria dos casos. Já a GESF representa a maioria dos casos de glomerulopatias. Portanto, apesar das possíveis falhas na compilação de estudos heterogêneos, há certa consistência nos resultados nos quais predominam as uropatias e glomerulopatias entre as principais causas de DRC na faixa etária pediátrica. Salienta-se, pois, que as uropatias diagnosticadas durante o período pré-natal e devidamente acompanhadas têm um papel importante na prevenção da evolução para a DRC em crianças e adolescentes.

FATORES DE RISCO AO DESENVOLVIMENTO OU À PROGRESSÃO DA DRC

Diante da alta morbimortalidade relacionada à DRC, qualquer intervenção que possa impedir o desenvolvimento ou a progressão da DRC torna-se extremamente importante.

Existem vários fatores de risco ou marcadores associados à progressão da DRC. Estes marcadores podem ser modificáveis ou não modificáveis. Dentre os não modificáveis, incluem-se os fatores genéticos, a raça, idade, o gênero e os fatores relacionados às condições do nascimento e à doença de base.

Há evidências clínicas de que a progressão da DRC é mais rápida entre os pacientes idosos, os de sexo masculino e os afro-descendentes⁶⁴.

Uma série de estudos epidemiológicos tem analisado a interação entre gênero e doenças renais crônicas. Berg e col. demonstraram que o declínio fisiológico da função renal durante o envelhecimento em mulheres saudáveis é significativamente mais lento do que em homens saudáveis⁶⁵.

Uma análise retrospectiva com 4166 crianças norte-americanas com estágio entre 2 a 4 da DRC de diferentes etiologias identificou uma associação entre progressão da DRC e sexo masculino⁶⁶.

Quando se aborda a progressão da doença renal em relação à doença de base, neste mesmo estudo, os pacientes com DRC resultante de doença ou lesão glomerular apresentaram um declínio acelerado da função renal em comparação aos pacientes com DRC resultante de uropatias⁶⁶.

Um estudo italiano publicado em 2011 indica que crianças com crescimento intra-uterino retardado (CIUR) têm um risco maior de espessamento da parede da aorta e proteinúria glomerular, que pode contribuir para doença cardiovascular e doença renal na vida adulta⁶⁷.

Necessita-se, pois, intervir nos fatores de progressão modificáveis. Dentre eles, a hipertensão arterial, a proteinúria, os distúrbios ácido-básicos, a anemia, os distúrbios metabólicos e os fatores dietéticos.

Hipertensão Arterial

Desde os anos 70, quando Mogensen e col. demonstraram que a terapia anti-hipertensiva retardava o declínio da TFG em pacientes com nefropatia diabética tipo 1, a hipertensão arterial tem sido identificada como um dos principais determinantes de progressão da doença renal crônica⁶⁸.

Dados do CKiD, um estudo de coorte observacional prospectivo de crianças com DRC de 43 centros de nefrologia pediátrica da América do Norte, indicam que a hipertensão arterial é altamente prevalente nestes pacientes. Trinta e sete por cento das crianças com DRC analisadas apresentavam pressão arterial sistólica ou diastólica elevadas, ou seja, acima do percentil 95, e trinta e nove por cento destas crianças não estavam em uso de anti-hipertensivos⁶⁹.

A hipertensão arterial sistêmica promove um dano na autoregulação arteriolar intrarenal causando uma hipertensão intraglomerular o que leva à proteinúria e à ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA)⁷⁰. Recentemente, novos componentes do SRAA foram descobertos, como o PRR, ECA2, Ang(1-7) e o receptor Mas⁷⁰.

Um estudo publicado em 2006 por Simões e Silva e col. demonstraram um aumento significativo no plasma de Ang-(1-7) e Ang II em crianças e adolescentes hipertensos com DRC estágio 3 em comparação com pacientes normotensos com mesmo estágio de disfunção renal. Porém uma elevação mais pronunciada nos níveis de Ang-(1-7) foi observada nos pacientes com DRC terminal⁷¹.

Diversos estudos publicados entre adultos e crianças portadores de DRC demonstraram que os pacientes com hipertensão arterial em comparação com pacientes normotensos apresentam um declínio mais rápido da função renal^{41,61,72}

Os resultados do estudo ESCAPE enfatizam a importância do controle da pressão arterial elevada. A hipertensão arterial é um fator de risco independente para DRC e seu adequado controle deve ser um alvo no tratamento para evitar a progressão da DRC pediátrica⁷³.

Proteinúria

Além da hipertensão arterial, a proteinúria também tem sido considerada fator importante na progressão da doença renal crônica. Portanto, a redução da proteinúria deve ser considerada como um alvo na terapia renoprotetora.

O aumento da proteína urinária provoca lesão de células tubulares levando à inflamação intersticial e fibrose⁷⁴. A proteinúria também provoca apoptose em células tubulares proximais, levando a uma atrofia extensa destas células principalmente nas doenças glomerulares crônicas⁷⁵.

Estudos clínicos, tanto em adultos quanto na população pediátrica, demonstraram que a proteinúria é considerada um fator de risco independente para o declínio da função renal^{61,76}.

Dados do estudo do CKiD demonstraram que o nível de proteinúria tende a ser maior quanto menor o ritmo de filtração glomerular, independentemente da causa da DRC. Outros fatores que foram associados à proteinúria foram raça e causa glomerular da DRC⁶⁹. Além disso, entre os pacientes com causas glomerulares da DRC, os que referiram ingestão de IECA ou BRA (bloqueador dos receptores de angiotensina) tenderam a ter níveis significativamente menores de proteinúria em comparação com aqueles que não fizeram uso destes medicamentos⁷⁷.

Em um estudo europeu multicêntrico prospectivo com pacientes pediátricos revelou que uma PA sistólica superior a 120mmHg, assim como uma proteinúria moderada de 50mg/kg/dia são fatores de risco para progressão da DRC, mesmo estando os pacientes em restrição protéica⁷⁸.

Anemia

Outro fator que colabora para a progressão da DRC é a anemia, que, de acordo com o K/DOQI, inicia-se no estágio 3 da DRC e é, em grande parte, devido a uma produção inadequada de eritropoetina. Outras causas potenciais para a ocorrência de anemia são: a deficiência nas reservas de ferro, síndromes inflamatórias, infecções, diminuição da sobrevivência das hemácias, inibição da eritropoiese por toxinas urêmicas, perdas sanguíneas e hiperparatireoidismo⁷⁹.

De acordo com a revisão anual do NAPRTCS, a prevalência da anemia entre as crianças com DRC em estágio 3 entre 1640 pacientes foi de 73%, sendo que os mais velhos e aqueles com menor ritmo de filtração glomerular apresentavam maior risco para anemia. Além disso, o uso de medicação anti-hipertensiva foi associado com risco aumentado para a ocorrência de anemia⁸⁰.

Estudos têm encontrado associação entre pacientes pediátricos portadores de DRC com anemia (hematócrito menor que 33%) a um aumento no risco de morbidade e

mortalidade, sendo que, quanto menor o ritmo de filtração glomerular, maior a chance de morbi-mortalidade^{66,81}

A anemia da DRC está associada com prejuízo da função neurocognitiva, com alterações cardíacas por hipertrofia ventricular esquerda e com limitações em desempenhar atividades físicas⁸².

Além disso, a correção da anemia com eritropoetina tem sido associada a uma variedade de efeitos benéficos em crianças, incluindo a melhora da qualidade de vida, do apetite, da capacidade em praticar atividades físicas e na pontuação Wechsler de inteligência⁸³. Estudos clínicos prospectivos têm demonstrado associação entre correção da anemia e redução da progressão da DRC⁸⁴⁻⁸⁶.

Idealmente a terapia para prevenção da anemia deveria ocorrer precocemente, antes de iniciar a terapia de substituição renal e ainda nos estágios iniciais da DRC, após a queda do nível ideal de hemoglobina.

Acidose metabólica

A acidose metabólica é uma complicação relativamente comum em pacientes com DRC, principalmente naqueles pacientes que se encontram no estágio 3 da doença, ou seja com ritmo de filtração glomerular abaixo de 60ml/min/1.73m²⁸⁷.

De acordo com as recomendações do KDOQI, pacientes maiores de 2 anos de idade devem manter níveis de bicarbonato iguais ou maiores que 22mEq/L. Já nos recém-nascidos e lactentes, os níveis ideais de bicarbonato são iguais ou maiores que 20mEq/L.

Na DRC grave, a acidose ocorre em decorrência da uremia, devido à diminuição da excreção renal de amônia e de outros ácidos e à diminuição da reabsorção do bicarbonato filtrado. Na DRC leve e moderada, pode aparecer em decorrência de uma tubulopatia⁸⁸.

As consequências deste estado de acidose no organismo são várias, desde alterações no metabolismo das proteínas por ativação do catabolismo dos cetoácidos, até um aumento da produção de corticosteróides e efeitos supressivos intensos no eixo do hormônio somatotrófico, acarretando um déficit no crescimento estatural em crianças e adolescentes, perda de massa óssea e muscular, balanço nitrogenado negativo e aceleração na progressão da DRC devido a anormalidades hormonais e celulares⁸⁹.

Em um estudo de coorte com 134 pacientes adultos com DRC estágio 4 com nível sérico de bicarbonato entre 16 a 20mmol/l tratados com suplementação de bicarbonato de sódio por um período de 2 anos, houve uma probabilidade significativamente menor destes pacientes de sofrerem rápida progressão para DRC terminal⁹⁰.

Fatores Nutricionais

Nutrição adequada é uma preocupação no controle das crianças com DRC, devido ao impacto nutricional que a ingestão pode ter no crescimento e desenvolvimento neurológico destas crianças e a associação entre o estado nutricional e o risco de mortalidade⁹¹.

Definir um estado nutricional adequado para estas crianças é complexo. Talvez a melhor definição seria a manutenção de um padrão normal de crescimento com uma composição corporal normal por consumo de quantidades e tipos adequados de alimentos⁹².

Manter um estado nutricional adequado para estas crianças requer uma avaliação de crescimento, composição corporal e de quantidade e qualidade adequada de alimentos. Medidas de comprimento, peso, perímetro cefálico e IMC são relativamente fáceis e baratas de obter e, provavelmente, representam os índices mais valiosos de nutrição em crianças com DRC. É importante ressaltar que estas crianças têm, dependendo de suas doenças de base, distúrbios ácido-básico, hidroeletrólíticos e hipoalbuminemia que comprometem seu estado nutricional⁹³.

Crianças com DRC geralmente têm uma ingestão nutricional inadequada. Estudos em crianças maiores de 5 anos com DRC demonstraram que estas crianças apresentavam massa corporal relativamente normal ou elevados níveis de gordura para a altura e déficits musculares proporcionais à gravidade da DRC. Em decorrência desta ingestão nutricional inadequada, ocorre nestas crianças uma restrição no crescimento linear mediada por inflamação sistêmica e/ ou distúrbios no hormônio do crescimento⁹⁴.

Anorexia é uma característica comum em lactentes com DRC e é a principal razão para o fracasso do crescimento nestes pacientes. A anorexia é causada por uma combinação de fatores que incluem alteração do paladar, refluxo gastro-esofágico, esvaziamento gástrico retardado e elevado níveis de citocinas, incluindo leptina IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral(TNF)- α ⁹⁵⁻⁹⁶.

Fatores relacionados ao metabolismo do cálcio e do fósforo

Dentre os fatores relacionados ao metabolismo do cálcio e do fósforo e à progressão da DRC estão a hiperfosfatemia, o hiperparatireoidismo, a deficiência da vitamina D e, possivelmente, o excesso do hormônio denominado FGF 23 (fator de crescimento de fibroblastos 23⁹⁷).

A retenção de fosfato ocorre em estágios precoces da DRC da criança, geralmente no estágio II, e tem um papel importante para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário⁹⁷.

Um trabalho publicado em 2007 por Voormolen N e col. concluiu que um aumento do nível sérico de fosfato é um fator de risco independente para um declínio da função renal⁹⁷.

O hiperparatireoidismo foi associado à progressão da DRC no estudo de Shigematsu e col. Neste estudo, a progressão do dano renal induzida por uma dieta rica em proteínas em camundongos submetidos à nefrectomia subtotal foi prevenida pela remoção das glândulas paratireóides⁹⁸.

Dentre os fatores relacionados ao metabolismo do cálcio e do fósforo, a vitamina D é a que tem o maior impacto sobre a progressão da DRC. Embora o trabalho de Christiansen e col., em 1978, demonstrou a nefrotoxicidade da vitamina D em altas doses como resultado de hipercalcemia e de hipercalciúria⁹⁹, uma meta-análise de estudos observacionais prospectivos publicada por Stefan Pilz e col. sugere que o risco de mortalidade de pacientes com DRC diminui quanto maiores os níveis de 25(OH)D¹⁰⁰.

Além disso, há evidências de que a vitamina D suprime a expressão da renina. Como consequência, reduz o risco de hipertensão evitando com isso a progressão da DRC¹⁰¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O espectro clínico CAKUT inclui uma variedade de malformações dos rins e do trato urinário. O entendimento dessas anomalias, que ocorrem em 0,5% de todas as gestações, poderá permitir um tratamento mais precoce e evitar uma possível perda da função renal¹⁰²⁻¹⁰³. 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 risco aumentado para o desenvolvimento da DRC. Sabe-se que alterações renais congênitas associadas ao oligohidrâmnio, como a válvula de uretra posterior, são consideradas fatores de risco para DRC¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Isso ocorre porque essas patologias indicam disfunção renal global e estão relacionadas com o desenvolvimento de hipoplasia pulmonar. A ênfase na classificação das alterações pré-natais em fatores de risco para o desenvolvimento da DRC será de grande valia para evitar a perda da função renal.

Enfatiza-se, pois, a necessidade de seguimento em longo prazo de todas as crianças com CAKUT diagnosticadas durante a avaliação pré-natal, sobretudo os pacientes com hidronefrose fetal, alteração mais comumente diagnosticada durante esse período.

Deve ser reconhecida a escassez de marcadores de maior acurácia, menos invasivos e de melhor custo-benefício na abordagem desses pacientes para uma adequada prevenção do desenvolvimento e progressão da DRC. Neste contexto, ensaios clínicos randomizados e estudos prospectivos podem 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-UFMG pela dedicação na assistência aos pacientes do GRIM- Grupo do Rim.

REFERÊNCIAS

1. Moore RM, Jr., Jeng LL, Kaczmarek RG, et al. Use of diagnostic ultrasound, X-ray examinations, and electronic fetal monitoring in perinatal medicine. *J Perinatol* 1990; 10:361-5.
2. Elder JS. Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1299-321.
3. Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, Hawnaur JM. Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *Bmj* 1989; 298:1421-3.
4. 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.
5. Turnock RR, Shawis R. Management of fetal urinary tract anomalies detected by prenatal ultrasonography. *Arch Dis Child* 1984; 59:962-5.
6. Thomas DF, Irving HC, Arthur RJ. Pre-natal diagnosis: how useful is it? *Br J Urol* 1985; 57:784-7.
7. Watson AR, Readett D, Nelson CS, et al. Dilemmas associated with antenatally detected urinary tract abnormalities. *Arch Dis Child* 1988; 63:719-22.
8. Klaassen I, Neuhaus TJ, Mueller-Wiefel DE, Kemper MJ. Antenatal oligohydramnios of renal origin: long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:432-439.
9. Carr MC, Kim SS. Prenatal management of urogenital disorders. *Urol Clin North Am* 37:149-158,2010.
10. Diniz JSS. Insuficiência renal crônica na criança: Relato de uma experiência no HC/UFMG. *Rev Med Minas Gerais* 1993; 3:127-133.
11. Garcia C, Goldani J, Garcia V. Paediatric dialysis and renal transplantation in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:74-7.
12. Gusmano R, Perfumo F. Worldwide demographic aspects of chronic renal failure in children. *Kidney Int Suppl* 1993; 41:S31-5.
13. Esbjorner E, Aronson S, Berg U, et al. Children with chronic renal failure in Sweden 1978-1985. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:249-52; discussion 253-4.
14. Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:438-42.
15. Warady BA, Hebert D, Sullivan EK, et al.. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:49-64.
16. Duval JM, Milon J, Coadou Y, et al. Ultrasonographic anatomy and diagnosis of fetal uropathies affecting the upper urinary tract. I. Obstructive uropathies. *Anat Clin* 1985; 7:301-32.
17. Carr MC, Mandell J. Interpretation of intrauterine ultrasonographic studies. *Curr Opinion Ped* 1992; 4.
18. Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Nephrol* 21:218-224, 2006.
19. Woodward M, FRANK D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 2002; 89 (2):149-56.

20. 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.
21. 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.
22. De Bruyn R, Gordon I. Postnatal investigation of fetal renal disease. *Prenat Diagn* 2001; 21 (11): 984-91.
23. Maringhini S, Corrado C, Maringhini C, Cusumano R, Azzolina V, Leone F. Early origin of adult renal disease. *J Mat Fet Neon Med* 2010; 23(S3):84-86.
24. Tibballs JM, De BRUYN R. Primary vesicoureteric reflux: how useful is postnatal ultrasound? *Arch Dis Child* 1996;75:444-7.
25. 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
26. 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
27. Owen RJ, Lamont AC, BROOKES J. Early management and postnatal investigation of prenatally diagnosed hydronephrosis. *Clin Radiol* 1996; 51: 173-6.
28. 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.
29. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006; 118: 586-93.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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; X: 336-72.
36. 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.
37. Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E. et al.: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, 139: 137, 2003.
38. Susan E. Ingraham & Kirk M. McHugh(2011) Current perspectives on congenital obstructive nephropathy *Pediatr Nephrol* 2011 Sep;26(9):1453-61.

39. Foreman JW, Chan JC (1988) Chronic renal failure in infants and children. *J Pediatr* 113:793–800).
40. Drummond K, Mauer M, International Diabetic Nephropathy Study Group (2002) The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 51:1580–1587
41. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study(NAPRTCS) (2011) 2011 Annual report. The EMMES Corporation ,Rockville,MD. Disponível em <<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2011.pdf>>. Acesso em 10 de abril de 2012
42. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen MS, Van Hoeck K, Raes A, Janssen F,Robert A (2010) Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3–5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 25:935–9409.
43. Dodson, J. L., Jerry-Fluker, J. V., Ng, D. K. et al.: Urological disorders in chronic kidney disease in children cohort: clinical characteristics and estimation of glomerular filtration rate. *J Urol*, 186: 1460, 2011
44. Soares, C. M., Diniz, J. S., Lima, E. M. et al.: Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol*, 23: 2039, 2008
45. Woodhouse, C. R., Neild, G. H., Yu, R. N. et al.: Adult Care of Children From Pediatric Urology. *J Urol*, 2012
46. Corbani, V., Ghiggeri, G. M., Sanna-Cherchi, S.: 'Congenital solitary functioning kidneys: which ones warrant follow-up into adult life?'. *Nephrol Dial Transplant*, 26: 1458, 2011
47. Helin I, Winberg J. Chronic renal failure in Swedish children. *Acta Paediatr Scand*, 69: 607-611, 1980.
48. Zilleruelo G, Andia J, Gorman HM, Strauss J. Chronic renal failure in children: analisis of main causes and deterioration rate in 81 children. *Int J Pediatr Nephrol*, 1:30-3, 1980.
49. Arbus GS, Galiwango J, DeMaria JE, Churchill BM. The first 10 years of the dialysis-transplantation program at The Hospital for Sick Children, Toronto. 2. Transplantation and complications of chronic renal failure. *Can Med Assoc J*, 122: 659-64, 1980.
50. Pistor K, Scharer K, Olbing H, Tamminen-Mobius T. Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany:II. Primary renal diseases, age and intervals from early renal failure to renal death. *Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Clin Nephrol*, 23:278-84, 1985.
51. Brunner FP, Fassbinder W, Broyer M, Oules R, Brynger H, Rizzoni G, Challah S, Selwood NH, Dykes SR, Wing AJ. Survival on renal replacement therapy: data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*, 3: 109-22, 1988.
52. Garcia C, Goldani J, Garcia V. Paediatric dialysis and renal transplantation in the satate of Rio Grande do Sul, Brazil. *Pediatr Nephrol*, 6:74-7, 1992.
53. Diniz JSS. Insuficiência renal crônica na criança: relato de uma experiência no HC?UFMG. *Revista Médica de Minas Gerais*, 3:127-133, 1993.
54. Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal fail in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *Pediatr Nephrol*, 8: 472-6, 1994.
55. Avner ED, Chavers B, Sullivan EK, Tejani A. Renal transplantation and chronic dialysis in children and adolescents: the 1993 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol*, 9: 61-73, 1995.

56. Lagomarsino E, Valenzuela A, Cavagnaro F, Solar E. Chronic renal failure in pediatrics 1996. Chilean survey. *Pediatr Nephrol*, 13: 288-91, 1999.
57. Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol*, 11: 438-42, 1997.
58. Warady BA, Herbert D, Sullivan EK, Alexander SR, Tejani A. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol*, 11: 49-64, 1997.
59. Fivush BA, Jabs K, Neu AM, Sullivan EK, Feld L, Kohaut E, Fine R. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol*, 12:328-37, 1998.
60. El-Reshaid K, Kapoor MM, Nampoory MR, El-Reshaid W, Johnny KV. Pediatric dialysis and renal transplantation in Kuwait over the past 11 years. *Pediatr Nephrol*, 13: 259-64, 1999.
61. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics*, 111: e382-7, 2003.
62. U.S. Renal Data System, *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011. Publications based upon USRDS data reported here or supplied upon request must include this citation and the following notice: The data reported here have been supplied by the United States Renal Data System (USRDS). Disponível em http://www.usrds.org/2011/view/v2_01.asp. Acesso em 10 de abril de 2012.
63. Harambat , Stralen KJV, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 27:363-373, 2012.
64. A Meguid El Nahas, Aminu K Bello, 2005 Chronic kidney disease: the global challenge, *Lancet* 2005; 365: 331-40.
65. Berg UB (2006) Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrol Dial Transplant* 21:2577-2582.
66. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Wong CS (2010) Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:2172-2179
67. Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, Fanos V, Zaninotto M, Visentin S, Cavallin F, Trevisanuto F, Cosm E (2011) Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kid Int* 80: 119-123.
68. Mogensen CE: Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 36: 383-388, 1976.
69. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, Warady BA. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension* 2008;52(4):631-637.
70. Ana Cristina Simões e Silva & Joseph T. Flynn (2011) The renin angiotensin-aldosterone system in 2011: role in hypertension and chronic kidney disease *Pediatr Nephrol*. DOI 10.1007/s00467-011-2002-y.

71. Simões e Silva AC, Diniz JS, Pereira RM, Pinheiro SV, Santos RAS (2006) Circulating renin angiotensin system in childhood chronic renal failure: marked increase of angiotensin-(1–7) in endstage renal disease. *Pediatr Res* 60:734–739
72. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997;349:1117–1123
73. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Möller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F, Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Méd* 2009 Oct 22;361(17):1639-50
74. Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:353–365.
75. Erkan E, Devarajan P, Schwartz GJ: Mitochondria are the major targets in albumin-induced apoptosis in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 18 :1199– 1208,2007
76. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754–762
77. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, Warady BA, Mak RH, Benador NM, Kaskel F, Furth SL, Schwartz GJ. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:812–819
78. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997;349:1117–1123
79. Abensur H. Anemia da doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2004; 26:26-28
80. Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM: Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 25: 1699–1706, 2010
81. Fadrowski JJ, Pierce CB, Cole SR, Moxey-Mims M, Warady BA, Furth SL. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:457–462
82. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ (1998) Cardiovascular disease in chronic renal disease. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32:S112–S119
83. Burke JR. Low-dose subcutaneous recombinant erythropoietin in children with chronic renal failure. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 1995;9:558–561
84. ROTH D, SMITH RD, SCHULMAN G, et al: Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 24:777–784, 1994
85. KURIYAMA S, TOMONARI H, YOSHIDA H, et al: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 77:176–185, 1997

86. GOUVA C, NIKOLOPOULOS P, IOANNIDIS JP, SIAMOPOULOS KC: Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 66:753–760,2004
87. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:978–993.)
88. Chan JCM, Goplerud JM, Papadopoulou ZL,Novello AC et al. Kidney failure in childhood. *Int J Pediatr Nephrol* 1981; 2:201-22.
89. Mitch WE. Influence of metabolic acidosis on nutrition. *Am J Kidney Dis* 1997;29:46–48
90. Ashurst I, Varaganam M, Yaqoob MM. The effect of metabolic acidosis on the rate of decline of glomerular filtration rate in patients with stage 4 CKD[abstract]. Singapore: World Congress Nephrology; 2005
91. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, Emerson S, Koepsell T, Sherrard DJ, Watkins SL, Stehman-Breen C (2000) Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 36:811–819
92. Foster BJ, Leonard MB (2004) Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 80:801–814
93. Bethany J. Foster & Lynn McCauley & Robert H. Mak (2011) Nutrition in infants and very young children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* DOI 10.1007/s00467-011-1983-x
94. Foster BJ, Kalkwarf HJ, Shults J, Zemel BS, Wetzsteon RJ, Thayu M, Foerster DL, Leonard MB (2011) Association of chronic kidney disease with muscle deficits in children. *J Am Soc Nephrol*. Feb;22(2):377-86.
95. Ledermann SE, Shaw V, Trompeter RS (1999) Long-term enteral nutrition in infants and young children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 13:870–875
96. Cheung WW, Paik KH, Mak RH (2010) Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 25:711–724.
97. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijkens YW, van Manen JG, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2909-16
98. Shigematsu T, Caverzasio J, Bonjour JP: Parathyroid removal prevents the progression of chronic renal failure induced by high protein diet. *Kidney Int* 44:173–181, 1993
99. Christiansen C,Robdro P, Christensen MS, et al: Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 2:700–703, 1978
100. Stefan Pilz, Simona Iodice, Armin Zittermann, William B. Grant, and Sara Gandini, Vitamin D Status and Mortality Risk in CKD: A Meta-analysis of Prospective Studies, *Am J Kidney Disease*, 2011Sep;58(3):374-82
101. Li YC, Kong J,Wei M, et al: 1,25–Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 110:229–238, 2002
102. Estrada, C. R., Jr.: Prenatal hydronephrosis: early evaluation. *Curr Opin Urol*, 18: 401, 2008
103. Estrada, C. R., Peters, C. A., Retik, A. B. et al.: Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis--should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? *J Urol*, 181: 801, 2009
104. Oliveira, E. A., Diniz, J. S., Cabral, A. C. et al.: Prognostic factors in fetal hydronephrosis: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol*, 13: 859, 1999

105. Kemper, M. J., Mueller-Wiefel, D. E.: Prognosis of antenatally diagnosed oligohydramnios of renal origin. *Eur J Pediatr*, 166: 393, 2007
106. Klaassen, I., Neuhaus, T. J., Mueller-Wiefel, D. E. et al.: Antenatal oligohydramnios of renal origin: long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant*, 22: 432, 2007.

III - OBJETIVOS

III.1 - OBJETIVO GERAL

Descrever o curso clínico de pacientes admitidos na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG entre 1989 e 2009 com nefrouropatias detectadas durante o período pré-natal quanto à ocorrência de ITU, DRC, intervenções cirúrgicas, HAS e óbito, além de identificar possíveis fatores de risco associados com a DRC.

III.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos foram:

- Identificação e caracterização clínica e demográfica dos pacientes portadores de nefrouropatias detectadas durante o período pré-natal;
- Descrever o curso clínico dos pacientes quanto à ocorrência de ITU, intervenções cirúrgicas, HAS, DRC e óbito.
- Identificação de um modelo preditivo de risco para DRC;
- Avaliação dos fatores prognósticos (clínicos, laboratoriais e de imagem) associados à DRC;
- Classificação dos pacientes portadores de nefrouropatias detectadas durante o pré-natal em grupos de risco para a ocorrência de DRC (baixo risco, médio risco e alto risco).

IV – PACIENTES E MÉTODOS

IV.1 - AMOSTRA

A população estudada consiste em 914 crianças portadoras de nefrouropatias detectadas durante o pré-natal, admitidas e acompanhadas na Unidade de Nefrologia Pediátrica (UNP) do Hospital das Clínicas da UFMG entre 1989 e 2009 (figura 2).

Os pacientes foram selecionados através da avaliação de prontuários clínicos de todas as crianças encaminhadas à UNP devido a alterações pré-natais. A Unidade dispõe de registros individualizados de todos os pacientes com seus dados iniciais, evolutivos, bem como de exames bioquímicos e de imagem e do relato das intervenções farmacológicas e/ou cirúrgicas às quais estes foram submetidos.

Foram registrados, em protocolo próprio, os dados clínicos, os exames laboratoriais e de imagem à admissão e durante toda a evolução, o tratamento e os dados evolutivos de cada paciente. Para o presente estudo, foi desenvolvido um banco de dados específico no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18.0.

IV.1.1 - Critérios de Inclusão

- Crianças portadoras de nefrouropatias acompanhadas na Unidade de Nefrologia Pediátrica de 1989 a 2009.

IV.1.2- Critérios de Exclusão

- Fetos com aneuploidias ou malformações múltiplas (n=82);
- Pacientes que interromperam o acompanhamento logo após o nascimento (n=10).

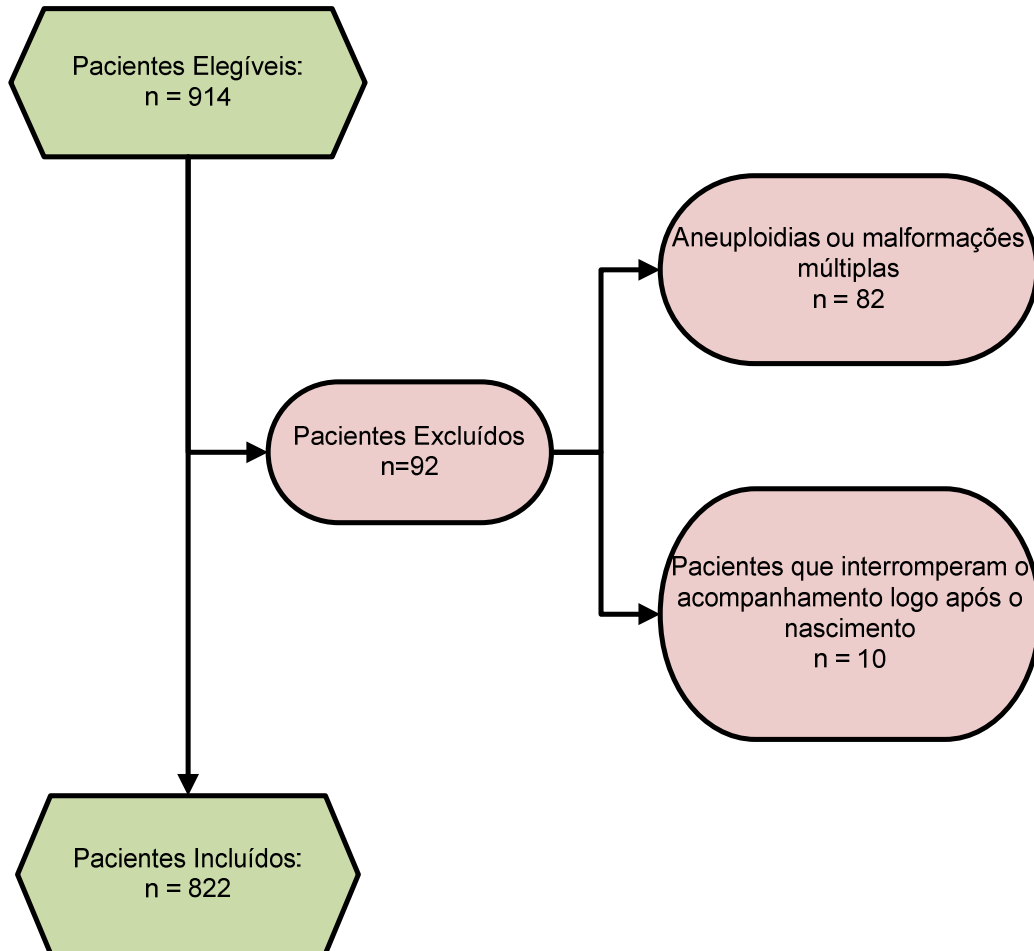


FIGURA 2: Fluxograma referente aos pacientes acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

IV.2 - DELINEAMENTO

O delineamento da pesquisa é de um estudo de coorte retrospectivo, sendo os dados coletados entre janeiro de 1989 e dezembro de 2009. Com a finalidade de atender os objetivos propostos, o estudo foi dividido em duas partes: (i) descrição do curso clínico dos pacientes da coorte; (ii) identificação de fatores de risco potenciais que são independentemente associados com o desenvolvimento de DRC durante o período de seguimento e determinação de um modelo de predição clínica de DRC.

IV.2.1. Definições

Hidronefrose

É o termo que descreve a dilatação do sistema coletor renal, não implicando na presença de obstrução¹.

Hidronefrose Idiopática

Dilatação da pelve renal sem causa definida.

Hidronefrose Isolada

Presença de DAP >10mm sem nenhuma outra alteração no trato urinário.

Hidronefrose Associada

Presença de DAP >10mm associada com outras alterações, como megaureter ou oligohidrânio.

Oligohidrânio

Redução de volume do líquido amniótico, determinado de acordo com padrões estabelecidos³.

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 $< 20 \text{ mm}$
- 3) dilatação grave – $DAP \geq 20 \text{ mm}$

As unidades renais também foram classificadas de acordo com a classificação da SFU². Quando bilateral, foi considerada a unidade renal com dilatação maior e/ou com classificação em grau maior pela SFU.

Uropatia Significativa

Diagnóstico de uma entidade nosológica bem definida através da análise de exames de imagem: uretrocistografia miccional, urografia excretora, cintilografia renal estática e dinâmica, exames ecográficos seriados. Foram consideradas uropatias significativas: obstrução da junção ureteropélvica, refluxo vesicoureteral, rim displásico multicístico, megaureter primário, ureterocele, duplicação pieloureteral e hipodisplasia renal.

Classificação das Anomalias do Trato Urinário

A presença de anomalias do trato urinário foi classificada em uropatias sem obstrução, hipodisplasia e uropatia obstrutiva.

Pressão Arterial Sistêmica

A medida da pressão arterial foi realizada de acordo com as recomendações do *Working Group of the National High Blood Pressure Education Program*⁴. Valores de referência e definições de pressão arterial normal, estado pré-hipertensivo e hipertensão sustentada foram baseados no *The Fourth Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents*⁴.

Doença Renal Crônica

A doença renal crônica foi definida como ritmo de filtração glomerular (RFG) $<$ ou igual a $89 \text{ ml/min/1,73m}^2$ em 2 exames consecutivos e a DRC foi classificada em estágios de acordo com o *National Kidney Foundation practice guidelines*⁵. O RFG foi estimado pela fórmula de Schwartz *et al*⁶.

Obstrução de junção ureteropélvica

Dilatação da pelve renal associada a padrão de excreção intermediário ou obstrutivo, independentemente da captação renal relativa documentada na cintilografia estática.

Obstrução de junção ureteropélvica cirúrgica

Dilatação da pelve renal associada a padrão de excreção intermediário ou obstrutivo, com captação renal relativa pelo DMSA < 40%.

IV.2.2. Desfechos clínicos de interesse

Os desfechos clínicos considerados nas diversas análises foram: ocorrência de ITU, intervenções cirúrgicas, HAS, DRC e óbito.

IV.2.3. Variáveis explicativas

As seguintes variáveis foram incluídas na análise: gênero, lateralidade (unilateral *versus* bilateral), achados ultrassonográficos pré-natais (hidronefrose isolada *versus* hidronefrose associada a alterações do trato urinário inferior), oligohidrânio, período do diagnóstico (1989 a 1999 *versus* 2000 a 2009), creatinina sérica à admissão e presença/ausência de alterações do trato urinário.

IV.3 - PROTOCOLO CLÍNICO

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

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 ureia e de creatinina) foi obtida semestralmente no primeiro ano de seguimento e, após esse período, anualmente ou mais frequentemente, conforme a necessidade clínica.

IV.3.1. Investigação dos fetos e recém-nascidos com alterações nefrourológicas pré-natais.

Ultrassonografia fetal

As gestantes cujos fetos tiveram alterações no trato urinário identificadas em US obstétrico foram encaminhadas para avaliação no Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do HC da UFMG, onde foram submetidas a estudos ecográficos seriados, com intervalos variáveis de acordo com a indicação clínica. Para análise, foi considerado o último exame realizado no terceiro trimestre de gestação, quando uma ou duas unidades renais fetais indicaram $DAP \geq 5\text{mm}$ ^{7,8}.

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 ILA, considerando-se o valor normal entre 8 e 18^{9,10}.
- 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 ântero-posterior no corte transversal;
 - ✓ O diagnóstico ecográfico de dilatação da pelve foi obtido através do diâmetro ântero-posterior da pelve renal em corte transversal. A figura 3 mostra esquematicamente o diâmetro ântero-posterior da pelve renal mensurado 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. Foi definida a megabexiga como a estrutura arredondada e centralizada no abdome fetal, de diâmetro longitudinal

persistentemente maior que 5mm. Também foi avaliada a espessura da parede vesical, considerando-se anormal um valor maior que 2mm.

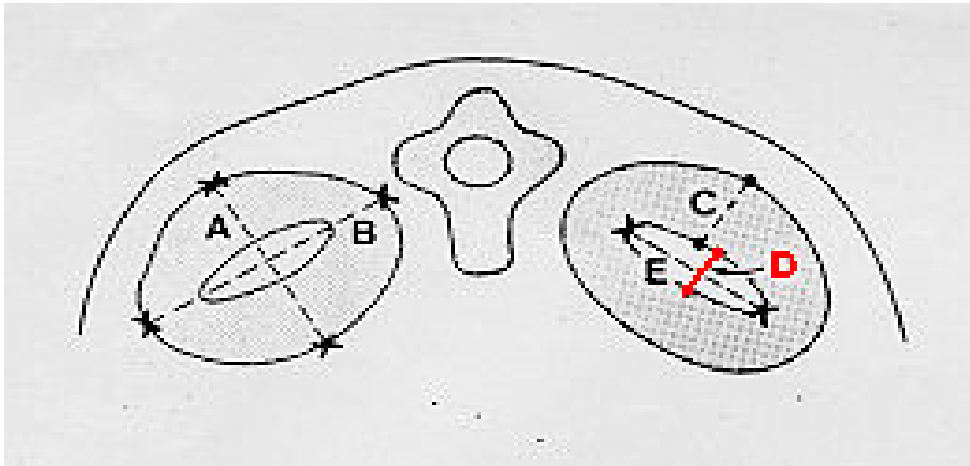


FIGURA 3 - Corte transversal esquemático mostrando ambas as unidades renais do feto. A linha D indica o local da mensuração do diâmetro antero-posterior da pelve renal.

- 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 2mm 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, foi obtida a urina fetal através da punção da bexiga para determinar indiretamente a função renal fetal. O valor considerado normal da osmolalidade foi menor que 210 mOsm/l⁹.

Investigação no período pós-natal

Exame físico

Logo após o nascimento, 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 HC 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 seguimento clínico 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. A medida da pressão arterial foi realizada com esfigmomanômetro de tamanho apropriado para a idade, como recomendado pelo *Working Group of the National High Blood Pressure Education Program*^{12,13}. Foram considerados os valores de referência e definições empregadas no estudo da *Fourth Task Force Report*⁴.

Investigação por imagens pós-natais

A avaliação por imagens do trato urinário foi obtida em todos os neonatos com dilatação da pelve renal, de acordo com o algoritmo da figura 4.

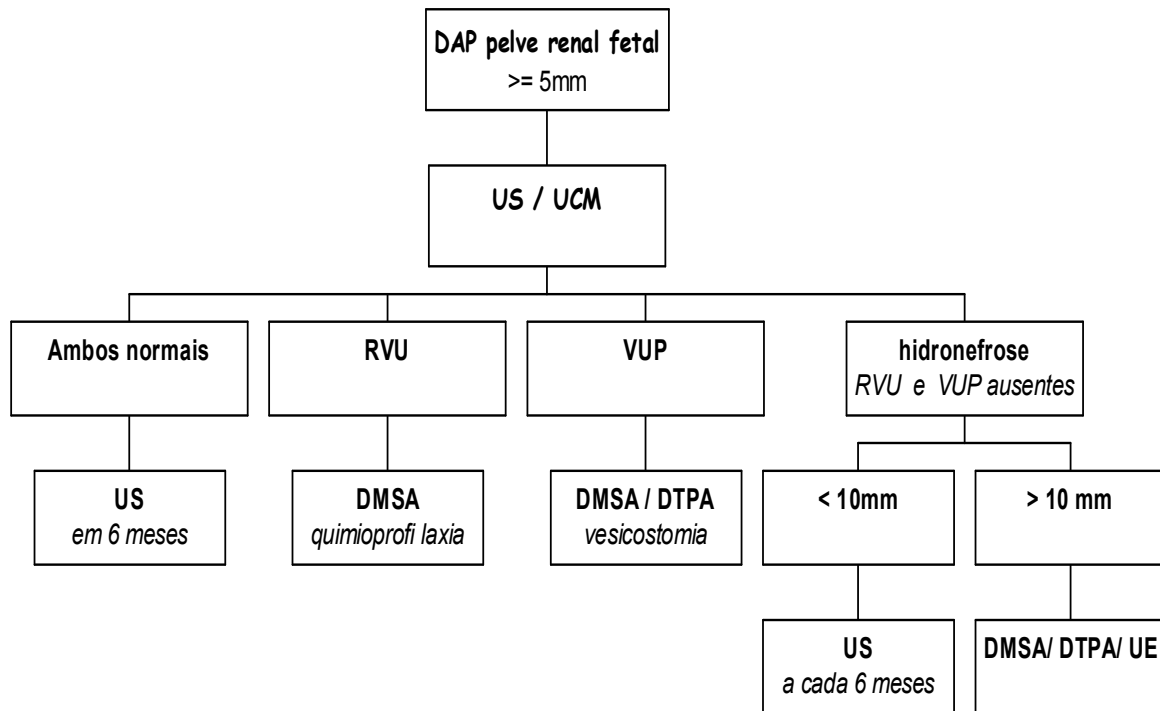


FIGURA 4 - Algoritmo para avaliação do trato urinário do neonato com hidronefrose fetal.

DAP: diâmetro ântero-posterior; US: ultrassonografia; UCM: uretrocistografia miccional; RVU: refluxo vésico-ureteral; VUP: válvula de uretra posterior; DMSA: cintilografia renal estática utilizando o radioisótopo ^{99m}Tc -ácido dimercaptosuccínico; DTPA: cintilografia renal dinâmica utilizando o radioisótopo ^{99m}Tc -ácido dietilenotriaminopentacético; UE: urografia excretora

Ultrassonografia pós-natal

A primeira ultrassonografia pós-natal foi realizada após a primeira semana de vida, exceto para os casos suspeitos de hidronefrose bilateral acentuada, 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 o desaparecimento da doença. Os casos mais graves tiveram acompanhamento mais frequente. Se submetidos à intervenção cirúrgica, a avaliação foi realizada aproximadamente quatro meses após o procedimento.

Os exames foram realizados em equipamento Siemens (Sonoline Prima SLC) 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 ântero-posterior

dos rins no corte transversal. O volume renal foi calculado de acordo com a fórmula proposta por Han & Babcock¹⁴.

A pelve renal foi mensurada no corte transversal (diâmetro anteroposterior e diâmetro transversal). A razão entre o DAP e o diâmetro anteroposterior do rim (DP/DR) foi calculada para todas as unidades renais^{15,16}. 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^{17,18}. Na figura 5, podem ser observadas de forma esquemática as mensurações das unidades renais e das pelves renais.

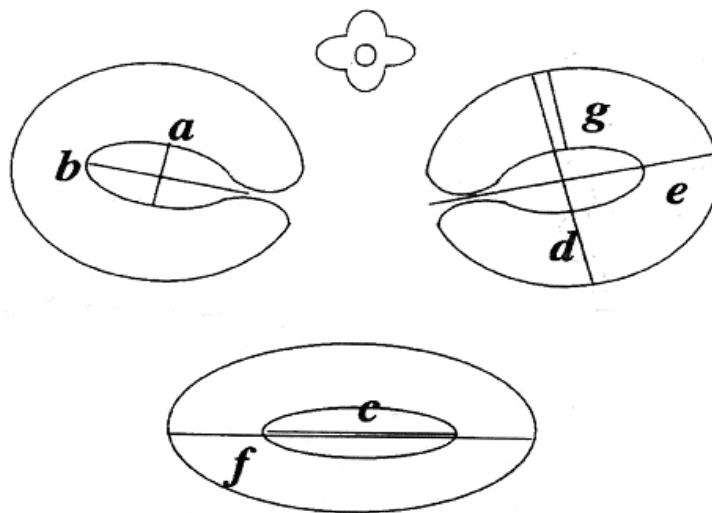


FIGURA 5 - Dimensões da pelve e das unidades renais mensuradas pela ultrassonografia.

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

Uretrocistografia miccional

A avaliação contrastada do trato urinário baixo foi obtida no primeiro mês de vida, sempre precedida de quimioprofilaxia com cefalosporina de primeira geração (cefalexina ou cefadroxil)¹⁹. 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: ^{99m}Tc -ácido dimercaptosuccínico (DMSA) para quantificar a captação do parênquima renal e ^{99m}Tc -ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) para a avaliação do fluxo e excreção renal. Quando a dilatação de pelve renal era $\geq 10\text{mm}$, solicitavam-se cintilografias estática e dinâmica após o primeiro mês de vida. Nos casos de refluxo vésico-ureteral (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 al.*²⁰. 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^{21,22}:

- 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^{23,24}. 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 6, estão representados os três grupos de acordo com a curva de excreção do DTPA.

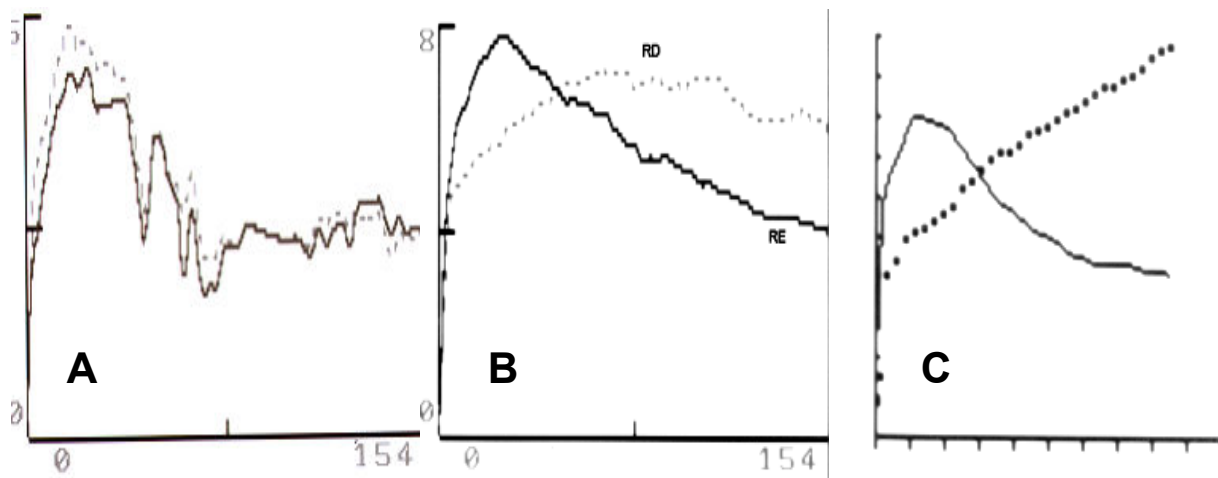


FIGURA 6 - Curvas representativas dos três grupos de acordo com a excreção do DTPA.

- (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 no microscópio 400x. A urocultura foi considerada significativa quando a contagem de colônias de bactérias foi 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 cuidadosa 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 ureia e creatinina:

Os testes séricos de função renal foram coletados após 72 horas de vida e, em seguida, anualmente durante o acompanhamento clínico. A função glomerular foi estimada de acordo como a fórmula proposta por Schwartz *et al.*⁶. Quando a suspeita diagnóstica foi de válvula de uretra posterior ou outra condição na qual poderia haver comprometimento da função renal, esses exames foram realizados logo após o nascimento e repetidos em 72 horas.

IV.6 - METODOLOGIA DA REVISÃO DA LITERATURA

Desde o início deste trabalho, a revisão literária já havia sido iniciada e continuou ao longo de todo o seu desenvolvimento. A consulta à literatura foi realizada pelo “MEDLINE”, via *US National Library of Medicine*, pelo endereço eletrônico <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>, além das próprias referências bibliográficas dos artigos. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram *congenital anomalies of kidney and urinary tract, fetal hydronephrosis, survival analysis, risk factors, chronic kidney disease, hypertension, urinary tract infection*.

IV.7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores foram expressos como mediana e intervalo interquartil, ou média e desvio padrão, quando apropriado. Os testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar variáveis contínuas de forma não paramétrica. *Odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) a 95% foram utilizados para medir associação dos grupos. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier para avaliar o tempo até a ocorrência dos desfechos estudados: DRC, HAS, óbito, ITU e intervenções cirúrgicas. *Hazard ratio* ou razão de taxa de falha (HR) e o respectivo IC a 95% foram usados na análise univariada (regressão de Cox). As diferenças entre os subgrupos foram avaliadas pelo teste de log-rank bilateral.

O modelo de taxas de falha proporcionais de Cox foi utilizado para identificar as variáveis que foram independentemente associadas à ocorrência de DRC. Apenas aquelas

variáveis que foram associadas com o evento de interesse na análise univariada ($p < 0,25$) foram incluídas no modelo de taxas de falha proporcionais de Cox. Então, utilizando a estratégia estatística denominada *backward elimination strategy*, foram incluídas no modelo final aquelas variáveis que permaneceram independentemente associadas com o desfecho. Todos os valores de p foram bi-caudais e o valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Um modelo preditivo foi, então, construído a partir desses dados, dividindo cada coeficiente β no modelo multivariado final pelo menor coeficiente β encontrado nessa análise. Assim, utilizando-se esses resultados, foi atribuído um peso para cada variável do modelo. Finalmente, um escore de risco para cada paciente foi obtido pela soma dos pesos para cada variável presente²⁵⁻²⁹. Os escores de risco obtidos para os pacientes foram agrupados e três grupos de risco para DRC foram, então, identificados: baixo risco, risco intermediário e alto risco.

Finalmente, foi avaliada a acurácia preditiva do modelo derivado através dos componentes da acurácia: discriminação e calibração. A discriminação foi avaliada usando a estatística C, que representa a área sobre a curva ROC (*receiver operating characteristic curve*). A maior área indica a melhor discriminação. Já o modelo de calibração (o quanto mais próximo as probabilidades preditivas refletem o risco atual) para a predição de DRC em 5 anos foi determinado na população estudada pelo método de Kaplan-Meier e pelas razões proporcionais de Cox. Por fim, foi estimada pelo método de Kaplan-Meier a probabilidade de sobrevida renal de acordo com as categorias de risco (baixo risco, risco intermediário e alto risco) derivadas do modelo³⁰⁻³³.

IV.8 – ASPECTOS ÉTICOS

A coleta de dados foi realizada através da análise dos prontuários. Os pacientes não foram submetidos a nenhum tipo de intervenção. O estudo foi aprovado pela Câmara Departamental e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG, anexo 1).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tripp BM, Homsy YL. Neonatal hydronephrosis--the controversy and the management. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:503-9.
2. 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.
3. Phelan, J. P., Smith, C. V., Broussard, P. et al.: Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36- 42 weeks' gestation. *J Reprod Med*, **32**: 540, 1987
4. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, **114**: 555, 2004
5. Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E. et al.: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, **139**: 137, 2003
6. Schwartz, G. J., Brion, L. P., Spitzer, A.: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, **34**: 571, 1987
7. 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.
8. Brogan PA, Chiyende J. Antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:F171.
9. Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med* 1987; 32:601-4.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Han BK, Babcock DS. Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145:611-6.
15. Kleiner B, Callen PW, Filly RA. Sonographic analysis of the fetus with ureteropelvic junction obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:359-63.
16. 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.
17. 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.
18. Grignon A, Fillion 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.
19. Elder JS. Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1299-321.

20. de Bruyn R, Gordon I. Postnatal investigation of fetal renal disease. *Prenat Diagn* 2001; 21:984-91.
21. Konda R, Sakai K, Ota S, Abe Y, Hatakeyama T, Orikasa S. Ultrasound grade of hydronephrosis and severity of renal cortical damage on 99m technetium dimercaptosuccinic acid renal scan in infants with unilateral hydronephrosis during followup and after pyeloplasty. *J Urol* 2002; 167:2159-63.
22. 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.
23. Gonzalez R, Schimke CM. Ureteropelvic junction obstruction in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:1505-18.
24. 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.
25. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am. J. Public Health* 1989; 79:340 - 349.
26. Healy MJ. Statistics from the inside. 16. Multiple regression (2). *Arch Dis Child* 1995; 73:270-4.
27. Healy MJ. Statistics from the inside. 15. Multiple regression (1). *Arch Dis Child* 1995; 73:177-81.
28. Harrel FE, LEE KL, MATCHAR DB. Regression models for prognostic prediction: Advantages, problems, and suggested solutions. *Can. Treat. Rep.* 1985; 69:1071 -1077.
29. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariable methods. Duxbury series in statistics and decision sciences. Boston, Mass.: PWS-Kent Pub. Co., 1988:xviii, 718.
30. Moons, K. G., Kengne, A. P., Grobbee, D. E. et al.: Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*, 2012
31. Moons, K. G., Kengne, A. P., Woodward, M. et al.: Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*, 2012
32. Steyerberg, E.: *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating* Springer, p. 500, 2008
33. Sullivan, L. M., Massaro, J. M., D'Agostino, R. B., Sr.: Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*, **23**: 1631, 2004

34. V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Article

Clinical Course of 822 Children with Prenatally Detected Nephrouropathies

Isabel G. Quirino,* Jose Silverio S. Diniz,* Maria Candida F. Bouzada,* Alamanda K. Pereira,[†] Thais J. Lopes,[‡] Gabriela M. Paixão,[‡] Natalia N. Barros,[‡] Luisa C. Figueiredo,[‡] Antonio Carlos V. Cabral,[‡] Ana Cristina Simões e Silva,* and Eduardo A. Oliveira*

Summary

Background and objectives With the advent of fetal screening ultrasonography, the detection of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) *in utero* has permitted early management of these conditions. This study aims to describe the clinical course of a large cohort of patients with prenatally detected nephrouropathies.

Design, setting, participants, & measurements In this retrospective cohort study, 822 patients were prenatally diagnosed with CAKUT and systematically followed up at a tertiary Renal Unit for a median time of 43 months. Variables included in the analysis were sex, laterality, fetal ultrasonography (isolated versus associated hydronephrosis), and presence/absence of nephrouropathies. The events of interest were urinary tract infection, surgical interventions, hypertension, CKD, and death. Survival analyses were performed to evaluate time until occurrence of the events of interest.

Results Urinary tract infection occurred in 245 (29.8%) children, with higher risk in females (hazard ratio=1.30, 95% confidence interval=1.02–1.70, $P=0.05$); 22 patients (2.7%) had hypertension, and 49 (6%) patients developed CKD. The risk of CKD was greater in patients with associated hydronephrosis (hazard ratio=5.20, 95% confidence interval=2.90–9.30, $P<0.001$). Twelve patients (1.5%) died during follow-up. Death was significantly associated with being born during the first period of the study (hazard ratio=6.00, 95% confidence interval=1.60–22.50, $P<0.001$), associated hydronephrosis (hazard ratio=9.30, 95% confidence interval=2.90–29.30, $P<0.001$), and CKD (hazard ratio=170.00, 95% confidence interval=41.00–228.00, $P<0.001$).

Conclusions In our series, the clinical course of prenatally detected CAKUT was heterogeneous, and those infants with associated hydronephrosis at baseline were identified as a high-risk subgroup.

Clin J Am Soc Nephrol 7: 444–451, 2012. doi: 10.2215/CJN.03400411

Introduction

With the advent of fetal screening ultrasonography, the detection of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) *in utero* has permitted early management of these conditions (1). CAKUT comprise a spectrum of malformations that occur at the level of the kidney (*e.g.*, hypoplasia and dysplasia), collecting system (*e.g.*, hydronephrosis and megaureter), bladder (*e.g.*, ureterocele and vesicoureteral reflux), or urethra (*e.g.*, posterior urethral valves) (2). Antenatal hydronephrosis (ANH) affects 1–5% of all pregnancies and is one of the most common birth defects (3–5).

There has been a continuous advance in the understanding of pathophysiology, genetic basis, and natural history of CAKUT (2,6–13). However, there are still many controversies regarding the clinical significance of prenatally detected CAKUT. In addition, the current literature about ANH lacks a systematic analysis of clinical outcomes, which might provide additional insight into unresolved issues and high-light areas where consensus does exist (13). The aim of this retrospective study was to describe the clinical

course of a large cohort of patients with prenatally detected nephrouropathies.

Materials and Methods

Patients

In this retrospective cohort study, the records of 832 patients with prenatally detected CAKUT who were admitted at the Pediatric Nephrology Unit of Clinics Hospital from Federal University of Minas Gerais (Brazil) between 1989 and 2009 were reviewed. At the Fetal Medicine Unit, each fetus underwent a detailed anatomic study aimed at detecting CAKUT and other organ abnormalities. Specific ultrasound findings, such as the presence of renal, ureteral, and bladder involvement, and volume of amniotic fluid were recorded. Fetuses with aneuploidy or multiple malformations were excluded from the analysis as well 10 patients who were lost to follow-up soon after birth.

Study Protocol

During the last 20 years of systematic approach to and follow-up of infants with prenatally detected

*Pediatric Nephrology Unit, [†]Fetal Medicine Unit, and [‡]CNPq Fellowship, Department of Pediatrics, National Institute of Science and Technology (INCT) of Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Correspondence:

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

CAKUT at our unit, the postnatal investigation of these infants has changed. In the first decade of the study, infants were investigated according to a comprehensive systematic protocol described elsewhere (14–16). After 2000, we developed a more tailored clinical protocol (17–19). Briefly, a renal ultrasonography (US) was performed after the first week of postnatal life, and all infants with confirmed hydronephrosis underwent a voiding cystourethrogram (VCUG). After 2009, VCUG was performed only in a selected subgroup of patients. Antibiotic prophylaxis was started on the first postnatal day and maintained according to the definitive diagnosis. Clinical examination (including growth and BP measurements), US, and laboratory reviews (including urine culture and serum creatinine) were scheduled at 6-month intervals. When the VCUG was normal but postnatal US showed renal pelvis dilatation (RPD) ≥ 10 mm, renal scintigraphy was performed after the first month (11,18,19).

Outcomes

The events of interest were urinary tract infection (UTI), surgical interventions, hypertension, CKD, and death.

Covariates

The following variables were included in the analysis: sex, RPD laterality (unilateral versus bilateral), fetal US findings (isolated fetal hydronephrosis versus hydronephrosis associated with lower urinary tract abnormalities), period of diagnosis (1989–1999 versus 2000–2009), and presence/absence of urinary tract anomalies.

Definitions

Combined data obtained by VCUG, renal scintigraphy, and sequential US were considered for the diagnosis of urinary tract abnormalities. Data from postmortem examinations were also considered for the diagnosis when appropriate. The absence of any recognized uropathy was classified as idiopathic hydronephrosis. Isolated hydronephrosis was defined as the presence of RPD without any other alterations of the urinary tract. Associated hydronephrosis was defined as the presence of RPD combined with other alterations such as megaureter and oligohydramnios. Ureteropelvic junction obstruction (UPJO) was defined as the presence of moderate or severe hydronephrosis on US associated with an abnormal diethylenetriamine pentaacetic acid scan pattern. Patients with UPJO were conservatively managed if renal unit function was higher than 40% as ascertained by dimercaptosuccinic acid scan. Patients with severe dilation who exhibited renal uptake lower than 40% were surgically managed by pyeloplasty. CKD was defined as a GFR ≤ 89 ml/min per 1.73 m² in two consecutive exams, and CKD stages were classified according to the National Kidney Foundation practice guidelines (20). GFR was estimated by the formula in the work by Schwartz *et al.* (21). UTI was defined as growth of at least 100,000 cfu/ml of a single bacterium in urine sample associated with fever ($\geq 38.0^\circ\text{C}$) or urinary symptoms. BP measurements were performed as recommended by the Working Group of the National High Blood Pressure Education Program (17). Reference values and definitions of normal BP were based on The Fourth Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents (22). For patients

above 17 years of age, we considered sustained hypertension values to be consistently above 140/90 mmHg.

Statistical Analyses

The values are expressed as medians and interquartile ranges (IQs) or means and SDs when appropriate. The Mann–Whitney or Kruskal–Wallis test was used to compare nonparametric continuous variables. Odds ratio (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were used for group risk comparison. Survival analyses were performed by the Kaplan–Meier method to evaluate time until occurrence of outcomes: CKD, hypertension, death, and UTI. Hazard ratios (HRs) and respective 95% CIs were assessed by univariate Cox regression analysis. Differences between subgroups were assessed by the two-sided log-rank test.

Ethical Aspects

The study was approved by the Ethics Committee of Federal University of Minas Gerais.

Results

Baseline Findings

A total of 822 patients were included in the analysis. The main baseline clinical characteristics are summarized in Table 1. There were higher proportions of males and patients with isolated unilateral hydronephrosis. After the postnatal clinical and imaging investigation, the most common CAKUT identified were UPJO, multicystic dysplastic kidney, and primary vesicoureteral reflux (VUR). Children diagnosed between 2000 and 2009 had a five times greater chance of exhibiting idiopathic hydronephrosis compared with those children diagnosed between 1989 and 1999 (OR=5.20, 95% CI=3.60–7.50, $P<0.001$).

Clinical Course

Median follow-up time was 43 months (IQ=18.6–94.7 months) for those patients who survived the neonatal period; 310 (37.7%) patients were followed up for more than 5 years, and 126 (15%) patients were followed up for more than 10 years. Median time of antibacterial prophylaxis was 29 months (IQ=18–38 months) for patients with uropathy. Regarding imaging examinations, 811 (98.7%) patients underwent at least one postnatal US, 641 (77.9%) patients underwent VCUG, 470 (57.2%) patients underwent a dimercaptosuccinic acid scan, and 399 (48.5%) patients underwent a diethylenetriamine pentaacetic acid scan.

Surgical Interventions

Two hundred thirty (28%) patients were submitted to surgical procedures. The most common surgical interventions were as follows: 105 patients with UPJO were submitted to pyeloplasty, 38 patients with posterior urethral valves (PUVs) underwent neonatal diversions, 28 infants underwent heminephrectomy and other procedures for ureterocele, and 20 patients with primary megaureter and 17 patients with VUR were submitted to ureteral reimplantation.

UTIs

During follow-up, UTIs occurred in 245 (29.8%) children. A total of 135 (16.4%) children presented one UTI episode,

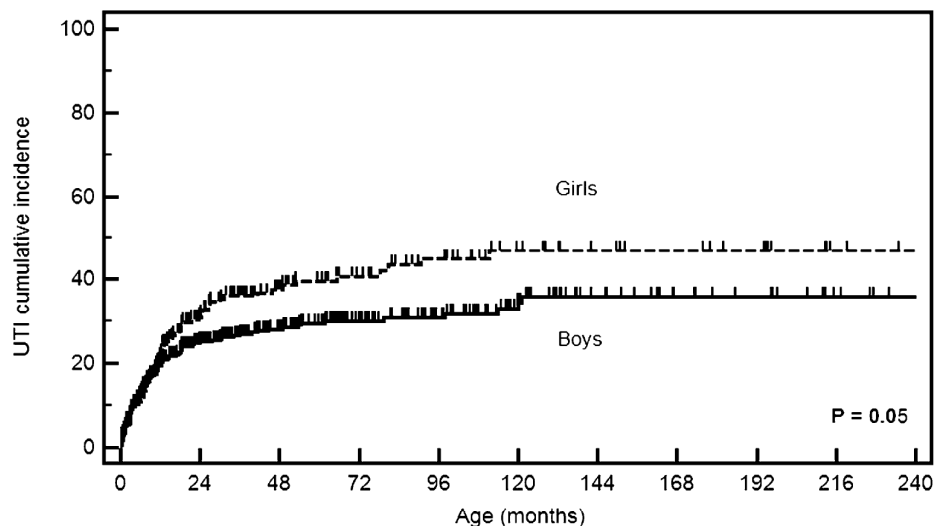
Table 1. Baseline clinical characteristics of 822 infants with prenatally detected nephropathies

	N (%)
Sex	
male	557 (67.8)
female	265 (32.2)
Laterality—fetal ultrasonography	
unilateral	491 (59.7)
bilateral	331 (40.3)
Period	
1989–1999	273 (33.2)
2000–2009	549 (66.8)
Fetal ultrasonography findings	
unilateral hydronephrosis	355 (43.2)
bilateral hydronephrosis	263 (32.0)
cystic kidneys	97 (11.8)
hydronephrosis + megaureter	49 (6.0)
hydronephrosis + megaureter + urinary tract alterations	45 (5.5)
others	13 (1.5)
Postnatal diagnosis	
idiopathic hydronephrosis	308 (37.5)
ureteropelvic junction obstruction	157 (19.1)
multicystic dysplastic kidney	89 (10.8)
vesicoureteral reflux	67 (8.2)
primary megaureter	60 (7.3)
posterior urethral valves	46 (5.6)
ureterocele	28 (3.4)
hypodysplastic kidney	20 (2.4)
prune belly syndrome	10 (1.2)
others	38 (4.6)

54 (6.6%) children had two episodes, and only 56 (6.8%) children had three or more episodes. By survival analysis, the cumulative incidence of UTIs for the whole series was estimated as 14% at 6 months, 22% at 12 months, and 29% at 24 months. Females had a higher risk of UTI during follow-up (HR=1.30, 95% CI=1.02–1.70, $P=0.05$). It was estimated that, by 3 years of age, 36% of girls would present with UTIs, whereas for boys, this rate was about 30%. Of note, up to 12 months, the estimated risk of UTI was quite similar for boys (21%) and girls (24%) (Figure 1). As expected, there was a difference in the occurrence of UTIs between patients who had urinary tract anomalies and children with idiopathic hydronephrosis (HR=5.20, 95% CI=2.90–9.30, $P<0.001$). By 3 years, it was estimated that 37% of children with urinary tract anomalies would present with UTIs, whereas for idiopathic hydronephrosis, this rate was about 15%. UTIs occurred more frequently in prune belly syndrome (90% of cases), ureterocele (64.3%), PUVs (58.7%), primary megaureter (50%), and VUR (43.3%).

Hypertension

Twenty-two (2.7%) patients presented BP persistently above the 95th percentile according to age, sex, and height. However, the prevalence of sustained hypertension increased with age. The prevalence of hypertension was 0.8% for 516 patients under 5 years, 2.2% for 182 patients between 5 and 10 years, 8.2% for 90 patients between 10 and 17 years, and 19.4% for 31 patients above 17 years. There was no difference in the occurrence of hypertension between sexes (HR=0.93, 95% CI=0.38–2.20, $P=0.54$).



Number at risk	
Group: 1	
	557 268 174 113 79 45 29 17 13 5 1
Group: 2	
	265 118 71 48 36 23 16 13 10 3 1

Figure 1. | Kaplan–Meier survival curves showing the cumulative incidence of urinary tract infection (UTI) according to sex.

However, hypertension was strongly associated with CKD. Of 49 patients with CKD, 9 (18.4%) patients developed hypertension, whereas only 13 (1.7%) of 773 patients with normal renal function presented high BP (HR=3.90, 95% CI=1.50–10.00, $P=0.006$). The rate of hypertension was greater for autosomal recessive polycystic kidney disease (16.7%), PUVs (13%), ureterocele (7%), and VUR (6%).

CKD

Of 822 patients, 49 (6%) patients developed CKD with a median GFR of 27.0 ml/min per 1.73 m² (IQ=11.4–73.2). The clinical characteristics of these patients are summarized in Table 2. At the end of follow-up, 14 patients had CKD stage 2, 9 patients had CKD stage 3, 2 patients had CKD stage 4, and 23 (2.8%) patients reached CKD stage 5, with a median GFR of 10.8 ml/min per 1.73 m² (IQ=7.6–17.7). Of 23 patients, 11 patients died within the first months of life, 10 patients were on peritoneal dialysis, and 3 patients underwent renal transplantation. It was estimated by survival analysis that the probability of CKD for patients with prenatally detected nephrouropathies was 3% at 2 years, 4% at 5 years, and 6% at 10 years. There was no difference in the incidence of CKD between the two periods of the study (HR=1.40, 95% CI=0.70–2.80, $P=0.32$). There was a significant difference between sexes regarding the occurrence of CKD. The probability of renal survival at 10 years of age was about 95% for boys and

99.5% for girls (HR=1.50, 95% CI=1.02–2.10, $P=0.04$) (Figure 2). CKD was also related to hydronephrosis associated with other alterations in fetal US. The probability of CKD at 2 years of age was 15% for patients with fetal hydronephrosis associated with other abnormalities and only about 2% for children with isolated hydronephrosis (HR=5.20, 95% CI=2.90–9.30, $P<0.001$) (Figure 3). The laboratory evaluation at the end of follow-up revealed a median serum creatinine of 0.4 mg/dl (IQ=0.34–0.54) for patients who did not present CKD. The mean estimated GFR was 127.7 ml/min per 1.73 m² (IQ=106.0–152.7).

Death

Of 822 patients, 12 (1.5%) patients died during follow-up. The median age at death was 1 month (IQ=3.0 days to 1.6 months ranging from 1.0 day to 5.7 months). There was a tendency to a higher occurrence of death in male than female patients with CKD (HR=2.30, 95% CI=0.89–6.40, $P=0.07$). Death was significantly associated with the occurrence of CKD (HR=170.00, 95% CI=41.00–228.00, $P<0.001$) (Figure 4), being born during the first period of the study (HR=6.00, 95% CI=1.60–22.50, $P=0.002$), and hydronephrosis associated with other abnormalities (HR=9.30, 95% CI=2.90–29.30, $P<0.001$).

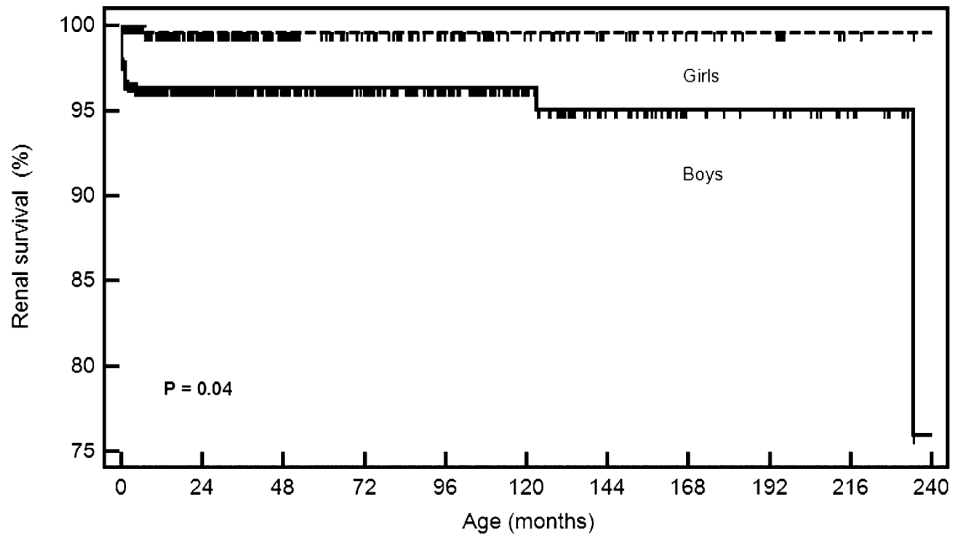
Discussion

In this retrospective cohort study, we report the clinical outcome of a nonselected group of pediatric patients with prenatally detected nephrouropathies. The main finding of our cohort is that the clinical course of CAKUT is heterogeneous. Undoubtedly, there is a subgroup of high-risk patients for renal impairment and other adverse events among children with prenatally detected CAKUT. As expected, the probability of CKD was higher for patients with hydronephrosis associated with lower urinary tract abnormalities and dysplastic kidneys (23). However, the clinical course is relatively benign, particularly for children with isolated fetal hydronephrosis. Furthermore, our series highlighted the importance of long-term follow-up, because about 30% of these children needed surgical intervention or had recurrent UTIs during subsequent visits.

At baseline, the clinical data for our series were similar to the data reported in observational studies by showing a higher proportion of males and mild to moderate ANH (24–26). There has been an agreement among several studies that the degree of ANH is associated with postnatal outcome (8,13). For instance, Lee *et al.* (4), in a meta-analysis study, have shown that the risk of any postnatal pathology was 11.9% for mild, 45.1% for moderate, and 88.3% for severe dilatation. Interestingly, after 1999, we established a prospective protocol in which all fetuses with pelvic dilatation equal to or greater than 5 mm were enrolled to be followed up at our unit (6,19,27). By adopting this criterion, the chance of identifying an infant without any congenital anomaly of the urinary tract increased five times compared with the first period of our study. Of note, recently, Hothi *et al.* (28) performed a systematic review of cohort studies of fetuses with RPD<15 mm. The work by Hothi *et al.* (28) showed that the estimated risks of obstruction and VUR were quite low, particularly in the mild group. Therefore, there are still many controversies regarding the clinical

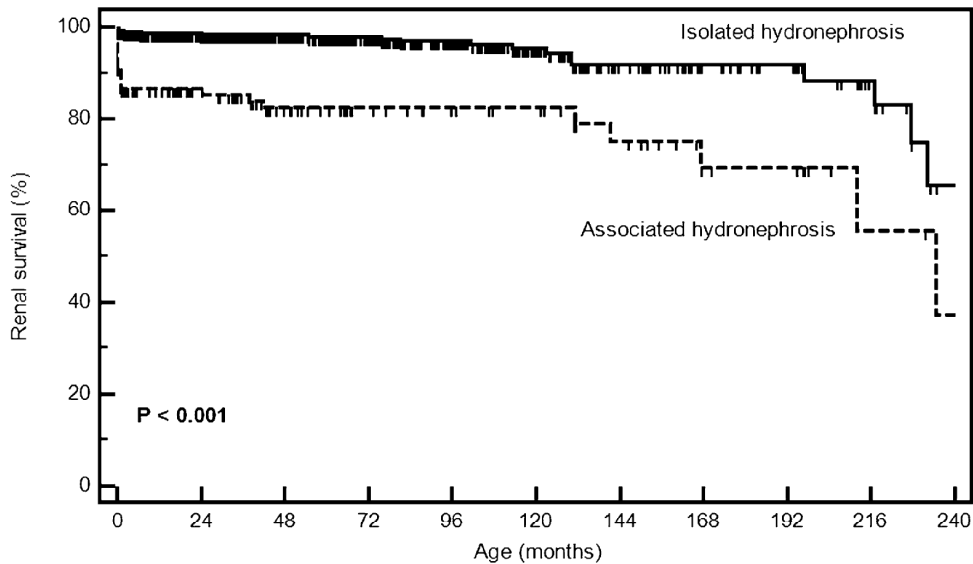
Table 2. Baseline features and clinical course of 49 children with CKD and 23 children with CKD stage 5

	CKD (%; n=49)	CKD Stage 5 (%; n=23)
Sex		
male	39 (79.6)	22 (95.5)
female	10 (20.4)	1 (4.5)
Period		
1987–1999	32 (65.3)	13 (56.5)
2000–2009	17 (34.7)	10 (43.5)
Fetal ultrasonography findings		
isolated hydronephrosis	24 (49%)	8 (34.8)
associated hydronephrosis	25 (51%)	15 (65.2)
Postnatal diagnosis		
posterior urethral valves	21 (42.9)	14 (61%)
ureteropelvic junction obstruction	9 (18.4)	—
multicystic dysplastic kidney	5 (10.2)	—
prune belly	4 (8.2)	4 (17.4)
primary megaureter	3 (6.1)	—
hypodysplastic kidneys	3 (6.1)	3 (13.0)
others	4 (8.2)	2 (8.7)
Hypertension		
present	10 (20.4)	2 (8.7)
absent	39 (79.6)	21 (91.3)
Death		
yes	10 (20.4)	9 (39.1)
no	39 (79.6)	14 (60.9)



Number at risk												
Group: 1		557	363	256	172	125	79	52	30	26	15	3
Group: 2		265	174	112	79	59	43	27	19	14	6	3

Figure 2. | Kaplan–Meier curves showing the probability of renal survival according to sex.



Number at risk												
Group: 0		708	467	319	215	154	95	59	38	30	17	4
Group: 1		114	70	49	36	30	27	20	11	10	4	2

Figure 3. | Kaplan–Meier curves showing the probability of renal survival according to the fetal US findings (isolated versus associated hydronephrosis).

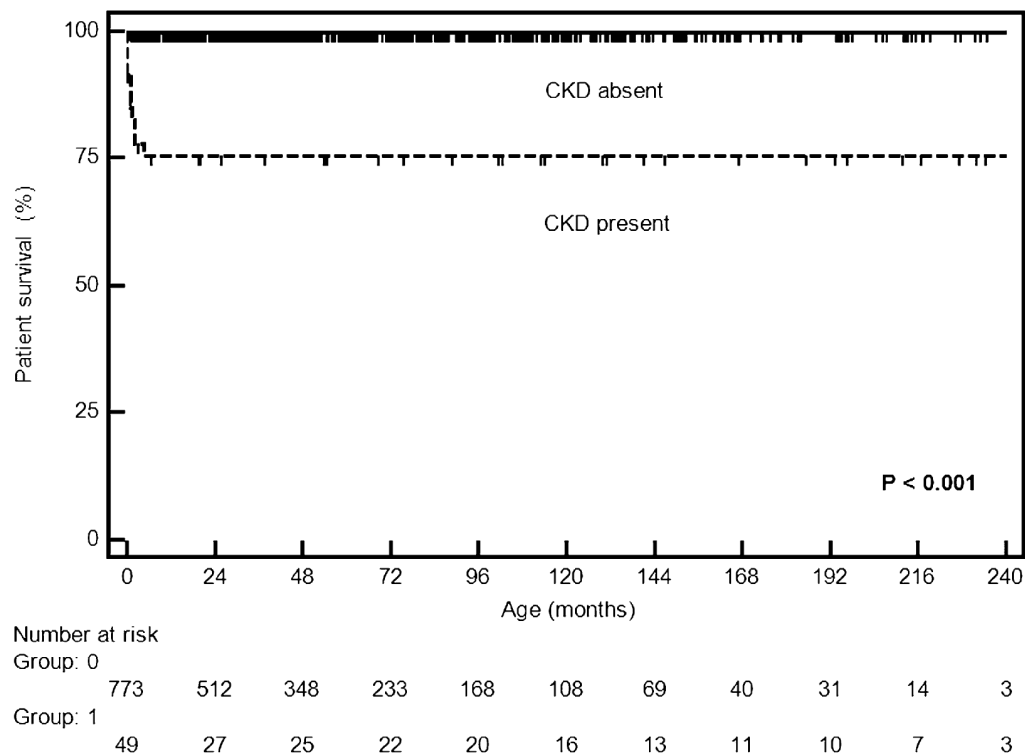


Figure 4. | Kaplan–Meier curves showing the probability of patient survival according to the presence of CKD.

significance of mild isolated ANH. Consequently, there has been an abundant and somewhat controversial literature about the best work-up and follow-up for these patients (29,30). A recent consensus statement from the Society for Fetal Urology recommends at least 1 year of follow-up for mild dilatation (31).

The rationale for antibiotic prophylaxis in children with a history of prenatally detected uropathies includes prevention of UTIs, because infants with hydronephrosis are at increased risk (31,32). UTI rates seem to be as high as 40% in children with severe hydronephrosis (33). In a previous study, we estimated a cumulative incidence of UTIs as 39% and 11% at 36 months of age for severe and mild RPD, respectively (27). However, despite early antibiotic prophylaxis and careful follow-up, UTIs occurred at a significant rate in our series (29.8%). UTI was significantly associated with female sex and urinary tract anomaly. Furthermore, most episodes of UTI occurred during the first 3 years of life (Figure 1). Thus, a careful clinical follow-up must be considered besides antibiotic prophylaxis for young children with urinary tract anomaly, especially girls. It is important to note, nevertheless, that the accurate incidence of UTIs is a difficult question to ascertain in a retrospective study (34).

To our knowledge, our study is the first to estimate renal survival in a large series of prenatally detected nephrouropathies. The probability of CKD was estimated at 6% at 10 years of age. The impairment of renal function occurred mainly in patients with ANH associated with alterations in the lower urinary tract or those patients with hypodysplastic

kidneys. As expected, there was a higher incidence of CKD in boys. This finding is related to the fact that the main CAKUT involving early development of renal impairment, such as PUVs, occur almost exclusively in boys (35). Nevertheless, it should be pointed out that this cohort is a relative short-time cohort, and some disorders, such as reflux nephropathy, may take years to impair renal function (36–38).

Hypertension was observed in 2.7% of our patients. Probably, the low prevalence of sustained hypertension in our series may have been caused by the young age of our patients. It is well known that the risk of hypertension increases with age and length of follow-up (39). Of note, 6 (19.4%) of 31 patients above 17 years of age at the end of follow-up had sustained hypertension. As expected, the risk of hypertension was greater for patients with polycystic kidneys, urinary tract obstruction, VUR, and CKD. Urinary tract obstruction and reflux nephropathy have been regarded as the most common disorders leading to hypertension in childhood (40). In this regard, the work by Parkhouse *et al.* (41) showed that 7 (8.7%) of 80 patients with PUVs in an average follow-up of 5 years were hypertensive. By survival analysis of a primary VUR cohort, the work by Simoes e Silva *et al.* (42) estimated that 50% of patients with unilateral and bilateral renal damage would have sustained hypertension at about 30 and 22 years of age, respectively.

In our series, 12 (1.5%) children died during follow-up. Death was significantly associated with being born during the first period of the study (1987–1999), presence of

associated hydronephrosis, and occurrence of CKD. Of note, all deaths occurred within the first 6 months of life. Taken together, these data show that most deaths occurred during the first years of our cohort when renal replacement therapy had not been fully implemented at our institution. Of note, in 1990, a Predialysis Interdisciplinary Management Program was created in our unit with the aim to provide full clinical assistance to children with CKD (43). We believe that this program has contributed to improving the prognosis for these patients (44,45).

Our results must be considered in light of potential limitations associated with the retrospective design. The possible main weakness is the inevitable heterogeneity in the management of patients through the decades because of the wide span of time of patient enrollment in our cohort. In addition, we had difficulty in verifying with certainty the occurrence of UTIs and its features in our series. Another limitation was the small number of deaths, which did not allow the use of multivariable analysis to identify possibly predictive factors. Moreover, we were not able to analyze variables, such as renal scarring at baseline and ethnicity, that can possibly contribute to the prediction of renal outcome. We are also aware of the limitations of the estimated GFR, especially for infants and higher GFR values (46). Nevertheless, some features of the study may increase the strength of our findings, such as the size of our sample, management by the same medical team, and relatively long follow-up.

After about 20 years of systematic approach to prenatally detected nephropathies, our understanding of clinical course and natural history of CAKUT has clearly improved. The main practical conclusion is that patients with CAKUT must be followed until adulthood with strict control of BP and renal function, especially for the high-risk subgroup of infants with associated hydronephrosis at baseline. Prediction of the risk of CKD and hypertension in individual cases is difficult, and therefore, regular follow-up remains the only way of recognizing these subjects. Additional prospective studies are necessary to establish risk stratification in children with CAKUT and propose a tailored approach.

Acknowledgments

T.J.L., G.M.P., N.N.B., and L.C.F. were recipients of Brazilian National Research Council (CNPq) fellowships. A.C.S.e.S. and E.A.O. received a research grant from the CNPq. This study was partially supported by CNPq Grant 401949/2010-9, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) Grants PPM-00152-09 and PPM-00345-11, and a National Institute of Science and Technology Medicine Molecular Grant (FAPEMIG CBB-APQ-00075-09/CNPq 573646/2008-2).

Disclosures

None.

References

- Carr MC, Kim SS: Prenatal management of urogenital disorders. *Urol Clin North Am* 37: 149–158, 2010
- Song R, Yosypiv IV: Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 26: 353–364, 2011
- Blyth B, Snyder HM, Duckett JW: Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis. *J Urol* 149: 693–698, 1993
- Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT: Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: A meta-analysis. *Pediatrics* 118: 586–593, 2006
- Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, Hawnaur JM: Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: A prospective screening programme. *BMJ* 298: 1421–1423, 1989
- Coelho GM, Bouzada MC, Pereira AK, Figueiredo BF, Leite MR, Oliveira DS, Oliveira EA: Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: A prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 22: 1727–1734, 2007
- Grazioli S, Parvex P, Merlini L, Combescure C, Girardin E: Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 25: 1687–1692, 2010
- Mallik M, Watson AR: Antenatally detected urinary tract abnormalities: More detection but less action. *Pediatr Nephrol* 23: 897–904, 2008
- Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K: HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 25: 1073–1079, 2010
- Penido Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS, Bouzada MC, Vergara RM, Souza BC: Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 21: 86–91, 2006
- Rabelo EA, Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM, Filgueiras MT, Pezzuti IL, Tatsuo ES: Natural history of multicystic kidney conservatively managed: A prospective study. *Pediatr Nephrol* 19: 1102–1107, 2004
- Rumballe B, Georgas K, Wilkinson L, Little M: Molecular anatomy of the kidney: What have we learned from gene expression and functional genomics? *Pediatr Nephrol* 25: 1005–1016, 2010
- Sidhu G, Beyene J, Rosenblum ND: Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 21: 218–224, 2006
- Oliveira EA, Diniz JS, Cabral AC, Leite HV, Colosimo EA, Oliveira RB, Vilasboas AS: Prognostic factors in fetal hydronephrosis: A multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 13: 859–864, 1999
- Oliveira EA, Diniz JS, Cabral AC, Pereira AK, Leite HV, Colosimo EA, Vilasboas AS: Predictive factors of fetal urethral obstruction: A multivariate analysis. *Fetal Diagn Ther* 15: 180–186, 2000
- Oliveira EA, Diniz JS, Vilasboas AS, Rabêlo EA, Silva JM, Filgueiras MT: Multicystic dysplastic kidney detected by fetal sonography: Conservative management and follow-up. *Pediatr Surg Int* 17: 54–57, 2001
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents: 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* 98: 649–658, 1996
- Bouzada MC, Oliveira EA, Pereira AK, Leite HV, Rodrigues AM, Fagundes LA, Gonçalves RP, Parreiras R: Diagnostic accuracy of postnatal renal pelvic diameter as a predictor of uropathy: A prospective study. *Pediatr Radiol* 34: 798–804, 2004
- 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* 24: 745–749, 2004
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G: National Kidney Foundation: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137–147, 2003
- 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* 34: 571–590, 1987
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114[2 Suppl 4th Report]: 555–576, 2004
- Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Wong CS: Association between clinical risk

- factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2172–2179, 2010
24. Damen-Elias HA, De Jong TP, Stigter RH, Visser GH, Stoutenbeek PH: Congenital renal tract anomalies: Outcome and follow-up of 402 cases detected antenatally between 1986 and 2001. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25: 134–143, 2005
 25. Duncan KA: Antenatal renal pelvic dilatation; the long-term outlook. *Clin Radiol* 62: 134–139, 2007
 26. Wollenberg A, Neuhaus TJ, Willi UV, Wissner J: Outcome of fetal renal pelvic dilatation diagnosed during the third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25: 483–488, 2005
 27. Coelho GM, Bouzada MC, Lemos GS, Pereira AK, Lima BP, Oliveira EA: Risk factors for urinary tract infection in children with prenatal renal pelvic dilatation. *J Urol* 179: 284–289, 2008
 28. Hothi DK, Wade AS, Gilbert R, Winyard PJ: Mild fetal renal pelvis dilatation: Much ado about nothing? *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 168–177, 2009
 29. Ismaili K, Avni FE, Piepsz A, Wissing KM, Cochat P, Aubert D, Hall M: Current management of infants with fetal renal pelvis dilatation: A survey by French-speaking pediatric nephrologists and urologists. *Pediatr Nephrol* 19: 966–971, 2004
 30. Toivaiainen-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* 34: 519–529, 2004
 31. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, Lee R, Perez-Brayfield M, Metcalfe 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* 6: 212–231, 2010
 32. Walsh TJ, Hsieh S, Grady R, Mueller BA: Antenatal hydronephrosis and the risk of pyelonephritis hospitalization during the first year of life. *Urology* 69: 970–974, 2007
 33. Lee JH, Choi HS, Kim JK, Won HS, Kim KS, Moon DH, Cho KS, Park YS: Nonrefluxing neonatal hydronephrosis and the risk of urinary tract infection. *J Urol* 179: 1524–1528, 2008
 34. Silva JM, Santos Diniz JS, Marino VS, Lima EM, Cardoso LS, Vasconcelos MA, Oliveira EA: Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 21: 981–988, 2006
 35. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, Innocenti ML, Somenzi D, Trivelli A, Caridi G, Izzi C, Scolari F, Mattioli G, Allegri L, Ghiggeri GM: Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 76: 528–533, 2009
 36. Silva JM, Diniz JS, Silva AC, Azevedo MV, Pimenta MR, Oliveira EA: Predictive factors of chronic kidney disease in severe vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 21: 1285–1292, 2006
 37. Smellie JM, Jodal U, Lax H, Möbius TT, Hirche H, Olbing H; Writing Committee, International Reflux Study in Children (European Branch): Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 139: 656–663, 2001
 38. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN: Childhood reflux and urinary infection: A follow-up of 10–41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 12: 727–736, 1998
 39. Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, Vitor BM, Leite AF, Oliveira EA, Simões e Silva AC: Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatr Nephrol* 26: 441–447, 2011
 40. Farnham SB, Adams MC, Brock JW 3rd, Pope JC 4th: Pediatric urological causes of hypertension. *J Urol* 173: 697–704, 2005
 41. Parkhouse HF, Barratt TM, Dillon MJ, Duffy PG, Fay J, Ransley PG, Woodhouse CR, Williams DI: Long-term outcome of boys with posterior urethral valves. *Br J Urol* 62: 59–62, 1988
 42. Simoes e Silva AC, Silva JM, Diniz JS, Pinheiro SV, Lima EM, Vasconcelos MA, Pimenta MR, Oliveira EA: Risk of hypertension in primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 22: 459–462, 2007
 43. Soares CM, Oliveira EA, Diniz JS, Lima EM, Vasconcelos MM, Oliveira GR: Predictive factors of progression of chronic renal insufficiency: A multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 18: 371–377, 2003
 44. Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, Simoes e Silva AC, Oliveira EA: Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme. *Nephrol Dial Transplant* 24: 848–855, 2009
 45. Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Silva JM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, Simoes e Silva AC, Oliveira EA: Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a predialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol* 23: 2039–2046, 2008
 46. Schwartz GJ, Furth SL: Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 22: 1839–1848, 2007

Received: April 12, 2011 **Accepted:** October 6, 2011

Published online ahead of print. Publication date available at www.cjasn.org.

ORIGINAL ARTICLE

A Predictive Model of Chronic Kidney Disease in Patients with Prenatally Detected Nephrouropathies

Running head: Prediction of Chronic Kidney Disease in Prenatally Nephrouropathies

Autores

Isabel G, Quirino, Ana Cristina Simões e Silva, Eduardo A. Oliveira et al.

¹Pediatric Nephrology Unit, ²Fetal Medicine Unit, ³CNPq fellowship

Department of Pediatrics, National Institute of Science and Technology (INCT) of Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Av Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte-MG, CEP 30130-100, Brazil.

Correspondence:

**Eduardo Araújo de Oliveira
Rua Engenheiro Amaro Lanari 389 / 501
Belo Horizonte - Minas Gerais
Postal Code: 30.310.580
e-mail : eduolive812@gmail.com**

Word Count: 2385

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to identify risk factors associated with CKD in patients with prenatally detected nephrouropathies. In addition, a risk score that might predict the chance of CKD was also proposed.

Materials and Methods: In this retrospective cohort study, 822 patients with prenatally detected nephrouropathies were systematically followed up at a tertiary Renal Unit for a median time of 43 months. The primary outcome was the occurrence of CKD and the variables analyzed were gender, laterality, fetal ultrasonography findings, baseline serum creatinine, and presence of nephrouropathies. Predictive model was developed using Cox proportional hazards model and evaluated using C statistics. A prognostic weighting was derived for each variable and a total prognostic risk score was calculated by the sum of these weightings.

Results: CKD stage II or higher occurred in 49 (6%) children with an estimated glomerular filtration rate of 27.0 ml/min/1.73 m² (IQ, 11.4 – 73.2). The most accurate model included bilateral hydronephrosis, oligohydramnios, baseline serum creatinine, and postnatal diagnosis as hypodysplasia and obstructive uropathy in the development cohort. By survival analysis it was estimated that at 10 years of age, the probability of renal survival was about 98%, 86% and 52% for those patients assigned to low-risk, medium and high-risk groups, respectively.

Conclusion: The predictive model of CKD might contribute to early identification of a subgroup of patients with prenatally detected nephrouropathies at high risk for renal impairment.

Keywords: fetal hydronephrosis – survival analysis – risk factors – chronic kidney disease

Introduction

Nothing in pediatric nephrourology is as exciting or important as the ability to impact conditions found in the developing fetus and newborn¹. The detection of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in utero has permitted early management of these conditions². Although prenatal diagnosis of CAKUT has been recognised as a prominent feature for more than two decades, there are still limited data regarding risk factors related with the development of chronic kidney disease (CKD) in children with prenatally detected nephrouropathies²⁻³. This issue is not clearly addressed in the current medical literature. Therefore, to establish a tailored medical management for CAKUT, the clinicians need to know factors that might predict the occurrence of CKD⁴.

We have recently described in a retrospective cohort study the clinical course of a 822 children with prenatally detected nephrouropathies⁵. In the present study, we extended our analysis with the purposes of determining the occurrence of CKD stage II or higher and of identifying potential risk factors that are independently associated with CKD in a long-term follow-up. Furthermore, we aimed to implement a novel score to stratify the risk for CKD in patients with CAKUT.

Patients and Methods

Patients. At the Fetal Medicine Unit, each fetus underwent a detailed anatomic study aimed at detecting CAKUT and other organ abnormalities as previously described elsewhere⁶. Briefly, specific ultrasound findings such as the presence of renal, ureteral, and bladder involvement, and volume of amniotic fluid were recorded. The records of 914 patients diagnosed as CAKUT were then reviewed. Fetuses with aneuploidy or multiple malformations were excluded from the analysis (n= 82). We also excluded 10 patients from the analysis who were lost to follow-up soon after birth. Therefore, 822 patients with prenatally detected CAKUT who were admitted at the Pediatric Nephrology Unit of Clinics Hospital from Federal University of Minas Gerais (UFMG, Brazil) between 1989 and 2009 were included in this retrospective cohort study.

Study protocol. During the last 20 years of systematic approach to and follow-up of infants with prenatally detected CAKUT at our Unit, the postnatal investigation of these infants has changed. In the first decade of the study, infants were investigated according to a comprehensive systematic protocol described elsewhere⁷. After 2000, we developed a more tailored clinical protocol⁸⁻⁹. Briefly, an ultrasound scan was performed after the first week of postnatal life and all infants underwent a voiding cystourethrogram (VCUG). After 2009, VCUG were only performed in a selected subgroup of patients¹⁰. Antibiotic prophylaxis was started on the first postnatal day and maintained according to the definitive diagnosis. Ultrasound (US) scans, clinical examination (including growth and blood pressure measurements), and laboratory reviews (including urine culture and serum creatinine) were scheduled at 6-month intervals. When the VCUG was normal but postnatal ultrasound scans demonstrated renal pelvis dilatation (RPD) ≥ 10 mm, renal scintigraphy was performed after the first month^{8, 11}.

Outcomes. The event of interest was occurrence of CKD. CKD was defined as a glomerular filtration rate (GFR) $<$ or equal to 89 ml/min per 1.73 m² in two consecutive exams and CKD was classified in stages according to the National Kidney Foundation practice guidelines¹². GFR was estimated by the formula of Schwartz et al.¹³.

Variables. The following variables were included in the analysis: gender, RPD laterality (unilateral vs. bilateral), fetal US findings (isolated fetal hydronephrosis vs. hydronephrosis associated with lower urinary tract abnormalities), oligohydramnios, period of diagnosis (1989 to 1999 vs. 2000 to 2009), serum creatinine at baseline, and the presence/absence of urinary tract anomalies.

Clinical definitions. Combined data obtained by VCUG, renal scintigraphy, and sequential US were considered for the diagnosis of urinary tract abnormalities. Data from post-mortem examinations were also considered for the diagnosis when appropriate. The absence of any recognized uropathy was classified as idiopathic hydronephrosis. The presence of urinary tract anomalies was classified as uropathy without obstruction, hypodysplasia, and obstructive uropathy. Isolated hydronephrosis was defined as the presence of RPD ≥ 10 mm without any other alterations of the urinary tract. Associated hydronephrosis was defined as the presence of RPD > 10 mm combined with other alterations such as megaureter and oligohydramnios. Oligohydramnios was determined on the basis of the amniotic fluid

index¹⁴. Blood pressure measurements were performed as recommended by the Working Group of the National High Blood Pressure Education Program¹⁵. Reference values and definitions of normal blood pressure, pre-hypertensive state and sustained hypertension were based on The Fourth Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents¹⁵.

Statistical analysis. The values are expressed as medians and interquartile range (IQ) or means and standard deviation (SD), when appropriate. The Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test was used to compare nonparametric continuous variables. Univariate analyses on continuous prognostic factors were performed using Cox regression, and categorical prognostic factors were analyzed using the Kaplan-Meier and the log-rank methods. A Cox proportional hazards model was applied to identify variables that were independently associated with occurrence of CKD. Only those variables that were associated with the event of interest by univariate analysis ($p < 0.25$) were included in the initial Cox regression model. Then, using a backward elimination strategy, we included in the final model those variables that retained a significant independent association. All reported P values are 2-sided, and a P value of less than 0.05 was considered statistically significant. A predictive model was then built from these data by dividing each β coefficient in the final multivariable model with significant predictors by the lowest β . The coefficients β were used for factor weighing; points were assigned to each independent prognostic factor, its coefficient being rounded to the nearest integer. Finally, we calculated a prediction score for each patient by summing up the points. The prognostic score derived was then grouped into three categories: low-risk, medium-risk, and high-risk group. We assessed the predictive accuracy of the derived model by looking components of accuracy: discrimination and calibration. Discrimination was evaluated using the C statistic that represents the area under the receiver operating characteristic curve (for which larger values indicate better discrimination). The model calibration (or how closely the predicted probabilities reflect actual risk) for CKD prediction at 5 years was assessed in the population by plotting the observed Kaplan-Meier and predicted Cox proportional hazards probability of CKD. Finally, we estimated by Kaplan-Meier method the probability of renal survival according to the categories derived in our model¹⁶⁻¹⁹.

Ethical aspects. The study was approved by the Ethics Committee of UFMG.

Results

Baseline findings

A total of 822 patients were included in the analysis. Median follow-up time was 43 months (IQ, 18.6–94.7 months) for those patients who survived neonatal period. A total of 310 (37.7%) patients were followed up for more than 5 years and 126 (15%) for more than 10 years. The main baseline clinical characteristics are summarized in Table 1.

Table 1

Of 822 patients, 49 (6%) developed CKD with a median GFR of 27.0 ml/min per 1.73 m² (IQ, 11.4 – 73.2). At the end of follow-up, 14 patients had CKD stage 2, 9 had CKD stage 3, 2 had CKD stage 4, and 24 (2.8%) reached CKD stage 5 with a median GFR of 10.8 ml/min per 1.73 m² (IQ, 7.6–17.7). Of 23 patients, 11 died within the first months of life, 10 were on peritoneal dialysis, and 3 underwent renal transplantation. It was estimated by survival analysis that the probability of CKD for patients with prenatally detected nephropathies was 6% at 10 years of age. The laboratory evaluation at the last visit included in the follow-up revealed a median serum creatinine of 0.4 mg/dl (IQ, 0.34–0.54) for patients who did not present CKD. The mean estimated GFR was 127.7 ml/min per 1.73 m² (IQ, 106–152.7).

Univariate survival analysis

Univariate analyses suggested that gender (log-rank = 4.6, P = 0.031), associated hydronephrosis (log-rank = 39.4, P < 0.001), bilateral hydronephrosis (log-rank = 58.9, P < 0.001), oligohydramnios (log-rank = 98.2, P < 0.001), postnatal diagnosis (log-rank = 27.3, P < 0.001), and baseline serum creatinine (hazard ratio = 6.4, P < 0.001) were associated with the occurrence of CKD.

Multivariate analysis

In multivariate analysis, after adjustment by Cox regression model, five variables remained as independent predictors of CKD in children with prenatally detected

nephrouropathies: bilateral hydronephrosis, oligohydramnios, serum creatinine, postnatal diagnosis as hypodysplasia and obstructive uropathy (Table 2).

Table 2

A prognostic weighting was derived for each variable by dividing each B coefficient by the lowest B, i.e., 0.1153. The highest prognostic weighting was bilateral hydronephrosis (3 points). Hypodysplasia and obstructive uropathy had weightings of 2 points. The lowest prognostic weighting was oligohydramnio (1 point). Serum creatinine levels at baseline were divided into four categories: 0 points (0.1 to 0.29 mg/dl); 3 points (0.3 to 0.69 mg/dl), 7 points (0.7 to 0.99 mg/dl), 9 points (>1 mg/dl). Finally, a total prognostic risk score was calculated by the sum of these weightings for the 5 variables. A risk score was calculated for each patient by adding up these points. Risk score ranged from 0 to 24 points (median, 5 points). The accuracy of the score applied to the sample was high, with a mean c statistic of 0.915 (95%CI, 0.878 – 0.920), 0.864 (95%CI, 0.790 – 0.938), and 0.854 (95%CI, 0.771 – 0.938) with the follow-up of 5, 10, and 15 years respectively (figure 1). Finally, the prognostic risk score was divided into 3 categories: low risk (less than 8 points), medium risk (between 8 and 16 points), high risk (more than 16 points). Of 822, 699 patients (85%) were classified as low risk, 73 (8.9%) were classified as medium risk, and 50 patients (6.1%) were classified as high risk of development of CKD. Table 3 shows the hazard ratio for each risk group stratum derived from the Cox regression model. The hazard ratio of CKD was about 10 higher for the intermediate risk group when compared with that of the low risk sub-group (reference) and about 33 times higher for the high risk group than reference. By survival analysis it was estimated that at 10 years of age, only 2,2% of those patients assigned to low-risk group might develop CKD, whereas the percentages for medium-risk and high-risk group were respectively of 13.5% and 48% (Figure 2).

Figure 1

Table 3

Figure 2

Discussion

In this retrospective cohort study, we investigated the possible predictive factors associated with development of CKD in a large series of pediatric patients with prenatally detected nephrouropathies. In addition, we have developed a risk prediction model for progression to CKD among this population. Our model use simple laboratory and imaging data that are routinely obtained in neonates with antenatal hydronephrosis or other suspected CAKUT. The main finding of our study is that there is a subgroup of high-risk patients for renal impairment and consequently some children with prenatally detected CAKUT should have long-term follow-up.

The clinical spectrum of CAKUT includes a variety of malformations of the urinary tract. Understanding the rate of progression for the different CAKUT categories and predicting long-term outcome is critical for an accurate clinical management of these patients and for the transition of care from pediatric to adult nephrology and urology²⁰⁻²¹. CAKUT are the most common causes of pediatric urological disorders, which frequently led to morbidity and mortality in children. In addition, congenital nephrouropathies are the main cause of pediatric chronic kidney disease, accounting for approximately 50% of cases²²⁻²³. These anomalies involve approximately 0.5% of all pregnancies and an early recognition may allow an earlier treatment and possibly preservation of renal function²⁴⁻²⁵. Of particular interest, the estimated probability of CKD was 6% at 10 years of age in our series as a whole⁵. Nevertheless, the probability of renal impairment increased to 48% for those patients assigned to high-risk group.

Our model relies on laboratory data and imaging markers of CAKUT severity to predict the risk of renal function deterioration. In our analysis, five variables remained in the final model as independent predictors of CKD: oligohydramnios, bilateral US findings, serum basal creatinine, and a postnatal diagnosis of obstructive uropathy or renal hypodysplasia. Although all these laboratory and imaging markers have been previously associated with progression to CKD, our study integrates all of them into a single predictive model. Bilateral renal disease with oligohydramnios indicates significant global fetal renal dysfunction and is a risk factor for the development of pulmonary hypoplasia^{7, 26}. Our findings was similar to the Klaassen et al.²⁷ study by

showing higher proportion of CKD between children with history of oligohydramnios. In this study, all patients with renal oligohydramnios who survived neonatal period developed CKD. As expected, renal hypodysplasia and obstructive uropathy were associated with the development of CKD in our series. Nevertheless, somewhat unexpected, Sanna-Cherchi et al.⁴ have recently shown that the risk for dialysis was significantly higher for patients with a solitary kidney or with renal hypodysplasia associated with posterior urethral valves (hazard ratios of 2.43 and 5.1, respectively) compared to patients with unilateral or bilateral renal hypodysplasia or multicystic kidney, and was independent of other prognostic factors.

Our study has some limitations and several methodological considerations should be taken into account when evaluating our findings. First, we did not validate this risk prediction instrument in an independent cohort. Second, our study sample consisted of a referred CAKUT population born and followed up at a tertiary center; therefore, our conclusions should not be generalized to a nonreferred CAKUT population. In addition, we were not able to systematically analyze variables such as renal pelvic dilatation at baseline, ureteral dilatation, and ethnicity that could possibly contribute to the prediction of outcome of neonates with CAKUT. Therefore, we believe that further studies must include other variables such as degree of hydronephrosis, low birth weight, prematurity as well as time-dependent variables such as proteinuria and hypertension that possibly can contribute for the prediction of renal outcome²⁸⁻²⁹. Nevertheless, some features of the study may increase the strength of our findings such as the large dataset collected over many years and the well-established protocol for data collection and for both prenatal and postnatal diagnosis.

In conclusion, we have developed an accurate predictive model for progression to CKD in children with prenatally detected CAKUT. Our model uses routinely available laboratory and imaging data and can predict the long-term risk of renal impairment with high accuracy. In addition, our predictive model could be easily implemented in the clinical practise. External validation in diverse CAKUT prospective cohorts is clearly needed.

Acknowledgements. This study was partially supported by CNPq (Brazilian National Research Council, Grant 401949/2010-9), FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, Grant PPM-00152-09 and Grant PPM-00345-11), and the INCT-MM Grant (FAPEMIG: CBB-APQ-00075-09 / CNPq 573646/2008-2). TJL, GMP, NNB, and LGF were the recipients of CNPq fellowships. Dr. EA Oliveira and Dr. AC Simões e Silva received a research grant from CNPq.

Conflicts of interest . none

REFERENCES

1. McKenna, P. H.: Prenatally detected hydronephrosis: impact on postnatal outcomes. *J Urol*, **179**: 18, 2008
2. 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
3. Thomas, D. F.: Prenatal diagnosis: what do we know of long-term outcomes? *J Pediatr Urol*, **6**: 204, 2010
4. Sanna-Cherchi, S., Ravani, P., Corbani, V. et al.: Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int*, **76**: 528, 2009
5. Quirino, I. G., Diniz, J. S., Bouzada, M. C. et al.: Clinical course of 822 children with prenatally detected nephropathies. *Clin J Am Soc Nephrol*, **7**: 444, 2012
6. Melo, B. M., Aguiar, M. J. B., Viana, M. C. F. et al.: Early risk factors for neonatal mortality in CAKUT: analysis of 524 affected newborns. *Pediatr Nephrol*, **in press**, 2012.
7. Oliveira, E. A., Diniz, J. S., Cabral, A. C. et al.: Prognostic factors in fetal hydronephrosis: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol*, **13**: 859, 1999
8. 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
9. Rabelo, E. A., Oliveira, E. A., Silva, G. S. et al.: Predictive factors of ultrasonographic involution of prenatally detected multicystic dysplastic kidney. *BJU Int*, **95**: 868, 2005
10. 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
11. 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
12. Levey, A. S., Coresh, J., Balk, E. et al.: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*, **139**: 137, 2003
13. Schwartz, G. J., Brion, L. P., Spitzer, A.: The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*, **34**: 571, 1987
14. Phelan, J. P., Smith, C. V., Broussard, P. et al.: Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36- 42 weeks' gestation. *J Reprod Med*, **32**: 540, 1987
15. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, **114**: 555, 2004
16. Moons, K. G., Kengne, A. P., Grobbee, D. E. et al.: Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*, 2012
17. Moons, K. G., Kengne, A. P., Woodward, M. et al.: Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*, 2012
18. Steyerberg, E.: *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating* Springer, p. 500, 2008

19. Sullivan, L. M., Massaro, J. M., D'Agostino, R. B., Sr.: Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*, **23**: 1631, 2004
20. Woodhouse, C. R., Neild, G. H., Yu, R. N. et al.: Adult Care of Children From Pediatric Urology. *J Urol*, 2012
21. Corbani, V., Ghiggeri, G. M., Sanna-Cherchi, S.: 'Congenital solitary functioning kidneys: which ones warrant follow-up into adult life?'. *Nephrol Dial Transplant*, **26**: 1458, 2011
22. Dodson, J. L., Jerry-Fluker, J. V., Ng, D. K. et al.: Urological disorders in chronic kidney disease in children cohort: clinical characteristics and estimation of glomerular filtration rate. *J Urol*, **186**: 1460, 2011
23. Soares, C. M., Diniz, J. S., Lima, E. M. et al.: Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol*, **23**: 2039, 2008
24. Estrada, C. R., Jr.: Prenatal hydronephrosis: early evaluation. *Curr Opin Urol*, **18**: 401, 2008
25. Estrada, C. R., Peters, C. A., Retik, A. B. et al.: Vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children with a history of prenatal hydronephrosis--should voiding cystourethrography be performed in cases of postnatally persistent grade II hydronephrosis? *J Urol*, **181**: 801, 2009
26. Kemper, M. J., Mueller-Wiefel, D. E.: Prognosis of antenatally diagnosed oligohydramnios of renal origin. *Eur J Pediatr*, **166**: 393, 2007
27. Klaassen, I., Neuhaus, T. J., Mueller-Wiefel, D. E. et al.: Antenatal oligohydramnios of renal origin: long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant*, **22**: 432, 2007
28. Soares, C. M., Diniz, J. S., Lima, E. M. et al.: Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme. *Nephrol Dial Transplant*, **24**: 848, 2009
29. Staples, A. O., Greenbaum, L. A., Smith, J. M. et al.: Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol*, **5**: 2172, 2010

Table 1: Baseline findings of 822 infants with prenatally detected nephrouropathies, and 49 children who developed chronic kidney disease.

	N (%) (n = 822)	CKD (%) (n = 49)
Gender		
Male	557 (67.8)	39 (79.6)
Female	265 (32.2)	10 (20.4)
Laterality – fetal US		
Unilateral	491 (59.7)	12 (24.5)
Bilateral	331 (40.3)	37 (75.5)
Period		
1989 – 1999	273 (33.2)	32 (65.3)
2000 - 2009	549 (66.8)	17 (34.7)
Fetal US findings		
Isolated hydronephrosis	618 (75.2)	24 (49%)
Associated hydronephrosis	204 (24.8)	25 (51%)
Postnatal diagnosis		
Idiopathic hydronephrosis	308 (37.5)
Ureteropelvic junction obstruction	157 (19.1)	7 (14.2)
Multicystic dysplastic kidney	89 (10.8)	3 (6.1)
Vesicoureteral reflux	67 (8.2)	3 (6.1)
Primary megaureter	60 (7.3)	2 (4.1)
Posterior urethral valves	46 (5.6)	21 (42.9)
Ureterocele	28 (3.4)	2 (4.1)
Hypodysplastic kidney	20 (2.4)	3 (6.1)
Prune-belly syndrome	10 (1.2)	5 (10.2)
Others	38 (4.6)	3 (6.1)
Oligohydramnio		
Absence	804 (97.8)	38 (77.6)
Present	18 (2.2)	11 (22.4)

Table 2 – Factors associated with CKD after adjustment by Cox regression model (n = 822).

Factor	Hazard Ratio	95%CI	p
Bilateral hydronephrosis	27.6	6.3 – 119.9	<0.001
Oligohydramnios	3.7	1.8 – 7.5	<0.001
Serum Creatinine (baseline)	3.2	2.2 – 4.5	<0.001
Postnatal diagnosis			
Hydronephrosis *			
Hypodisplasia renal	11.0	2.7 – 44.1	0.001
Obstructive uropathy	6.2	1.8 – 21.5	0.004

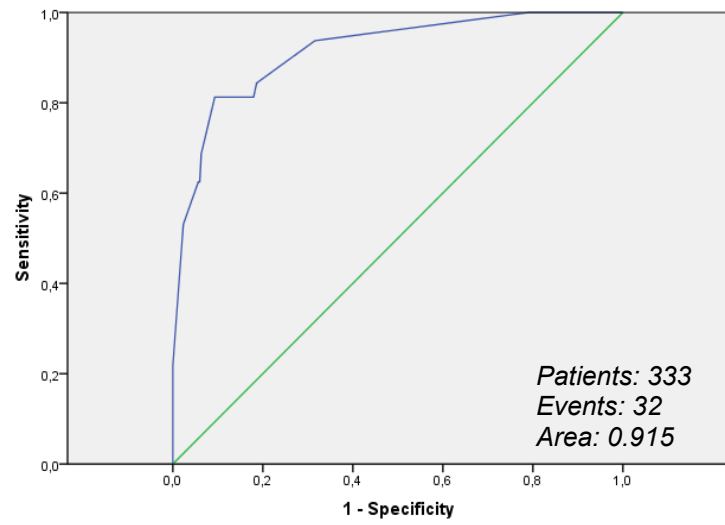
* Hydronephrosis without obstruction (Reference)

Table 3 – Risk of CKD for three categories.

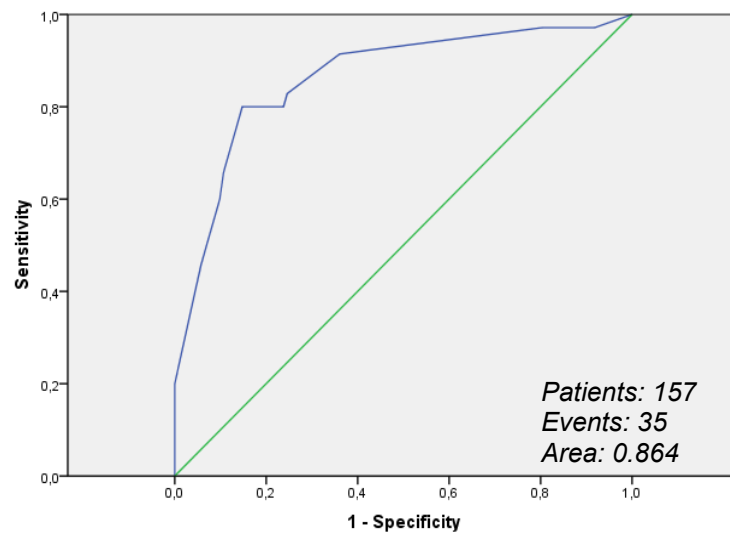
Risk categories	Hazard Ratio	95%CI	p
Low * (n = 699)			
Medium (n = 73)	10.8	4.5 – 25.6	<0.001
High (n = 50)	33.7	15.6 – 72.9	<0.001

* Reference

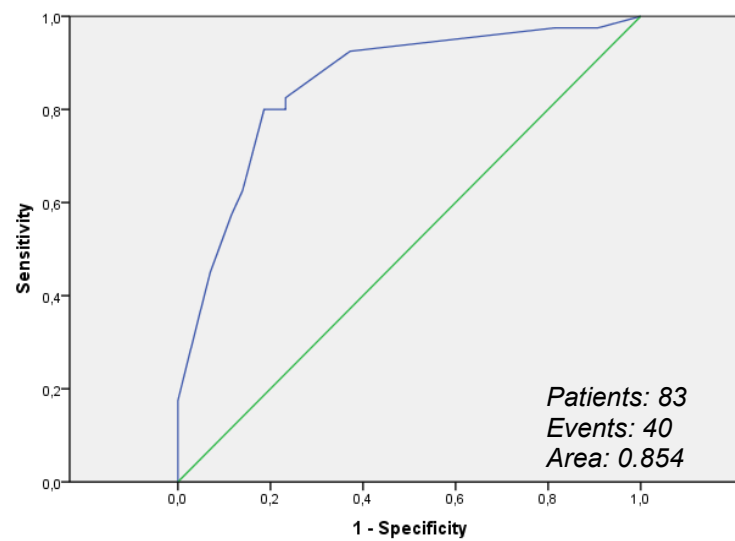
Figure legends



(a)



(b)



(c)

FIGURE 1 - Receiver Operating Characteristic Curve Risk Score of CKD according to follow-up time. (a) 5 years follow-up; (b) 10 years follow-up; (c) 15 years follow-up.

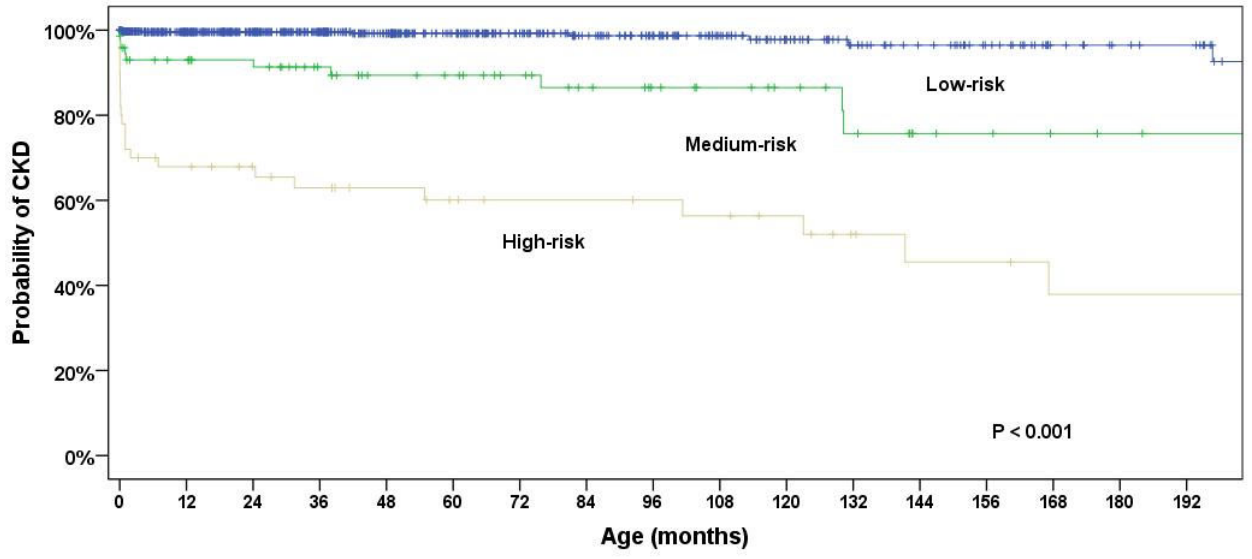


FIGURE 2 - Kaplan-Meier Survival plot for CKD Risk groups.

VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico fetal, apesar de representar um avanço na detecção e avaliação precoce de possíveis malformações dos rins e do trato urinário, ainda apresenta lacunas a respeito da importância dessas detecções na prevenção de complicações, como a DRC. Nesse contexto se inseriu o nosso trabalho. A presente tese consistiu de uma coorte retrospectiva de pacientes com CAKUTs detectadas durante o período pré-natal. Os objetivos e resultados obtidos foram apresentados sob a forma de dois artigos científicos.

No primeiro estudo, foram analisados os dados iniciais dos pacientes, bem como o curso clínico dos mesmos quanto à ocorrência de ITU, DRC, HAS, intervenções cirúrgicas e óbito. No nosso trabalho, cujos resultados iniciais coincidem com aqueles da literatura, houve maior proporção de pacientes do sexo masculino e com hidronefrose leve a moderada. Nosso trabalho mostrou que, a despeito da antibioticoprofilaxia e do acompanhamento rigoroso, a ITU ocorreu em aproximadamente 30% dos pacientes. A ITU esteve associada com o sexo feminino e a presença de malformações do trato urinário inferior. Já a HAS teve uma baixa prevalência de 2,7%, provavelmente devido à baixa idade dos nossos pacientes. Entretanto, ao estratificarmos nossos pacientes de acordo com a faixa etária, demonstrou-se que uma proporção importante de pacientes possivelmente se tornará hipertensa quando adolescentes ou adultos jovens. Sabe-se que o risco de HAS associa-se com a idade e com o tempo de seguimento¹. Quanto à ocorrência de DRC, 6% dos pacientes evoluíram para DRC aos 10 anos de idade. A perda da função renal ocorreu, principalmente, em pacientes com hidronefrose fetal associada com alterações do trato urinário inferior e aqueles pacientes com hipodisplasia renal. Em relação aos óbitos ocorridos durante o estudo, houve associação com o nascimento no primeiro período do estudo, com a presença de hidronefrose associada e com a presença de DRC. Acreditamos que a implantação do Programa Interdisciplinar de Prevenção e Assistência da Doença Renal Crônica em nossa Unidade de Nefrologia Pediátrica, em 1990, contribuiu, de forma significativa, para a diminuição da morbimortalidade desses pacientes³⁻⁵.

No segundo artigo, a análise dos resultados foi estendida para a identificação de fatores de risco que foram independentemente associados com a

ocorrência de DRC na nossa coorte. Além disso, foi desenvolvido um escore de risco para a classificação dos pacientes portadores de nefrouropatias detectadas durante o pré-natal em grupos de risco para a ocorrência de DRC (baixo risco, médio risco e alto risco). Em nossa análise, cinco variáveis permaneceram no modelo final como preditores independentes de DRC, após análise multivariada: oligohidrâmnio, alterações ultrassonográficas bilaterais, creatinina sérica basal e diagnóstico pós-natal de uropatia obstrutiva e hipodisplasia renal. Embora todos esses marcadores laboratoriais e de imagem já tenham sido previamente associados com a DRC, nosso estudo os integrou em um único modelo preditivo. Acrescenta-se, ainda, que 85% dos nossos pacientes foram classificados em baixo risco e apenas 6,1% dos pacientes foram classificados em alto risco para o desenvolvimento de DRC. Entretanto, o risco de desenvolvimento de DRC em 10 anos para os pacientes classificados nos subgrupos de risco intermediário e alto foi, respectivamente, 10 vezes e 33 vezes maior do que para os pacientes do subgrupo de baixo risco. Salienta-se que o poder de discriminação do modelo preditivo desenvolvido foi considerado alto, tanto com um tempo de seguimento de 5, quanto de 10 e de 15 anos.

A principal contribuição do nosso trabalho é que o curso clínico dos pacientes portadores de CAKUT é heterogêneo e que há um grupo de pacientes com risco aumentado para o desenvolvimento de DRC. Esse grupo necessita um acompanhamento mais rigoroso. Possivelmente, a instituição de medidas de nefroproteção poderá contribuir para a preservação da função renal residual, evitando ou adiando a necessidade de terapia de substituição da função renal. Neste contexto, estudos de modelos preditivos clínicos que identifiquem possíveis fatores de risco associados à deterioração da função renal podem contribuir para melhorar o prognóstico desses pacientes de alto risco. Ressalta-se, ainda, a importância do acompanhamento dos pacientes portadores de CAKUT, já que aproximadamente 30% dessas crianças necessitaram procedimentos cirúrgicos ou tiveram recorrência de ITU durante o seguimento. Entretanto, a maioria dos pacientes tem um curso clínico relativamente benigno, principalmente aqueles pacientes com hidronefrose fetal isolada.

A presente pesquisa apresenta algumas limitações que devem ser consideradas para análise crítica dos resultados obtidos. Primeiramente, devem-se considerar as limitações inerentes a um estudo retrospectivo, a saber, os dados que

não foram passíveis de recuperação e o viés de amostragem. Nossa amostra consistiu de uma população de pacientes com CAKUT nascidos e acompanhados em um hospital terciário. Nesse sentido, nossos achados não podem ser generalizados para uma população de pacientes com CAKUT não referenciada. Acrescenta-se, ainda, que não incluímos algumas variáveis que, possivelmente, podem contribuir para ampliar o modelo de predição de DRC nesses pacientes, como o grau da hidronefrose, o baixo peso ao nascimento e a prematuridade, além de variáveis tempo-dependentes, como hipertensão e proteinúria. Ressalta-se, ainda, que o instrumento de predição de risco apresentado no presente estudo ainda não foi validado em uma coorte independente.

Por outro lado, a presente pesquisa tem como pontos positivos o significativo tamanho da amostra e o longo tempo de seguimento, sendo comparável a estudos multicêntricos relevantes sobre o mesmo tema⁵⁻⁸. Além disso, a uniformização do estudo quanto à origem dos pacientes, a utilização de protocolos bem estabelecidos para o seguimento, a disponibilidade de equipamentos de boa qualidade para realização de exames de imagem e o acompanhamento contínuo por equipe de saúde devidamente capacitada e proveniente de um único centro de referência são aspectos que certamente fortalecem nossos achados.

Vale ressaltar ainda que nosso estudo foi o primeiro a estimar a sobrevida renal de uma grande coorte de pacientes com nefrouropatias detectadas durante o período pré-natal. Foi proposto um modelo preditivo acurado para a progressão de DRC em crianças com CAKUT diagnosticadas durante o pré-natal. Nosso modelo utiliza dados laboratoriais e de imagem rotineiramente solicitados durante o seguimento dos pacientes e pode prever o risco a longo prazo de perda da função renal com alta acurácia. Acrescenta-se que nosso modelo pode ser facilmente utilizado na prática clínica. Há necessidade, contudo, de validação externa, de preferência em um estudo de coorte prospectivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, Vitor BM, Leite AF, Oliveira EA, Simões e Silva AC. Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatr Nephrol* 26:441-447, 2011.
2. Soares, CM, Oliveira, EA, Diniz, JS, Lima, EM, Vasconcelos, MM & Oliveira, GR: Predictive factors of progression of chronic renal insufficiency: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol*, 18: 371-7, 2003.
3. Soares, CM, Diniz, JS, Lima, EM, Oliveira, GR, Canhestro, MR, Colosimo, EA, Simoes e Silva, AC & Oliveira, EA: Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme. *Nephrol Dial Transplant*, 24: 848-55, 2009.
4. Soares, CM, Diniz, JS, Lima, EM, Silva, JM, Oliveira, GR, Canhestro, MR, Colosimo, EA, Simoes e Silva, AC & Oliveira, EA: Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol*, 23: 2039-46, 2008.
5. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. *Pediatrics*, 111: e382-7, 2003.
6. U.S. Renal Data System, *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011. Publications based upon USRDS data reported here or supplied upon request must include this citation and the following notice: The data reported here have been supplied by the United States Renal Data System (USRDS). Disponível em http://www.usrds.org/2011/view/v2_01.asp. Acesso em 10 de abril de 2012.
7. Disponível em <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2011.pdf>. Acesso em 10 de abril de 2012.
8. Harambat , Stralen KJV, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 27:363-373,2012.

VII. PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURA

Diante das considerações acima delineadas, é evidente que novos estudos se fazem necessários para esclarecer diversas dúvidas que permeiam a questão do diagnóstico e evolução dos pacientes e crianças portadoras do complexo CAKUT. Alguns possíveis estudos são pontuados a seguir:

- Modelos de predição clínica incorporando variáveis, como diâmetro da pelve renal e outros marcadores ecográficos e biológicos, como prematuridade, baixo peso ao nascimento, acidose metabólica, ácido úrico, obesidade e variáveis tempo-dependentes, como hipertensão e proteinúria.
- Avaliar o presente estudo quanto à validação do modelo preditivo de desenvolvimento de DRC;
- Avaliar os pacientes com válvula de uretra posterior quanto ao tratamento intra-uterino;
- Avaliar questões pertinentes aos modelos de predição clínica, como extensão, calibração e validação.
- Estudo de novos biomarcadores urinários e séricos que possam prever alguns desfechos, como obstrução significativa do trato urinário, deterioração da função renal e hipertensão arterial.
- Estudo de marcadores genéticos, como polimorfismos e mutações possivelmente mais prevalentes nesta população, que possam auxiliar na compreensão da ontogênese do complexo CAKUT e, conseqüentemente, contribuir para aconselhamento genético e tratamento individualizado para esses pacientes.

ANEXO 1

Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética da UFMG

UFMG	<p style="text-align: center;">Universidade Federal de Minas Gerais Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP</p>
------	--


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

ANEXO 2

Cópia da Ata de Defesa



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409 9641 FAX: (31) 3409 9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de ISABEL LUIZA GOMES QUIRINO nº de registro 2010667667. Às nove horas, do dia trinta e um de maio de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "CURSO CLÍNICO DE 822 CRIANÇAS COM DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE NEFROUROPATIAS: DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE PREDIÇÃO CLÍNICA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA", requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Eduardo Araújo de Oliveira, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira - Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profª. Ana Cristina Simões e Silva - Coorientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profª. Eleonora Moreira Lima	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profª. Alamanda Kfourí Pereira	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APTA</u>
Profª. Cristina Maria Bouissou Morais Soares	Instituição: HC/UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Paulo Cesar Koch Nogueira	Instituição: UNIFESP	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações a candidato foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 31 de maio de 2012.

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira / orientador Eduardo Araújo de Oliveira

Profª. Ana Cristina Simões e Silva Ana Cristina Simões e Silva

Profª. Eleonora Moreira Lima Eleonora Moreira Lima

Profª. Alamanda Kfourí Pereira Alamanda Kfourí Pereira

Profª. Cristina Maria Bouissou Morais Soares Cristina Maria Bouissou Morais Soares

Prof. Paulo César Koch Nogueira Paulo César Koch Nogueira

Profª. Ana Cristina Simões e Silva /Coordenadora Ana Cristina Simões e Silva

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Profª. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

ANEXO 3**Declaração de Aprovação**
**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br

**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Eduardo Araújo de Oliveira, Ana Cristina Simões e Silva, Eleonora Moreira Lima, Alamanda Kfoury Pereira, Cristina Maria Bouissou Morais Soares e Paulo César Koch Nogueira aprovou a tese de doutorado intitulada: **"CURSO CLÍNICO DE 822 CRIANÇAS COM DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL DE NEFROUROPATIAS: DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE PREDIÇÃO CLÍNICA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA"** apresentada pela Doutoranda **ISABEL LUIZA GOMES QUIRINO** para obtenção do título de doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 31 de maio de 2012.

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira
Orientador

Profª. Ana Cristina Simões e Silva

Profª. Eleonora Moreira Lima

Profª. Alamanda Kfoury Pereira

Profª. Cristina Maria Bouissou Morais Soares

Prof. Paulo César Koch Nogueira