UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

WILLIAM SCHNEIDER DA CRUZ KRETTLI

ESTUDO LONGITUDINAL DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS ANTENATAIS DO SISTEMA NEFROURINÁRIO COM A OCORRÊNCIA DE DESFECHOS CLÍNICOS NOS PERÍODOS PÓS-NATAL, INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA, EM PACIENTES COM ANOMALIAS CONGÊNITAS DO RIM E DO TRATO URINÁRIO

Belo Horizonte
2013

WILLIAM SCHNEIDER DA CRUZ KRETTLI

ESTUDO LONGITUDINAL DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS ANTENATAIS DO SISTEMA NEFROURINÁRIO COM A OCORRÊNCIA DE DESFECHOS CLÍNICOS NOS PERÍODOS PÓS-NATAL, INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA, EM PACIENTES COM ANOMALIAS CONGÊNITAS DO RIM E DO TRATO URINÁRIO

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde da Mulher daFaculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisitoparcial para a obtenção de título de Doutor.

Área de Concentração: Perinatologia

Orientador: Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira

Belo Horizonte
2013

Krettli, William Schneider da Cruz.
K92e Estudo longitudinal da associação entre achados ultrassonográficos antenatais do sistema nefrourinário com a ocorrência de desfechos clínicos nos períodos pós-natal, infância e adolescência, em pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário [manuscrito]. / William Schneider da Cruz Krettli. - - Belo Horizonte: 2013.
95f.: il.
Orientadora: Alamanda Kfoury Pereira.
Área de concentração: Saúde da Mulher.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Anormalidades Congênitas/ultrassonografia. 2. Infecções Urinárias. 3. Hidronefrose. 4. Falência Renal Crônica. 5. Hipertensão. 6. Estudos de Coortes. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Pereira, Alamanda Kfoury. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.
NLM: WJ 300

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor
Professor Clélio Campolina

Pró-Reitoria de Pós-Graduação
Professor Ricardo Santiago Gomez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor
Professor Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação
Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

Coordenador
Professor Antônio Carlos Vieira Cabral

Vice-Coordenadora
Professora Alamanda Kfoury Pereira

WILLIAM SCHNEIDER DA CRUZ KRETTLI

ESTUDO LONGITUDINAL DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS ANTENATAIS DO SISTEMA NEFROURINÁRIO COM A OCORRÊNCIA DE DESFECHOS CLÍNICOS NOS PERÍODOS PÓS-NATAL, INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA, EM PACIENTES COM ANOMALIAS CONGÊNITAS DO RIM E DO TRATO URINÁRIO

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Banca Examinadora

Profa. Alamanda Kfoury Pereira
Profa. Zilma Silveira Nogueira Reis
Profa.Eura Martins Lage
Profa. Ana Paula Brum Miranda Lopes
Profa. Isabel Luiza Gomes Quirino

Membro suplente: Prof. Gabriel Costa Osanan
Membro suplente: Profa. Isabela Gomes de Melo

E do seu lado permaneceu, noite adentro.

Ventava lá fora. Lembrou-se de Ana Terra.

De ¨O tempo e o vento¨...

Ouvia-se um coração como num ritmo de galope.

Lembrou-se do ultrassom...

Da alteração detectada em um dos rins...

Fez uma oração.

De repente, fez-se a luz.

Escuta-se um choro vigoroso.

Ele iria se chamar Valente.

Desde o útero ele já sabia que a vida era assim...

Alegria e vicissitude.

Corta-se o cordão.

Estreitam-se os laços.

Inicia-se uma nova história...

William Schneider da Cruz Krettli

Resumo

Introdução: Avanços em ultrassonografia obstétrica nos últimos anos tem permitido detecção precoce deanomalias congênitas do rim e do trato urinário (CAKUT) no período antenatal. Pacientes com CAKUT podem evoluir com desfechos clínicos desfavoráveis ao longo da vida. **Objetivo:**O objetivo desse estudo é associar achados ultrassonográficos antenatais do sistema nefrourinário com a ocorrência de desfechos clínicos nos períodos pós-natal, infância e adolescência, em pacientes com CAKUT.**Pacientes e Métodos:**Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, com 823 pacientes com CAKUT detectados por ultrassom (US) realizado no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG) e seguidos por um tempo médio de 58,7 meses na Unidade de Nefrologia Pediátrica HC-UFMG .Os achados ecográficos do último US que antecedeu o parto foram associados com os desfechos clínicos cirugia, hipertensão (HAS), infecção do trato urinário (ITU), infecção do trato urinário em vigência de quimioprofilaxia, doença renal crônica (DRC), doença renal crônica terminal e óbito. Para análise estatística, utilizou-se teste Qui-Quadrado de Pearson exato e o teste de Fisher exato. Para a determinação dos valores de prognóstico dos achados ultrassonográficos em relação aos desfechos clínicos, utilizou-se o cálculo de Odds Ratio. **Resultados:**Os achados ultrassonográficos antenatais do sistema nefrourinário em pacientes com CAKUT que apresentaram associação significativamente estatística com os desfechos clínicos, quando comparados com pacientes com CAKUT sem os respectivos achados foram: hidronefrose unilateral (redução de 42,5% na chance de ITU com quimioprofilaxia, 82.9% na chance de DRC, 89,8% na chance de doença renal terminal e de 2,8% na chance de óbito); hidronefrose unilateral isolada (redução de 57% na chance de ITU com quimioprofilaxia, 89,5% na chance de DRC, 87,7% na chance de doença renal terminal e de 2,5% na chance de óbito);hidronefrose bilateral isolada (redução de 30,7% na chance de cirurgia e 90,7% na chance de doença renal terminal); achado ecográfico compatível com doença cística unilateral (redução de 66,1% na chance de cirugia);hidronefrose bilateral (aumento de 1,7 vezes na chance de ITU com quimioprofilaxia,4,3 vezes na chance de DRC,4,7 vezes na chance de doença renal terminal e de 4,8 vezes na chance de óbito); megaureter unilateral (aumento de 2,9 vezes na chance de ITU); megaureter bilateral(aumento de 5,9 vezes na chance de cirurgia, 7,7 vezes na chance de HAS, 3,5 vezes na chance de ITU, 3,6 vezes na chance de ITU com quimioprofilaxia, 11,8 vezes na chance de DRC, 17,9 vezes na chance de doença renal terminal e de 14,5 vezes na chance de óbito); megabexiga (aumento de 7,9 vezes na chance de cirurgia, 10,6 vezes na chance de HAS, 3,9 vezes na chance de ITU, 4,4 vezes na chance de ITU com quimioprofilaxia, 24,7 vezes na chance de DRC, 35,8 vezes na chance de doença renal terminal e de 15,4 vezes na chance de óbito); oligodrâmnio (aumento de 6 vezes na chance de cirurgia, 4,9 vezes na chance de ITU com quimioprofilaxia, 30 vezes na chance de DRC, 40 vezes na chance de doença renal terminal e de 14,5 vezes na chance de óbito); hidronefrose unilateral com megaureter (aumento de 2,9 vezes na chance de ITU e 2,4 vezes na chance de ITU com quimioprofilaxia); hidronefrose bilateral com megaureter (aumento de 6,8 vezes na chance de DRC, 10,8 vezes na chance de doença renal terminal e de 13,3 vezes na chance de óbito); hidronefrose bilateral com megaureter e megabexiga (aumento de 10,8 vezes na chance de cirurgia, 12,7 vezes na chance de HAS, 4 vezes na chance de ITU, 4,3 vezes na chance de ITU com quimioprofilaxia, de 10,1 vezes na chance de óbito, de 12,2 vezes na chance de DRC e 15,5 vezes na chance de doença renal terminal);hidronefrose bilateral com megabexiga e oligodramnio (aumento de 5,2 vezes na chance de cirurgia, 23 vezes na chance de óbito, 150,8 vezes na chance de DRC e de 93,8 vezes na chance de doença renal terminal).**Conclusão:**Nosso estudo permitiu identificar os achados ultrassonográficos do sistema nefrourinário que se associam com redução ou com aumento da chance de desfechos clínicos desfavoráveis, em pacientes com CAKUT, permitindo melhor aconselhamento das gestantes.

Palavras-chave:CAKUT, achados ultrassonográficos, hidronefrose, infecção urinária, hipertensão, cirurgia, doença renal crônica, doença renal crônica terminal**.**

Abstract

Background: Recent advances in obstetric ultrasound have led to early diagnosis of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) during antenatal care. Patients with CAKUT may present with unfavorable clinical outcomes thoroughout life.**Objectives:**this study aimed to associate antenatal nephrourinary ultrasonographic findings with clinical outcomes during postnatal period, childhood and adolescence, in patients with CAKUT.**Patients and Methods:**Retrospective cohort study of 823 patients with CAKUT seen at the Fetal Medicine Center of Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) and referred to the Pediatric Nephrology Unit of HC-UFMG after delivery. Median follow-up time was 58.7 months.The nephrourinary ultrasonographic findings detected at the last exam prior delivery were associated with the need for surgical treatment, occurrence of urinary tract infection (UTI), urinary tract infection among patients on chemoprophylaxis, development of chronic kidney disease (CKD), end-stage chronic kidney disease (ESKD) and death.Pearson´s and Fisher´s exact chi-squared tests were used in the statistical analysis. Odds ratio was used to determine the prognostic value of the antenatal ultrasonographic findings.**Results:**In patients with CAKUT, the nephrourinary ultrasonographic findings that presented statistical significant association with the clinical outcomes, in comparison to patients with CAKUT without such findings were: unilateral hydronephrosis (reduction of 42.5% in the chance of UTI in patients on chemoprophylaxis, 82.9% in the chance of CKD, 89,8% in the chance of ESKD and 2.8% in the chance of death); unilateral isolated hydronephrosis (reduction of 57% in the chance of UTI in patients on chemoprophylaxis, 89.5% in the chance of CKD,87.7% in the chance of ESKD and 2.5% in the chance of death);bilateral isolated hydronephrosis (reduction of 30.7% in the chance of surgery and 90.7% in the chance of ESKD); unilateral renal cysts (66.1% reduction in the chance of surgery); bilateral hydronephrosis(1.7-fold increase in the chance of UTI in patients on chemopropylaxis, 4.3-fold increase in the chance of CKD,4.7-fold increase in the chance of ESKD and 4.8-fold increase in the chance of death);unilateral megaureter (2.9-fold increase in the chance of UTI); bilateral megaureter (5.9-fold increase in the chance of surgery, 7.7-fold increase in the chance of hypertension, 3.5-fold increase in the chance of UTI, 3.6-fold increase in the chance of UTI in patients on prophylaxis,11.8-fold increase in the chance of CKD, 17.9-fold increase in the chance of ESKD and14.5-fold increase in the chance of death), megabladder(7.9-fold increase in the chance of surgery, 10.6-fold increase in the chance of hypertension, 3.9-fold increase in the chance of UTI, 4.4-fold increase in the chance of UTI in patients on prophylaxis, 24.7-fold increase in the chance of CDK, 35.8-fold increase in the chance of ESKD and 15.4-fold increase in the chance of death); oligohydramnio (6-fold increase in the chance of surgery, 4.9-fold increase in the chance of UTI, 30-fold increase in the chance of CKD, 40-fold increase in the chance of ESKD and 14.5-fold in chance in the of death); unilateral hydronephrosis with megaureter (2.9-fold increase in the chance of CKD and 2.4-fold increase in the chance of UTI in patients on prophylaxis); bilateral hydronephrosis with megaureter (6.8-fold increase in the chance of CKD, 10.8-fold increase in the chance of ESKD and 13.3-fold increase in the chance of death);bilateral hydronephrosis with megaureter and megabladder (10.8-fold increase in the chance of surgery, 12.7-fold increase in the chance of hypertension, 4-fold increase in the chance of UTI, 4.3-fold increase in the chance of UTI in patients on prophylaxis, 10.1-fold increase in the chance of death, 12.2-fold increase in the chance of CKD and15.5-fold increase in the chance of ESKD); bilateral hydronephrosis with megabladder and oligohydramnio (5.2-fold increase in the chance of surgical treatment, 23-fold increase in the chance of death,150.8-fold increase in the chance of CKD and 93.8-fold increase in the chance of ESKD).**Conclusion:** Our study revealed the nephrourinary ultrasonographic findings which are associated with the reduction and the increase of unfavorable clinical outcomes in patients with CAKUT, leading to better gestational counseling.

Keywords:CAKUT, ultrasonographic findings, hypertesion, chronic kidney disease, end-stage kidney disease

Agradecimentos

Aos pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário, aos quais dedico este estudo. A suas mães e pais, que concordaram com a realização deste e dos demais estudos da Linha de Pesquisa em Nefrouropatias Fetais.

À professora Alamanda Kfoury Pereira, exemplo de competência e determinação, pela orientação e apoio durante o delineamento e construção deste trabalho. Por me inspirar e me ensinar dia após dia, durante catorze anos de convivência. Pelos cafés com ciência e prosa...

Ao professor Antônio Carlos Vieira Cabral, pela criação do Centro de Medicina Fetal da Universidade Federal de Minas Gerais que, há anos, assiste as gestações complicadas por malformações. Por suas ideias, liderança e oportunidades.

Ao professor Henrique Vitor Leite, pelos ensinamentos em Obstetrícia, por seu papel fundamental em minha formação e, sobretudo, pela amizade e companheirismo. Trabalhar com o professor Henrique é sempre muito divertido e engrandecedor.

À minha grande amiga e professora Myrian Celani, por ter colocado suas mãos sobre as minhas. Por me ensinar a arte da Medicina que definitivamente não se aprende em livros.

À professora Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, por sua dedicação ao Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Pela precisão dos seus ensinamentos e pela importância em minha formação como médico.

À minha querida amiga Raquel Waleska dos Santos, por todos os ensinamentos em Ultrassonografia e Medicina Fetal. Por fazer parte da minha vida.

À professora Zilma Silveira Nogueira Reis, por sua dedicação ao Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG, pelos ensinamentos em Estatística e Informática Médica, desde o início da elaboração da minha dissertação de Mestrado.

Ao professor Juliano de Souza Gaspar, pesquisador do Centro de Informática em Saúde da Faculdade de Medicina da UFMG, pelos ensinamentos em Estatística e Informática Médica.

A todos os professores, médicos, residentes e funcionários do CEMEFE e da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, que se dedicam imensamenteaos pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário.

Aos muito queridos Andréa Moura Rodrigues Maciel da Fonseca e Leonardo Maciel da Fonseca, pelo fundamental apoio e amizade.

Aos preceptores que foram essenciais durante a Residência e que se tornaram imprescindíveis em minha vida: Henderson Lamaita, Júnia Franco, Madalena Martins, Alim Demian, Lavínia Estrela, Juliana Barra, Ana Paula Brum e Isabela Melo.

À Mariana Scheidegger, pelo apoio durante a conclusão do trabalho. Por sua sincera amizade.

Aos meus alunos, por tornarem a minha vida mais leve.

À amiga Luciana Rogério de Castro. Concerto para violinos. Sinergismo...

Ao meu irmão Schiller e minha sobrinha Bruna, por tudo.

Ao meu avô Hélio, por não medir esforços para garantir a minha felicidade.

A minha querida tia Marlene. Eterna gratidão.

A meu pai, sempre presente. Alicerce.

A minha amiga Maura, por estar sempre ao meu lado. Por transformar ventania em brisa.

A minha querida mãe Scheila, por ter me ensinado que devemos ser fiéis a todos que amamos e, sobretudo, a nós mesmos. Por todos os outros ensinamentos. Pela maior cumplicidade e amizade. Pelo privilégio da sua convivência diária. Pelas orações. Pelo amor.

A DEUS, pela vida.

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACOG	*American College of Ostetrics and Gynecologists*
AIUM	*American Institute of Ultrasound in Medicine*
CAKUT	*Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract* (Anomalias Congênitas do Rim e do Trato Urinário)
CDC	*Center for Disease Control and Prevention*
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DAP	Diâmetro Ântero-posterior da Pelve Renal Fetal
DP/DR	Relação entre o Diâmetros Transversos Máximo da Pelve Renal e do Rim
DRC	Doença Renal Crônica
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HF	Hidronefrose Fetal
ILA	Índice de Líquido Amniótico
ITU	Infecção do Trato Urinário
NAPRTCS	*The North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies*
NKF-K/DOQI	*The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*
OJUP	Obstrução da Junção Ureteropélvica
RVU	Refluxo Vesicoureteral
SFU	*Society of Fetal Urology*
SHU	Síndrome Hemolítico-urêmica
UCM	Uretrocistrografia Miccional
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNP	Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG
US	Ultrassom
VUP	Válvula de Uretra Posterior

Índice

Resumo ..... **vi**

Abstract ..... **vii**

Agradecimentos ..... **viii**

Lista de Abreviaturas e Siglas ..... **x**

Índice ..... **xi**

Índice de Tabelas ..... **xiii**

1. INTRODUÇÃO **15**

1.1 Motivações pessoais 17

1.2 Justificativa do estudo 18

2. REVISÃO DA LITERATURA **19**

2.1 Anomalias congênitas do rim e do trato urinário 19

2.1.1 Embriologia 20

2.1.2 Malformações do parênquima renal 21

2.1.3 Anomalias da migração renal 24

2.1.4 Anomalias do sistema coletor 25

2.2 Classificação das CAKUT de acordo com a presença de obstrução 31

2.3 Ultrassonografia obstétrica antenatal para avaliação de CAKUT 32

2.3.1 Avaliação ultrassonográfica do rim fetal 33

2.3.2 Avaliação ultrassonográfica da pelve renal fetal 35

2.3.3 Avaliação ultrassonográfica do ureter fetal 36

2.3.4 Avaliação da bexiga fetal 36

2.3.5 Avaliação do liquido amniótico 36

2.4 Avaliação e seguimento pós-natal de pacientes com CAKUT 38

2.4.1 Avaliação inicial 38

2.4.2 Ultrassom pós-natal 39

2.4.3 Uretrocistografia miccional 40

2.4.4 Cintilografias renais 41

2.5 Desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com CAKUT 42

2.5.1 Infecções do trato urinário 42
2.5.2 Hipertensão 44
2.5.3 Cirurgia 46
2.5.4 Doença renal crônica 47
2.5.5 Óbito 49
3. Objetivos 50
4. PACIENTES E MÉTODOS 51
4.1 Pacientes 51
4.1.1 Critérios de inclusão 51
4.1.2 Critérios de exclusão 52
4.1.3 Caracterizações dos pacientes 52
4.2 Métodos 53
4.2.1 Avaliação Ultrassonográfica pré-natal 53
4.2.2 Protocolo de seguimento pós-natal dos pacientes com CAKUT: identificação dos desfechos clínicos desfavoráveis 55
4.2.3 Metodologia da Revisão de Literatura 59
4.3 Aspectos Éticos 60
4.4 Análise Estatística 60
5. RESULTADOS 61
6. DISCUSSÃO 70
6.1 Importância do estudo 70
6.2 Frequência dos achados ultrassonográficos de CAKUT 71
6.3 Frequência dos desfechos clínicos desfavoráveis 72
6.4 Valores prognósticos dos achados ultrassonográficos de CAKUT 74
7. CONCLUSÕES 79
7.1 Trabalhos futuros 82
REFERÊNCIAS 83
ANEXOS 92
Anexo 1: Parecer de aprovação do COEP 93
Anexo 2: Ata da defesa 94
Anexo 3: Declaração de aprovação 95

Índice de Tabelas

Tabela 1: Frequências dos achados ultrassonográficos detectados no último exame de ultrasom antenatal em pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário 54
Tabela 2: Frequências isoladas dos desfechos desfavoráveis observados no seguimento dos pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário durante a infância 61
Tabela 3: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico hidronefrose unilateral (isolada ou associada) em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 62
Tabela 4: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico hidronefrose unilateral (isolada) em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 63
Tabela 5: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico hidronefrose bilateral (isolada ou associada)em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 63
Tabela 6: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico hidronefrose bilateral (isolada)em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimentopós-natal, infância e adolescência 64
Tabela 7: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico megaureter unilateral em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 64
Tabela 8: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico megaureter bilateral em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 65
Tabela 9: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico megabexiga em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 65
Tabela 10: Valores prognósticos dos achados ultrassonográficos compatíveis com doença cística renal unilateralem fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 65
Tabela 11: Valores prognósticos dos achados ultrassonográficos compatíveis com doença cística renal bilateral em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 66

Tabela 12: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico oligodrâmnioem fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimentopós-natal, infância e adolescência 66
Tabela 13: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico hidronefrose unilateral com megaureterem fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 67
Tabela 14: Valores prognósticos do achados ultrassonográfico hidronefrose bilateral com megaureter em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 67
Tabela 15: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico hidronefrose bilateral com megaureter e megabexiga em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimentopós-natal, infância e adolescência 68
Tabela 16: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico hidronefrose bilateral com megabexiga e oligodrâmnio em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 68
Tabela 17: Tabela resumo dos valores de prognósticos significativos entre os achados ultrassonográficos fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência 69

1. INTRODUÇÃO

O termo Obstetrícia vem da palavra latina "*obstetrix*", derivada do verbo "*obstare*", que significa ficar ao lado. Durante séculos, o ficar ao lado, não somente durante o parto, mas especialmente durante "as luas" que o antecediam, possibilitava que o médico obstetra refinasse seus conhecimentos em semiologia, aprimorasse suas habilidades para a realização do exame físico e desenvolvesse a aptidão em se avaliar, clinicamente, o bem estar fetal.

Os avanços em Medicina ao longo dos séculos determinaram mudanças profundas na História da Obstetrícia. A criação do ultrassom (US)permitiu que o obstetra pudesse entrar em contato visual com todo o ambiente intra-uterino. O obstetra continuou ao lado da paciente, aprendendo a formar as imagens, estudando-as detalhadamente. Pouco a pouco, as correlações fisiopatológicas entre as imagens e os achados clínicos foram sendo estabelecidas. O aprimoramento da tecnologia em US, especialmente a partir das duas últimas décadas do século XX, permitiu que esse método se tornasse ferramenta imprescindível na assistência pré-natal. De fato, dados do Center for Disease Control and Prevention (CDC) mostraram que a ultrassonografia obstétrica foi realizada em 70% dos nascidos vivos em 2002 (Martin et al., 2003), sendo que alguns autores advogam que a realização de exame de US na assistência pré-natal deva ser norma obrigatória nos dias atuais (HOHLER, 1980).O Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras (ACOG) e o Instituto Americano de Ultrasom em Medicina (AIUM)recomendam que o ultrassom seja realizado durante o pré-natal de acordo com indicações médicas, sendo que o rastreamento de anomalias estruturais corresponde a uma dessas indicações, mesmo em gestações de baixo risco (ACOG, 2004; AIUM, 2010), pois em cerca de 90% dos fetos malformados não se observam quaisquer fatores de risco identificáveis (GABBE, 1994).

Estima-se que, através do US, uma anomalia estrutural seja detectada em cada 100 gestações avaliadas. Dessas anomalias, cerca de 50% constituem alterações do sistema nervoso central, 20% correlacionam-se ao trato genitourinário, 15% ao trato gastrintestinal e 8% ao sistema cardiovascular (Elder, 1997; Grisoni et al., 1986). Estudos mais recentes demonstram que as

anomalias congênitas do rim e do trato urinário constituem20 a 30% das anomalias detectadas no período pré-natal (Queisser-Luft et al., 2002).

As anomalias congênitas do rim e do trato urinário (CAKUT do inglês *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*) são detectadas em aproximadamente em 0,7% dos neonatos (Campbell, 1989; White, 1989a), sendo que a hidronefrose congênita representa cerca de 50% dos casos(Reddy and Mandell, 1998).

A história natural de algumas malformações independe de diagnóstico precoce. Entretanto, no que se refere às CAKUT, o diagnóstico precoce pode interferir no curso evolutivo dos pacientes. Deve-se ressaltar a importância da detecção ultrassonográfica intra-útero das CAKUT, pois algumas podem ser assintomáticas no recém-nascido e, portanto, caso não sejam identificadas por US antenatal, apenas serão diagnosticadas a posteriori, através da palpação de massas abdominais ou após episódios recorrentes de infecção do trato urinário (Thomas et al., 1985; Turnock and Shawis, 1984). Ademais,são responsáveis por 30 a 50% dos casos de doença renal crônica em crianças e adolescentes(Warady et al., 1997). O diagnóstico e tratamento precoces das CAKUT podem, muitas vezes, evitar infecções e sobrecarga sobre o parênquima renal e, desta forma, atrasar a perda da função renal ou até mesmo prevení-la (Barakat, 1989). Entretanto, também resulta em um grupo de neonatos assintomáticos que deverão ser criteriosamente acompanhados. Dessa forma, é essencial que o diagnóstico seja feito o quanto antes, para que acompanhamento e tratamento adequados sejam prontamente instituídos (Sanna-Cherchi et al., 2009; Seikaly et al., 2003). Portanto,o uso rotineiro do US obstétrico tem representado forte impacto na história natural dos neonatos com problemas urológicos (Tam et al., 1994).

As CAKUT tem despertado grande interesse da comunidade científica, especialmente nos últimos anos, com avanços na detecção pré-natal dessas malformações através da realização do US, assim como pelo melhor entendimento de sua etiologia, fisiopatologia e fatores genéticos relacionados (Zwolinska et al., 2011).

O Centro de Medicina Fetal da UFMG (CEMEFE)tem acompanhado fetos com CAKUT há mais de vinte anos. As pacientes que nos são referenciadas devido a presença deCAKUT são acompanhadas de acordo com protocolo clínico de seguimento pré-natal e submetidas a

avaliações ultrassonográficas seriadas. Após o nascimento, os neonatos são acompanhados na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (UNP). O protocolo de acompanhamento pós-natal consiste na realização de ultrassonografia pós-natal após a primeira semana de vida, além de avaliação clínica pediátrica e laboratorial a cada seis meses. Os exames laboratoriais de rotina incluem dosagem sérica de creatinina para avaliação da função renal e realização de exame de urina rotina e urocultura para exclusão de infecção do trato urinário (ITU). Uretrocistografia miccional e cintilografias renais são solicitadas de acordo com os achados iniciais de cada caso.

O acompanhamento dos indivíduos com CAKUT no Hospital das Clínicas da UFMG é resultado de parceria afinada entre o CEMEFE e a Unidade de Nefrologia Pediátricado Hospital das Clinicas da UFMG. Deve-se ressaltar também o trabalho da equipe de propedêutica complementar laboratorial e de imagem. A multidisciplinariedade e a sintonia entre os diferentes departamentos envolvidos no acompanhamento desses casos tem permitido melhor compreensão da história clínica de nossos pacientes, assim como o delineamento de estudos que permitem elucidar o curso clínico dos indivíduos acometidos desde a vida intra-útero.

Apesar dos avanços em CAKUT, ainda existem controvérsias a respeito do significado clínico da detecção pré-natal dessas condições.

1.1 Motivações pessoais

Quando frequentava a disciplina de Internato em Obstetrícia no décimo período da Faculdade de Medicina da UFMG, tive o privilégio de ser aluno da ProfessoraAlamanda Kfoury Pereira e ser apresentado ao Professor Antônio Carlos Vieira Cabral e ao Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG (CEMEFE). Este meu primeiro contato com as gestações de alto risco e com os fetos que apresentavam malformações foi decisivo para que definisse minha vida profissional. Fazer residência médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital das Clínicas da UFMG e, a seguir, fazer residência em Medicina Fetal passaram a ser minha meta. Na medida em que cursava a residência em Ginecologia e Obstetrícia, mas sobretudo no

ano em que fui residente do CEMEFE, a importância do US no acompanhamento das gestações complicadas por malformações foi se tornando cada vez mais nítida no meu dia a dia de médico obstetra que escolheu se dedicar às gravidezes de alto risco e aos fetos com malformação.No que se refere ao acompanhamento das gestantes cujos fetos apresentam anomalias congênitas do rim e do trato urinário, a Professora Alamanda Kfoury Pereira é o membro do CEMEFE que, há anos, se responsabiliza por todo o acompanhamento pré-natal e pelo seguimento ecográfico longitudinal. Durante toda a residência em Medicina Fetal, e por muitos anos subsequentes,pude acompanhá-la nessa tarefa.

1.2 Justificativa do estudo

O presente estudo começou a ser desenhado com o intuito de responder às perguntas de nossas pacientes gestantes que, no curso do pré-natal, são surpreendidas pelo achado de CAKUT. Invariavelmente, essas pacientes vivenciam ansiedade, medo e insegurança frente à vasta possibilidade de desfechos clínicos que podem decorrer do achado ecográfico de uma malformação que envolve o rim e o trato urinário. Seguindo a tendência mais do que esperada para os dias atuais, iniciam pesquisas na internet e são bombardeadas por uma série de informações que certamente aumentam ainda mais o sofrimento do casal. Dessa forma, cabe ao médico obstetra não somente acolher e estar ao lado, como também esclarecer as dúvidas pertinentes, tranquilizar nos casos de bom prognóstico como também preparar o casal para as situações clínicas alarmantes. O casal deve ser informado de que o prognóstico de certeza depende, muitas vezes, do diagnóstico definitivo, que será estabelecido após o nascimento. Essas informações geralmente aumentam ainda mais a angústia. Para a paciente , o achado ecográfico per si representa ameaça. Um determinado achado ecográfico de CAKUT suscita questionamentos sobre os riscos de determinados desfechos clínicos desfavoráveis, como necessidade de tratamento cirúrgico, aumento de susceptibilidade a infecções urinárias, desenvolvimento de doença renal crônica ou até mesmo óbito. Dentro desse contexto, surgiu a ideia de determinar o valor prognóstico dos parâmetros do US pré-natal com a ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis pós-natais em pacientes com CAKUT.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anomalias congênitas do rim e do trato urinário

As anomalias congênitas dos rins e do trato urinário (CAKUT do inglês*congenital anomalies of the kidney and urinary tract*) compreendem um vasto espectro de malformações estruturais e funcionais que podem ocorrem nos rins, no sistema coletor, na bexiga ou na uretra (Song and Yosypiv, 2011). Alterações no parênquima renal com subsequente falha no desenvolvimento do néfron podem resultar em malformações dos rins, como agenesias, displasias, hipoplasias, ou doenças renais policísticas. Alterações na embriogênese e na migração dos rins podem resultar em ectopia ou em anomalias de fusão, como acontece nos casos de rim em ferradura. Hidronefrose, megaureter e obstrução da junção ureteropélvica constituem exemplos de malformações do sistema coletor, enquantoureterocele e refluxo vesicouteral acometem a bexiga. A válvula de uretra posterior corresponde a malformação da uretra (Livera et al., 1989). As alteraçõespodem ser uni ou bilaterais. Diferentes alterações podem coexistir em um único indivíduo.

As CAKUT incidem em 0,7% dos nascidos vivos, sendo responsáveis por 34-59% dos casos de doença renal crônica (DRC) e por cerca de 30% dos casos de doença renal terminal. Também presdispõem ao desenvolvimento de hipertensão e doença cardiovascular ao longo da vida(Campbell, 1989; Warady et al., 1997).

A incidência das CAKUT é maior na vigência de história familiar positiva, assim como na história materna de doença renal e diabetes(Shnorhavorian et al., 2011). De todas as anomalias renais dectatadas no pré-natal, a hidronefrose é a mais frequente(Wiesel et al., 2005).

Com o advento da ultrassonografia obstétrica de rotina, muitos casos de CAKUT são descobertos na vida intra-útero. As manifestações clínicas pós-natais podem incluir alterações no exame físico do neonato, como presença de massa abdominal palpável, flacidez da musculatura abdominal, artéria umbilical única, oligúria ou dificuldades para a amamentação. A maioria dos pacientes com CAKUT apresentam malformação restrita ao rim e trato urinário. Todavia, deve-se estar atento à presença de outras malformações associadas que podem significar presença de determinadas síndromes(Wiesel et al., 2005).Estudos em animais tem corroborado com a hipótese de que mesmo as CAKUT não-sindrômicas podem estar associadas a defeitos genéticos.

Devido ao fato de que cada vez mais crianças com CAKUT estão chegando à vida adulta, deve-se investir cada vez mais no entendimento desse conjunto de malformações, em sua detecção precoce, no seguimento adequado dos indivíduos, na prevenção de hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares e doença renal crônica.

2.1.1 Embriologia

Na embriogênese renal, o pronefro, ou rim primitivo, constitui a primeira estrutura a aparecer, sendo operante no final da terceira ao término da quarta semana de gestação. O pronefro deve degenerar para que ocorra desenvolvimento renal adequado.

O mesonefro caracteriza o segundo estágio do desenvolvimento e origina-se do mesoderma intermediário no dia 26, resultando em 20 pares de ductos e túbulos na quinta semana de gestação. Esses ductos e túbulos formam os ductos de Wolff. Quando não ocorre o desenvolvimento desses ductos em toda sua extensão, as vias coletoras do trato urinário definitivo não são formadas, constituindo condição incompatívelcom a vida (Glassberg, 2002).

O metanefro, constituído pelo mesênquima metanéfrico e pela porção caudal do ducto mesonéfrico, corresponde ao terceiro estágio do desenvolvimento, resultando no rim definitivo na quinta semana de gestação. A co-expressão de muitos genes dos brotos ureterais

derivados dos ductos mesonéfricos induz a diferenciação dosmetanefrogênicos que formam os néfrons e o sistema coletor(Glassberg, 2002).

Estudos em genética molecular demonstram que malformações renais decorrem de defeitos nos genes envolvidos na sinalização e transcrição de fatores correlacionados (Gribouval et al., 2005; Sanna-Cherchi et al., 2007).

Os metanefros são inicialmente posicionados na pelve em posição oposta aos somitos sacrais e migram de sua posição caudal atingindo sua localização definitiva na região lombar na oitava semana de gestação. A produção de urina começa na nona semana de gestação.

A bexiga se origina de uma estrutura separada, porém contígua, denominada seio urogenital. A bexiga está presente até mesmo em fetos com agenesia renal, porém encontra-se colabada pela ausência da produção de urina.

2.1.2 Malformações do parênquima renal

As malformações do parênquima renal resultam de falha no desenvolvimento do néfron, como nas hipoplasias, displasias, agenesia, disgenesia tubular renal, doença policística e multicística. São de origem multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais.

2.1.2.1 Hipoplasia renal

A etiologia da hipoplasia renal permancece desconhecida, embora fatores genéticos parecem estar envolvidos. Caracteriza-se pela presença de um número menor de néfrons que são estruturalmente normais. Observa-se redução do tamanho do rim acometido. Em casos de hipoplasia unilateral, observa-se hipertrofia compensatória do rim contralateral(Sanna-Cherchi et al., 2007).

2.1.2.2 Displasia renal

A displasia renal, que pode ser uni ou bilateral, incide em 2 a 4 por cada 1000 nascimentos. Caracteriza-se por malformação do parênquima renal. Microscopicamente, observam-se desorganização estrutural dos néfrons, além da redução de seu número, maldiferenciação

mesenquimal e epitelial, com transformação do mesênquima metanéfrico em osso ou cartilagem. O rins podem variar de tamanho, mas geralmente são menores do que o habitual (Harris et al., 2000).

O diagnóstico é suspeitado através de US obstétrico, pela visualização de hiperecogenicidade do parênquima ou presença de cistos. A displasia renal bilateral costuma ser diagnosticada mais precocemente, sobretudo quando acompanhada de oligoidramnia.

Crianças com displasia renal bilateral tem função renal comprometida desde o nascimento e evoluem frequentemente com insuficiência renal progressiva. Malformações associadas incluem hidronefrose, duplicação ureteral, megaureter, estenose ureteral, refluxo vesicoureteral. Portanto, as crianças podem apresentar dor abdominal, hematúria, infecções do trato urinário e febre, devendo ser criteriosamente acompanhadas em serviços de nefrologia pediátrica (Piscione and Rosenblum, 1999).

O prognóstico da displasia renal bilateral é reservado. Entretanto, crianças com displasia renal unilateral com rim contralateral normal tem ótimo prognóstico.

2.1.2.3 Displasia multicística

O rim multicístico displásico é caracterizado pela presença de um rim displásico com múltiplos cistos, resultante de uma diferenciação do parênquima renal(Pereira, 1999).

2.1.2.4 Agenesia renal

A agenesia renal é caracterizada pela ausência de parênquima renal. Decorre de umagrande alteração do desenvolvimento metanéfrico, em estágio precoce. Incide em 1 para cada 2900 nascidos vivos (Parikh et al., 2002). Os homens são mais acometidos que as mulheres. A etiologia é multifatorial, mas inclui mutações em genes do desenvolvimento renal, assim como pode estar associado a teratógenos, como ácido retinóico e cocaína (Chavez et al., 1989).

A maioria dos pacientes com agenesia renal unilateral é assintomática, embora refluxo vesicoureteral ocorra em cerca de 40% dos pacientes com agenesia renal unilateral(Song et al., 1995).

Outras malformações, como cardíacas, do trato genital, gastrointestinal, respiratórias e esqueléticas podem estar associadas. Meninas com agenesia renal devem ser investigadas para anomalias Mullerianas como útero didelfo ou duplicação vaginal.

Em pacientes com agenesia renal unilateral, espera-se que o rim contralateral normal sofra hipertrofia compensatória, o que pode ser observado por ultrassonografia.

Deve-se ressaltar que a ausência do rim em sua fossa pode significar ectopia renal e não necessariamente implica em agenesia renal daquele lado (Yuksel and Batukan, 2004).

Pacientes com agenesia renal unilateral e obesidade podem evoluir com comprometimento da função renal secundária a hiperfiltração glomerular, diferentemente de pacientes com índice de massa corpora normal que tem bom prognóstico (Gonzalez et al., 2005).

2.1.2.5 Disgenesia tubular renal

A disgenesia tubular renal é caracterizada pela ausência de desenvolvimento dos túbulos proximais, sendo acompanhada pelo endurecimento da vasculatura arterial renal. A doença é rara, podendo ser hereditária ou adquirida. Os casos genéticos decorrem de mutações em genes que codificam renina, angiotensina, enzima conversora da angiotensina e receptor tipo 1 da angiotensina II, que associam-se a forma de disgenesia tubular renal autossômica recessiva. A doença pode ser adquirida, decorrente da exposição intra-útero a inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina II ou em decorrência de transfusão feto-fetal (Lacoste et al., 2006). A maioria dos pacientes morrem no período perinatal devido a insuficiência renal ou hipoplasia pulmonar.

2.1.2.6 Doenças císticas renais genéticas

As doenças císticas renais genéticas envolvem alterações na diferenciação do epitélio terminal.

Doença renal policística autossômica recessiva ou rins policísticos do tipo infantil

Por se tratar de doença autossômica recessiva, apresenta risco de recorrência de 25%. No US obstétrico, observam-se rins bilateralmente aumentados de volume, de contornos preservados,

contendo múltiplo microcistos de 1 a 3 mm, geralmente na presença de oligoidrâmnio, não visualização da bexiga e hipoplasia pulmonar. É causada por mutações no gene PKHD1 que codifica a fibrocistina (Ward et al., 2002). Clinicamente, a doença se manifesta ao nascimento, com grandes rins palpáveis bilateralmente, infecção urinária de repetição, hipertensão, proteinúria, insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática e insuficiência renal progressiva, com diminuição da expectativa de vida. O prognóstico perinatal correlaciona-se com a presença ou ausência de hipoplasia pulmonar. O tratamento inclui diálise ou transplante renal (Dell and Avner, 1993).

Doença renal policística autossômica dominante ou rim policístico do tipo adulto

Por se tratar de doença autossômica dominante, apresenta risco de recorrência de 50%. Caracteriza-se pelo aumento bilateral renal secundário à presença de múltiplos cistos. Em 85% dos casos, a doença é causada por alterações no gene PKD1 que codifica policistina 1. Nos 15% restantes, observam-se mutações no gene PKD2 que codifica policistina 2 . Muito raramente, pode acometer crianças, com pior prognóstico. Existe grande variabilidade de manifestações clínicas na idade adulta. Podem coexistir cistos em outros órgãos, como no fígado. Constitui a terceira causa de insuficiência renal terminal no adulto (Torres et al., 2007).

Nefronoftise

Constitui a doença cística renal recessiva mais frequente, sendo caracterizada pela presença de alterações nos túbulos renais, inflamação intersticial e fibrose. Mutações em vários genes, como NPHP1-11, NPHP1L, SDCCAG8, causam a doença, que cursa com aparecimento insidioso de insufiência renal crônica, com poliúria, polidipsia e capacidade de concentração de urina diminuída. Pode estar associada a síndromes que cursam com degeneração de retina, aplasia do vermes cerebelar e retardo mental (Hildebrandt et al., 2009).

2.1.3 Anomalias da migração renal

Durante a embriogênese, disrupção no mecanismo de migração renal pode gerar ectopia, como rim pélvico, ou anomalias da fusão, como rim em ferradura(Decter, 1997).

A suspeita de ectopia renal decorre da constatação da loja renal vazia em sua topografia habitual. Deve-se portanto afastar ectopia de um rim antes de se estabelecer o diagnóstico de agenesia renal unilateral. A ectopia unilateral é muito mais frequente do que a bilateral.

Pacientes com ectopia renal ou com rins em ferradura são assintomáticos. Entretanto, apresentam maior incidência de outras malformações, especialmente do trato genitourinário (D'Alberton et al., 1981; Guarino et al., 2004).

2.1.4 Anomalias do sistema coletor

As anomalias do sistema coletor incluem alterações na pelve renal, ureter, bexiga e uretra, além das duplicações.

2.1.4.1 Duplicação

A duplicação parcial ou completa do sistema coletor renal constitui a anomalia congênita do trato urinário mais frequente. Duplicações bilaterais resultam da duplicação dos brotos ureterais. Na duplicação completa, o rim apresenta dois sistemas pielocaliciais distintos e dois ureteres. Inserção ectópica do ureter pode resultar em obstrução e até mesmo em incontinência (Williams, 2007).

A duplicação parcial é mais comum, sendo que o rim apresenta dois sistemas pelvicaliciais distintos com um único ureter ou com dois ureteres que se fundem antes da inserção na bexiga.

Pacientes assintomáticos não precisam de investigação adicional.

2.1.4.2 Anomalia da pelve renal - Hidronefrose fetal

A hidronefrose fetal (HF) é caracterizada pela dilatação da pelve renal com ou sem dilatação dos cálices renais. A HF é achado antenatal comum, ocorrendo em 0,5 a 1% das gestações (Blyth et al., 1993). É bilateral em 20 a 40% dos casos(Gonzalez and Schimke, 2001).

A dilatação pielocalicial constitui alteração transitória na maioria dos casos. Todavia, pode decorrer de obstrução do trato urinário ou refluxo vesicoureteral, que podem impedir o desenvolvimento renal ou causar lesão.

A HF pode ser detectada a partir de 12-14 semanas de gestação e seu grau de dilatação pode ser determinado pela medida do diâmetro ântero-posterior da pelve renal no plano transverso do rim (Robyr et al., 2005). Esta medida correlaciona-se com a idade gestacional, hidratação materna, hidronefrose materna e até mesmo com o grau de distensão da bexiga fetal.

Embora não haja consenso na literatura, considera-se normal um diâmetro ântero-posterior da pelve renal (DAP) menor que 4 mm. Dilatação moderada da pelve renal,mais comumente chamada de pieloectasia, corresponde a DAP maior ou igual a 4 mm e menor que 10 mm, que geralmente evolui favoravelmente, podendo, entretanto, requerer intervenções pós-natais. A hidronefrose geralmente é definida pelo achado de DAP maior que 10 mm. Fetos que apresentam DAP maior que 15 mm apresentam grande risco de apresentarem CAKUT (Asl and Maleknejad, 2012; Lee et al., 2006).

A gravidade da dilatação da pelve renal também pode ser classificada através de aspectos ecográficos de acordo com o esquema proposto pela Society of Fetal Urology (SFU), em 1993, que leva em consideração o grau da dilatação da pelve renal, o número de cálices observados, a presença e a gravidade da atrofia do parênquima renal.

De acordo com os critérios da SFU, o grau 0 corresponde à ausência de dilatação; o grau I é caracterizada por dilatação leve da pelve renal, visibilizando-se apenas a pelve renal; o grau II inclui dilatação moderada da pelve renal incluindo alguns cálices; o grau III corresponde a hidronefrose com visualização de quase todos os cálices, porém com parênquima renal normal; o grau IV corresponde a hidronefrose com visualização de quase todos os cálices e com atrofia do parênquima renal (Fernbach et al., 1993).

As causas mais comuns de HF são hidronefrose transitória, obstrução da junção ureteropélvica (OJUP) ou refluxo vesicoureteral (RVU). Causas menos comuns de hidronefrose antenal incluem megaureter, rim displásico multicístico, ureterocele, válvula de

uretra posterior, ureter ectópico, cisto do úraco, Prune Belly, duplicação do sistema coletor e atresia de uretra.

A HF é transitória em 41-88% dos casos, decorrende de um afilamento transitório da junção ureteropélvica, com resolução espontânea. Pieloectasia fetal com DAP menor que 6 mm no segundo trimestre e menor que 8 mm no terceiro trimestre geralmente constituem em hidronefrose transitória (Nguyen et al., 2010).

Em uma meta-análise incluindo 1678 crianças com diagnóstico antenatal de hidronefrose, a avaliação pós-natal identificou a causa em 36% dos casos. Destes, OJUP foi o diagnóstico mais comum e sua frequência aumentou com a gravidade da hidronefrose(Lee et al., 2006). O RVU, que constitui entidade não-obstrutiva, ocupou o segundo lugar dentre as causas identificáveis. Refluxo grave parece estar associado com DAP > 10 mm in útero e pós-natal (Dias et al., 2009).

Pieloectasia é achado comum em fetos com Síndrome de Down (Nguyen et al., 2010). O achado de pieloectasia implica, pois, necessidade de exame morfológico detalhado em busca de outros marcadores para trissomia do 21. Entretanto, amniocentese genética não deve ser aconselhada baseada neste único achado, pois a incidência de Síndrome de Down permanece baixa na ausência de outros marcadores e na ausência de fatores de risco materno.

Obstrução da junção ureteropélvica

Com incidência de 1 para cada 500 nascidos vivos, a OJUP corresponde à obstrução total ou parcial do fluxo de urina no nível em que o ureter entra no rim. Pode ser congênita ou adquirida. A maioria das obstruções é parcial, uma vez que obstruções totais rapidamente levam à destruição do parênquima renal. Fetos do sexo masculino apresentam incidência duas vezes maior, sendo que a maioria das lesões ocorre no lado esquerdo(Morin et al., 1996). A taxa de comprometimento bilateral varia de 10 a 40%.

A OJUP corresponde à principal causa anatômica de hidronefrose antenatal. Geralmente decorre de estenose intrínseca da porção proximal do ureter, frequentemente associada a uma inserção alta do ureter na pelve renal (Lam et al., 2007). Em 10% dos casos, a OJUP pode decorrer de compressão extrínseca, como por exemplo em decorrência da compressão do pólo inferior do rim por uma artéria renal acessória aberrante.

A maioria dos casos de OJUP é suspeitada no período antenatal através da detecção de hidronefrose fetal por ultrassonografia. Os achados clínicos neonatais incluem neonatos com massa abdominal palpável, decorrentes de um rim aumentado pela obstrução. Outras manifestações clínicas incluem infecção do trato urinário, hematúria, déficit de crescimento. Falência renal é incomum, exceto quando o envolvimento é bilateral (Gonzalez and Schimke, 2001). Crianças maiores cursam com dor abdominal intermitente associadaa náusea e vômitos, podendo também apresentar hematúria, cálculos renais e hipertensão(de Waard et al., 2008; Tekin et al., 2001).

A OJUP pode estar associada a outras anomalias genitourinárias, como rim em ferradura, ou a determinadas síndromes, como CHARGE (Cascio et al., 2002; Ragan et al., 1999).
O diagnóstico diferencial inclui outras causas de hidronefrose fetal, refluxo vesicoureteral ou outras anomalias urológicas, como displasia renal multicística, megaureter congênito, ureterocele ou válvula de uretra posterior.

2.1.4.3 Anomalias do ureter e bexiga

Anomalias do uterer incluem megaureter, ureter ectópico, ureterocele e refluxo vesicoureteral. Como anomalia da bexiga, pode-se citar a extrofia vesical.

Refluxo vesicoureteral

O refluxo vesicoureteral (RVU) é alteração urológica mais comum em crianças, acometendo 1% dos neonatos e até 45% das crianças com infecção urinária (Dillon and Goonasekera, 1998; Smellie et al., 1981). O RVU é mais comum em crianças brancas, sendo que acomete duas vezes mais as meninas do que os meninos. Caracteriza-se pelo fluxo retrógrado de urina da bexiga para o ureter, o que pode favorecer o surgimento de pielonefrite aguda devido a ascensão de bactérias da bexiga para o rim. Infecções renais sucessivas podem causar injúria renal, causando hipertensão, proteinúria e insuficiência renal (Elder et al., 1997). O RVU primário resulta da incompetência da junção ureterovesical no segmento intravesical do ureter. O refluxo geralmente é impedido pela contração vesical que comprime e fecha o ureter intravesical. No RVU primário, que corresponde à principal forma de refluxo, a falha deste mecanismo anti-refluxo se deve ao encurtamento do ureter intravesical, de etiologia

provavelmente genética (Cordell et al., 2010). Resolução espontânea pode ocorrer na medida em que o crescimento vesical é acompanhado de crescimento do comprimento do ureter intravesical. O RVU secundário decorre de obstrução anatômica ou funcional da bexiga, como por exemplo nas válvulas de uretra posterior ou bexiga neurogênica, respectivamente(Willemsen and Nijman, 2000). Nessas situações, aumento anormal da pressão intravesical resulta na falência do fechamento da junção vesicoutereral durante a contração da bexiga. O tratamento deve ser direcionado para a causa primária.

RVU deve ser suspeitado na vigência de hidronefrose à ultrassonografia. Cerca de 10 a 40% dos fetos com hidronefrose serão diagnosticados como RVU no período pós-natal (Brophy et al., 2002).Estudos recentes têm questionado o papel do RVU como causador direto de injúria renal (White, 1989b). O RVU pode ser mais um marcador de desenvolvimento renal anormal (O'Donnell, 2004).Casos de refluxo grave, embora comuns, apresentam taxas razoáveis de resolução espontânea. Entretanto, atenção especial deve ser dada aos casos em que existe hipoplasia ou displasia renal concomitante. Esses pacientes são geralmento do sexo masculino e apresentam risco aumentado de hipertensão e insuficiência renal crônica.

Megaureter

Um ureter é denominado megaureter quando seu tamanho excede o limite superior da normalidade. Em crianças menores que 12 anos de idade, um ureter com diâmetro maior que 7 mm é considerado megaureter (Cussen, 1967). O megaureter é considerado primário quando resulta de uma alteração anatômica ou funcional da junção ureterovesical. O megaureter é considerado secundário quando é resultante de alterações na bexiga ou na uretra, como em válvulas de uretra posterior.

O megaureter primário constitui a segunda principal causa de hidronefrose no neonato, correspondendo a cerca de 20% dos casos. Os meninos são mais acometidos do que as meninas e as lesões são mais comuns à esquerda(Gimpel et al., 2010; McLellan et al., 2002). O acometimento pode ser bilateral em cerca de 30 a 40% dos casos. A incidência é de cerca de 0,36 para 1000 nascidos vivos (Stoll et al., 1990).

O megaureter primário decorre de um atraso no desenvolvimento da musculatura do ureter distal na vigésima semana de gestação, gerando um segmento aperistáltico, levando a uma

obstrução funcional(Nicotina et al., 1997). O megaureter pode apresentar também comprometimento da junção ureteropélvica, com consequente refluxo.

O megaureter primário pode ser identificado no pré-natal através de US que evidencia hidronefrose e dilatação ureteral. Os neonatos são geralmente assintomáticos. Quando o diagnóstico antenatal não é realizado, manifestações clínicas, como dor abdominal, presença de massa abdominal, hematúria, uremia ou infecções urinárias, podem aparecer a qualquer momento após o período neonatal.Pacientes com megaureter devem ser avaliados em relação à ocorrência de outras malformações (Gimpel et al., 2010).

Válvula de uretra posterior (VUP)

A válvula de uretra posterior (VUP) resulta de dobras membranosas que obstruem o lume da uretra posterior. Incidem em 1 para cada 5000-8000 gestações. A VUPé a principal causa de obstrução do trato urinário em neonatos do sexo masculino e a principal causa de doença renal obstrutiva em crianças (Brown et al., 1987; Warshaw et al., 1980)

A causa da VUP parece estar relacionada a persistência de uma membrana urogenital que gera obstrução. Várias disrupções na embriogênese da uretra podem resultar em VUP, assim como a persistência da membrana urogenital com canalização anormal da uretra, crescimento excessivo das dobras uretrovaginais e integração anormal dos dutos de Wolff na uretra posterior (Krishnan et al., 2006).

A grande maioria dos casos de VUP é detectada em período antenatal através de ultrassonografia. Os achados ultrassonográficos mais comuns incluem hidronefrose bilateral, megabexiga e uma uretra posterior dilatada (sinal da fechadura) em fetos de sexo masculino. A parede vesical, que raramente excede 3 mm, pode estar espessada. Em casos de obstrução grave, observa-se oligoidrâmnio. O aumento da pressão secundário à obstrução pode levar à ruptura dos cálices renais, resultando em ascite urinária ou urinoma perinéfrico. Podem ocorrer aumento da ecogenicidade renal e cistos no cortéx renal, sugerindo displasia (Mahony et al., 1985).

Pacientes sem diagnóstico antenatal costumam apresentar sintomatologia precocemente. Alguns neonatos apresentam angústia respiratória secundária à hipoplasia pulmonar. Fetos

com obstrução grave apresentam oligoidrâmnio, comprometendo o desenvolvimento da fase canalicular pulmonar,que demanda volume de líquido amniótico normal. Distúrbios de crescimento, urose e urosepsis também podem ocorrer. Meninos maiores podem cursar com enurese, ITU, aumento da frequência e urgência urinárias (Ghanem et al., 2004).

Doença renal crônica, refluxo vesicoureteral e disfunção vesical são comuns em pacientes com VUP (Ansari et al., 2010; Nasir et al., 2011).

Outros achados urológicos, como criptorquidia e hérnias inguinais devem ser pesquisados em pacientes com VUP. Anomalias não urológicas, como hipoplasia traqueal, ducto arterial patente, estenose mitral, escoliose, anus imperfurado e deformidades de membros inferiores também podem estar associadas a VUP (Heikkila et al., 2008).

2.2 Classificação das CAKUT de acordo com a presença de obstrução

As nefrouropatias fetais podem ser classificadas quanto à presença ou ausência de obstrução.Dentre as nefrouropatias não-obstrutivas podemos citar as agenesias renais, rins policísticos, rins displásicos e doença multicística, dentre outras.

As nefrouropatias fetais obstrutivas podem ser classificadas como altas, médias ou baixas, de acordo com a altura da obstrução no trato urinário. Contudo, precisar o nível exato de tais obstruções pode ser muito difícil. Nem sempre existe uma real obstrução, como nos casos de refluxo isolado, porém como existe dilatação das vias urinárias,considera-se lesão obstrutiva, pois o mecanismo fisiopatológico é parecido (Cordell et al., 2010; Dillon and Goonasekera, 1998).

As obstruções altas são as mais frequentes e caracterizam-se pelo aumento do bacinete e dos cálices sem o aumento dos ureteres, confirmando o caráter alto da obstrução. Decorrem de alterações na junção ureteropélvica, estando o bacinete dilatado e arredondado em sua parte extra-sinusal. Os parâmetros de normalidade do DAP da pelve renal variam de acordo com a idade gestacional. Embora controverso na literatura, considera-se como normal o achado de

DAP pelve menor que 5 mm até 23 semanas de gestação. Entre 24 e 32 semanas, considera-se como normal valores inferiores a 7 mm e, após 33 semanas, considera-se como normal valores de DAP da pelve menores que 10 mm(Asl and Maleknejad, 2012; Lee et al., 2006). O contorno renal é perfeitamente respeitado. Malformações associadas e oligoidrâmnio são infrequentes.

As obstruções médias decorrem da identificação de ureter dilatado, que se apresenta como uma série de imagens líquidas, em degraus, entre os rins e a bexiga. A pelve renal correspondente não está dilatada necessariamente.Algumas dessas imagens, quando discretas, podem não ser encontradas ao nascimento, o que sugere fenômenos transitórios. Muitos casos só são diagnosticados no terceiro trimestre. O oligoidrâmnio é encontrado em algumas formas bilaterais graves, inclusive com outras malformações.

Nas obstruções baixas, encontra-se megabexiga, que aparece globalmente aumentada de volume e mais arrendodada, podendo prolongar-se pelo orifício uretral, que pode estar dilatado. Pode ocupar todo o volume abdominal fetal, empurrando seu conteúdo e alterando seu contorno. Acompanha-se de oligoidramnio. A causa da megabexiga é raramente reconhecida somente pela ultrassonografia. Às vezes, pode-se suspeitar de um obstáculo infravesical. A presença de uma parede abdominal distendida e flácida pode levantar suspeita de síndrome de Prune Belly. As válvulas de uretra posterior são a causa mais comum de obstruções baixas com megabexiga em recém-nascidos, com uma incidência aproximada e 1 em 5000 a 8000 nascidos vivos (Mahony et al., 1985). As megabexigas podem ser diagnosticadas precocemente. Em alguns casos, pode ocorrer bexiga de esforço ou de luta, com paredes bastante espessadas e volume urinário reduzido. Ascite urinária também pode ocorrer.

2.3 Ultrassonografia obstétrica antenatal para avaliação de CAKUT

Os primeiros estudos que descreveram avaliação sistemática da anatomia fetal foram realizados por Robinson et al, em 1968. A presença de uma malformação do trato urinário foi descrita pela primeira vezhá 43 anos (Garrett et al., 1970).

Atualmente, devido aos avanços em US obstétrico assim como devido sua ampla utilização, grande parte das malformações renais e do trato urinário são detectadasno período pré-natal. A frequência das CAKUT detectadas através de ultrassonografia antenatal é de 0,1 a 0,7% (Paduano et al., 1991; Sanghvi et al., 1998).

A utilização rotineira da ultrassonografia aumenta em cerca de 8 vezes o número de anomalias detectadas no período antenatal, reduzindo o número de crianças diagnosticadas tardiamente, após quadros de ITU ou até mesmo urosepse. Por outro lado, determina o surgimento de uma nova entidade, caracterizada por indivíduos assintomáticos mas que apresentam alguma alteração ecográfica, como por exemplo dilatação discreta da pelve renal.

Recomenda-se que US morfológico seja realizado entre 20 a 24 semanas de gestação. Nessa idade gestacional, pode-se avaliar a anatomia fetal com alta sensibilidade para a detecção de anomalias congênitas, além de corresponder a idade gestacional precoce o suficiente para realização de propedêutica complementar que pode se fazer necessária, como a realização de procedimentos invasivos para detecção de cariótipo fetal, por exemplo (Vanderheyden et al., 2003).

Entretanto, em se tratando de CAKUT, quanto mais tarde a ultrassonografia obstétrica for realizada durante a gestação, maior a chance de se confirmar o achado no período pós-natal (Hoddick et al., 1985). Cerca de dois terços dos casos de CAKUT não são detectados quando se realiza apenas uma avaliação ultrassonográfica com 17 semanas de gestação. Por conseguinte, preconiza-se a realização de pelo menos dois estudos ultrassonográficos, sendo que o segundo deve ocorrer após 28 semanas de gestação (Fine, 1992; Fugelseth et al., 1994).

2.3.1 Avaliação ultrassonográfica do rim fetal

O rim fetal pode ser detectado através de US transabdominal entre 12-15 semanas de gestação. Em imagens de cortes transversais, os rins fetais normais são massas ovoideshipoecóicas localizadas na loja renal de cada lado da coluna vertebral, no nível da segunda vértebra, produzindo imagem semelhante a “olhos de coruja”. A distinção entre o córtex e a medula só pode ser feita pelo US entre 20-24 semanas. Seu crescimento

correlaciona-se com a idade gestacional de maneira linear (Cohen et al., 1991) Durante a avaliação renal, as medidas ecográficas mais utilizadas são o comprimento renal, obtido através da medida do diâmetro longitudinal no plano também longitudinal, e os diâmetros transverso e ântero-poterior, que são medidos utilizando-se um corte transversal. A pelve renal aparece como uma pequena estrutura anecóica no nível do hilo renal, sendo que o DAP normal deve ser menor que 4 mm.

O parênquima renal deve ser cuidadosamente avaliado, pois o aumento de sua ecogenicidade e a presença de cistos pode ser sinal de comprometimento da função renal(Pereira, 1999). Os rins displásicos, devido à presença de tecido fibroso abundante, tendem a exibir maior ecogenicidade quando comparados às estruturas vizinhas. Alguns estudos associaram esses achados ecográficos com displasia renal confirmada por histologia pós-natal. A presença de cistos associou-se à confirmação histológica com sensibilidade de 44% e especificidade de 100%. O achado de hipercoegenicidade à ultrassonografia associou-se ao achado histológico de displasia com sensibilidade de 73% e especificidade de 80%. Entre os rins confirmados como displásicos pela histologia, 20% não apresentaram cistos nem hiperecogeniciade à ecografia (Mahony et al., 1984). Deve-se ressaltar que a determinação da ecogenicidade do parênquima renal pode ser influenciada por vários fatores, como a capacidade do equipamento, a subjetividade do examinador, presença de lesões císticas que podem aumentar a transmissão sônica e, especialmente, quando existe oligoidrâmnio dificultando a visibilização dos rins.

Cistos de dimensões inferiores a 2 mm e com distribuição difusa são chamados de microcistos, principal sinal ecográfico de displasia renal. Cistos heterogêneos, não comunicantes, com dimensões maiores que 2 mm, denominam-se macrocistos, que constituem sinal ecográfico de rim multicístico. A presença de cistos corticais em fetos com uropatias obstrutivas também se correlaciona com a gravidade do comprometimento renal, significando dano irreversível, mas não necessariamente letal(Pereira, 1999).

2.3.2 Avaliação ultrassonográfica da pelve renal fetal

Deve-se sempre avaliar se existe dilatação da pelve renal fetal em ultrassonografia obstétrica. A definição dos parâmetros de normalidade da pelve renal, contudo, é bastante controversa na literatura.

O principal parâmetro para avaliação da pelve renal constitui a medida do diâmetro ântero-posterior da pelve renal (DAP) no plano transverso do rim. Embora não haja consenso, considera-se normalum diâmetro antero-posterior da pelve renal (DAP) menor que 4 mm. Dilatação moderada da pelve renal,mais comumente chamada de pieloectasia, corresponde a DAP maior ou igual a 4 mm e menor que 10 mm, que geralmente evolui favoravelmente, podendo, entretanto, requerer intervenções pós-natais. A hidronefrose geralmente é definida pelo achado de DAP maior que 10 mm. Fetos que apresentam DAP maior que 15 mm apresentam grande risco de apresentarem CAKUT (Lee et al., 2006).

Outro parâmetro ecográfico que pode ser utilizado é a relação entre os diâmetros transverso máximo da pelve renal e do rim (DP/DR). Relações maiores que 50% sugerem hidronefrose (Morin et al., 1996).

A alteração da forma renal, como acentuação da pelve, infundíbulo e cálice, pode sugerir dilatação, mesmo com relação DP/DR normal.

A presença de caliectasia independentemente de outros fatores pode sugerir dilatação da pelve renal.

A gravidade da dilatação da pelve renal também pode ser classificada através de aspectos ecográficos de acordo com o esquema proposto pela Society of Fetal Urology (SFU), em 1993, que leva em consideração o grau da dilatação da pelve renal, o número de cálices observados, a presença e a gravidade da atrofia do parênquima renal.

De acordo com os critérios da SFU, o grau 0 corresponde à ausência de dilatação; o grau I é caracterizado por dilatação leve da pelve renal, visibilizando-se apenas a pelve renal; o grau II inclui dilatação moderada da pelve renal incluindo alguns cálices; o grau III corresponde a

hidronefrose com visualização de quase todos os cálices, porém com parênquima renal normal; o grau IV corresponde a hidronefrose com visualização de quase todos os cálices e com atrofia do parênquima renal (Fernbach et al., 1993).

2.3.3 Avaliação ultrassonográfica do ureter fetal

Os ureteres fetais normais não são visualizados ao exame ultrassonográfico. Entretanto, megaureteres são visualizados e podem ser indicativos de obstrução ureteral, vesical ou refluxo vesicoureteral (Duval et al., 1985).

2.3.4 Avaliação da bexiga fetal

A bexiga fetal preenchida por urina é identificada entre 13-15 semanas de gestação. A presença de urina na bexiga fetal implica no funcionamento de pelo menos um dos rins. A parede da bexiga fetal normal é fina. O espessamento da parede da bexiga fetal sugere obstrução uretral, como válvula de uretra posterior em fetos masculinos. Se a bexiga não é visualizada, diagnósticos como agenesia renal bilateral ou extrofia vesical devem ser considerados(Cohen et al., 2004).

2.3.5 Avaliação do liquido amniótico

A avaliação do volume de líquido amniótico e análise de marcadores bioquímicos são úteis para a avaliação da função renal.

Apesar de a produção de urina começar na nona semana, sua contribuição para o volume de líquido amniótico começa no segundo trimestre. Na vigésima semana de gestação, 90% do líquido amniótico é composto de urina fetal. Esse fato explica o achado de líquido amniótico normal em fetos com agenesia renal bilateral no primeiro trimestre de gestação e subsequente anidramnia no curso do segundo trimestre, geralmente após a 17ª semana de gestação. A redução do líquido amniótico, denominada oligoidrâmnio, pode resultar da ausência ou da redução da produção da urina fetal como nas agenesias bilaterais e displasias ou de retenção urinária secundária a um processo obstrutivo, como nas válvulas de uretra posterior. O achado

de oligoidrâmnio na vigésima semana de gestação é um excelente preditor de função renal fetal anormal e CAKUT (Leibovitch et al., 2012; Vanderheyden et al., 2003).

O desenvolvimento canalicular do pulmão fetal depende de volume de líquido amniótico normal. Dessa forma, oligoidrâmnio grave ou anidramnia secundários a função renal fetal anormal no segundo trimestre pode resultar em hipoplasia pulmonar, condição potencialmente fatal (Mehler et al., 2011) Em sua forma mais grave, a sequência de eventos resulta na Síndrome de Potter, caracterizada por fáscies típicas que incluem pseudoepicanto, ponte nasal ampla, implantação baixa das orelhas, micrognatia, diminuição da movimentação fetal, anomalias músculo-esqueléticas, luxação de quadril e contraturas articulares além de hipoplasia pulmonar (Potter, 1946).

A avaliação subjetiva do líquido amniótico depende da experiência do examinador em classificá-lo como normal, aumentado ou diminuído.

O liquido amniótico também pode ser avaliado através da medida isolada do maior bolsão de líquido, mensurando-se sua profundidade vertical máxima. Nesse caso, considera-se oligoidrâmnio quando esta medida for< 1 cm.

A forma mais comumente utilizada para a avaliação do líquido amniótico consiste na determinação do índice de líquido amniótico (ILA) que corresponde ao somatório do diâmetro vertical dos bolsões nos quatro quadrantes do abdome materno. Considera-se como normal se o índice estiver entre os percentis 5 e 95, considerando-se tabelas de normalidade, que levam em consideração a idade gestacional. Considera-se oligoidrâmnio se o índice estiver menor que o percentil 5 para determinada idade gestacional.

Embora o oligoidrâmnio seja o preditor mais confiável de perda de função renal, a presença de líquido amniótico normal não implica necessariamente em função renal adequada, pois a taxa de filtração glomerular pode estar normal a despeito de função tubular debilitada. O oligoidrâmnio é sinal de mau prognóstico, sobretudo em fetos com CAKUT (Oliveira et al., 1999).

Devido ao fato de o líquido amniótico ser composto predominantemente por urina fetal, após 17 semanas de gestação, a análise de marcadores bioquímicos no líquido amniótico pode ser feita com o intuito de se avaliar a função renal fetal.

Com o avançar da gestação, observa-se aumento da função de reabsorção tubular. Consequentemente, observa-se a diminuição da concentração de sódio e beta-2-microglobulina na urina fetal com o aumento da idade gestacional, ao mesmo tempo que a osmolaridade da urina fetal diminui(Muller et al., 1996; Nicolini et al., 1992).

O líquido amniótico deve ser obtido por amniocentese guiada por US. Geralmente, alta excreção urinária de eletólitos,concentração de sódio > 100 mEq/L, concentração de cloro maior que 90 mEq/L e osmolaridade urinária maior que 210 mosmol/kg H2O são indicativos de comprometimento da função renal tubular e mau prognósitco fetal (Glick et al., 1985). Todavia, em uma revisão sistemática sobre análise da urina fetal, nenhum destes testes mostrou acurácia clínica em predizer corretamente a função renal pós-natal(Morris et al., 2007).

A medida da cistatina C e da beta-2-microglobulina no sangue fetal podem ser úteis para determinação da função glomerular fetal. Entretanto, têm pouca aplicabilidade clínica pelosriscos envolvidos na obtenção de sangue fetal (Bokenkamp et al., 2001).

2.4 Avaliação e seguimento pós-natal de pacientes com CAKUT

2.4.1 Avaliação inicial

Após o nascimento de uma criança com achados ultrassonográficos antenatais de CAKUT, o neonatologista deve obter história materna e do pré-natal detalhadas, sendo o neonato prontamente submetido a exame físico minucioso. Achado de massa abdominal pode corresponder a aumento dos rins, o que pode decorrer de doença renal multicística ou em consequência de uma uropatia obstrutiva. Bexiga palpável mesmo após a micção em neonatos do sexo masculino sugere válvula de uretra posterior. Neonatos de sexo masculino com defeito de musculatura abdominal e critorquidia podem apresentar síndrome de Prune-Belly.

A presença de artéria umbilical única pode estar associada à presença de CAKUT, especialmente refluxo vesicoureteral (Murphy-Kaulbeck et al., 2010). Anomalias do ouvido externo também podem estar associadas a CAKUT. Avaliação pulmonar dever ser realizada, sobretudo naqueles com oligoidrâmnio grave e, portanto, com maior risco de hipoplasia pulmonar.

Deve-se obter dosagem sérica da concentração de creatinina dos neonatos, que avalia a presença de lesão renal, assim como pode ser utilizada no seguimento da função renal destas crianças. A dosagem de creatinina deve ser feita em casos de rim único afetado ou quando se suspeita de doença renal bilateral. Ao nascimento, a creatinina sérica dos neonatos assemelha-se à materna, estando geralmente menor ou igual a 1 mg/dL, caindo para os valores esperados para recém-nascidos, cerca de 0,3 a 0,5 mg/dL, em aproximadamente uma semana em nascidos a termo e até em 3 semanas em prematuros. Deve-se colher o sangue do recém-nascido após as primeiras 24 horas de vida, evitando-se assim a superestimação do nível sérico de creatinina, que pode estar refletindo a creatinina sérica materna(Chevalier et al., 1984).

2.4.2 Ultrassom pós-natal

A ultrassonografia dos rins e das vias urinárias constitui método de imagem imprescindível para a abordagem inicial pós-natal de qualquer recém-nascido com CAKUT, não havendo divergências na literatura sobre a necessidade de sua realização. Entretanto, existem alguns questionamentos sobre o momento mais adequado para sua realização, pois exames ecográficos realizados no primeiro dia de vida apresentam alta taxa de falso-negativo devido ao baixo ritmo de filtração glomerular(Laing et al., 1984). Cerca de 50% dos recém-nascidos com dilatação da pelve renal fetal e ultrassonografia normal no primeiro dia de vida apresentaram obstrução do trato urinário ou refluxo em investigação posterior (Dejter and Gibbons, 1989). Dessa forma, recomenda-se que recém-nascidos com CAKUT mas com exame ecográfico inicial normal devam ser acompanhados e submetidos a exames ecográficos sequenciais. Alguns autores recomendam avaliação ecográfica de seguimento até a sexta semana de vida em casos de neonatos com CAKUT que apresentaram exame ultrassonográfico inicial sem alterações (Woodward and Frank, 2002).

Desta forma, recomenda-se ultrassonografia nas primeiras 24 horas de vida somentenos casos de neonatos com doença renal bilateral, rim único ou quando há oligoidrâmnio, pois, nesses casos, existe grande chance de acometimento renal grave, passível de intervenção precoce, como, por exemplo, a identificação de megabexiga com hidronefrose causada por válvula de uretra posterior com necessidade de intervenção cirúrgica.

O crescimento renal deve ser mensurado através da medida do comprimento renal com o neonato em decúbito ventral.

Os casos com envolvimento renal unilateral geralmente não necessitam de intervençãoimediata. Portanto, nesses casos, preconiza-se ultrassonografia renal na primeira semanade vida do recém-nascido, excluindo-se as primeiras 48 horas. Nas primeiras 48 horas de vida neonatal, há aumento da taxa de filtração glomerular neonatal, o que pode subestimar a gravidade da hidronefrose (Fawer et al., 1979).

Ultrassonografias seriadas são utilizadas para detecção do aumento compensatório do rim sadio em pacientes com CAKUT unilateral. Também são utilizados para avaliar a progressão da hidronefrose em pacientes com uropatia obstrutiva ou para avaliar mudanças no rim afetado, como por exemplo no seguimento de doença multicistica unilateral.

2.4.3 Uretrocistografia miccional

A uretrocistografia miccional (UCM) constititui padrão-ouro para investigação do trato urinário baixo. O exame requer a cateterização da uretra e uso de constrate. O exame está indicado quando se suspeita de espessamento da parede vesical, megaureter, hidronefrose e, em neonatos masculinos, quando se supeita de qualquer anomalia uretral. Constitui exame de excelência para diagnóstico de refluxo vesicoureteral (RVU), que geralmente acompanha outras CAKUT(Cooper et al., 2002). O RVU é uma das causas mais comuns de hidronefrose fetal e, portanto, todos os neonatos com hidronefrosegrave e persistente devem receber antibiótico profilático e ser submetidos a UCM para a investigação de RVU. O antibiótico profilático dever ser mantido se a suspeita for confirmada (Braga et al., 2013). Estudo prospectivo com 106 fetos com DAP≥ 5 mm corrobora a necessidade da UCM. Os neonatos foram submetidos à ultrassonografia na primeira semana de vida, do quinto ao sétimo dia,

outra ultrassonografia naterceira semana de vida e UCM entre a sexta e oitava semanas de vida. Destes, 53 apresentaram ultrassonografia pós-natal normal, sendo RVU detectado em apenas 3 desses indivíduos. Dos 50% dos casos com ultrassonografia pós-natal alterada, 13 tinham dilatação calicial e ureteral, com DAP normal. Um desses indivíduos apresentou RVU grave. 37 pacientes apresentavam hidronefrose grave persistente, sendo que 3 desses apresentaram RVU grave e 2 apresentaram refluxo moderado à UCM (Lidefelt et al., 2006).

2.4.4 Cintilografias renais

2.4.4.1 Cintilografia renal dinâmica

A cintolografia renal dinâmica avalia a função do rim de filtrar o sangue, formar e excretar a urina radiomarcada,através de imagens sequenciais desse processo, permitindo a análise da dinâmica da excreção renal. O método utiliza-se do radiotraçador DTPA-99 mTc (ácido dietilenotriamino-pentacético marcado com tecnécio 99 metaestavel) ou 99mTc-mercaptotriglicilglicine (MAG-3 ou mAG3), que devem ser administrados via endovenosa, absorvidos via sanguínea pelos túbulos proximais, secretados no lumen tubular e depois na bexiga. O estudo dinâmico é útil para diferenciar entre hidronefrose obstrutiva e não-obstrutiva(Chung et al., 1993; Taylor et al., 1994).

2.4.4.2 Cintilografia renal estática

A cintilografia renal estática constitui o exame mais apropriado para o diagnóstico de alterações focais no parênquima renal e para diferenciar a função renal entre os dois rins. O método consiste em imagens estáticas através do uso do DMSA-99 mTc (ácido dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99 metaestavel) como radiotraçador, que se fixa aos túbulos do parênquima renal de maneira proporcional à função tubular e à integridade do córtex renal. Após injeção intravenosa do contraste, DMSA é absorvido pelos túbulos proximais e apenas uma mínima quantidade é excretada na urina, o que permite que o contraste se acumule dentro dos túbulos por muitas horas, o que proporciona uma imagem estática dos néfrons funcionantes. Dessa forma, o exame detecta se uma lesão renal contém néfrons funcionantes ou cicatrizes – fibrose renal-além de estabelecer a diferença entre as funções dos dois rins. A qualidade dos estudos estático e dinâmico aumenta com a maturidade renal, mas eles podem ser feitos em qualquer idade. De preferência, estudos com DMSA

devem ser realizados após 4 a 6 semanas de vida em um recém-nascido a termo, pois uma função renal prejudicada medida por cintilografia com DMSA pode refletir imaturidade renal e não necessariamente perda de função. Deve-se também repetir o estudo com três meses de vida ou após tratamento cirúrgico, que pode resultar em melhora da função.

2.5 Desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com CAKUT

O curso clínico dos pacientes com CAKUT tem despertado interesse da comunidade científica, na medida em que pode permitir maior entendimento do comportamento evolutivo das CAKUT (Quirino et al., 2012).

2.5.1 Infecções do trato urinário

Infecção do trato urinário (ITU) em neonatos frequentemente associa-se com bacteremia, podendo resultar em complicações a longo prazo. Portanto, na abordagem de ITU em recém-nascidos, deve-se investigar a presença de infecção sistêmica, assim como a presença de alterações anatômicas e funcionais do trato urinário (Jacobson et al., 1989; Jakobsson et al., 1999).

A maioria das ITU em recém-nascidos é causada por bastonentes gram negativos aeróbicos. A Eschericia coli é a principal causadora de ITU em todas as faixas etárias, sendo responsável por 80% dos casos em recém-nascidos (Bergstrom et al., 1972; Tekgul et al., 2012). Vários fatores de virulência presentes em E. coli explicam o fato de essa bactéria ser a mais comumente responsável por ITU. Adesinas nas fímbrias assim como na superfície da bactéria reconhecem sítos de ligação presentes no epitélio das células do trato urinário, favorecendo a infecção. A presença de fagelos aumenta a motilidade. A produção de hemolisina induz a formação de poros nas membranas celulares. A produção de aerobactina é necessária para retirada de ferro do trato urinário, que é um meio pobre em ferro. Ademais, a E.coli apresenta resistência a propriedadades bactericidas do plasma(Honkinen et al., 1999). Outras enterobactérias, como Enterobacter,Klebsiella, Proteus, Citrobacter, Providencia, Morganella, Serratia eSalmonella também pode causar ITU. Staphylococcus e Enterococcus são os microrganismos mais isolados dentre os gram positivos. Infecção urinária fúngica,

especialmente por espécies de Candida, pode ocorrer em prematuros (Phillips and Karlowicz, 1997).

A maioria dos neonatos com ITU apresentam pielonefrite, sendo que meningite pode ocorrer em uma parcela significativa desses pacientes, especialmente em prematuros(Byington et al., 2004). Infecção hematogênica (por exemplo,através de infecção intravascular por cateter) pode ser a causa de ITU em neonatos. Entretanto, a microbiologia dessas infecções assim como as altas taxas de alterações do trato urinário que as acompanha parecem indicar que a maiorias dos casos são causados por ITU ascedente com bacteremia associada, especialmente em recém-nascidos com CAKUT.

As CAKUT podem contribuir para ITU através de uma série de mecanismos, como fluxo urinário baixo, esvaziamento incompleto da bexiga e incompetência das junções, permitindo refluxo de urina contaminada.

Cerca de 30 a 50 % dos recém-nascidos a termo com ITU apresentam anomalias do trato urinário, sendo o RVU a alteração mais comum (Santoro et al., 2013). Outras anomalias podem estar correlacionadas, como outras anomalias obstrutivas (OJUP, obstrução da junção vesicoureteral, válvula de uretra posterior), outras malformações (ureter ectópico) ou outras doenças renais (displasias, rins policísticos) .Um estudo com 45 crianças do sexo masculino com menos de 8 semanas de vida e com ITU revelou anomalias do trato urinário em 22 casos. Destes, 19 tinham RVU, 1 tinha RVU associado a duplicação do sistema coletor, 1 criança tinha RVU e válvula de uretra posterior. Um caso tinha obstrução da junção ureteropélvica (Goldman et al., 2000).

Em recém nascidos prematuros com ITU, a incidência de CAKUT parece ser baixa. Estudo retrospectivo com prematuros com menos de dois meses de vida, internados em unidade de cuidados intensivos, mostrou que apenas 5 dos 118 casos (4%) apresentavam CAKUT (Nowell et al., 2010).

As manifestações clínicas da ITU em recém-nascidos a termo são inespecíficas e incluem: febre em 20 a 40% dos casos,perda de peso em 15 a 40% ; icterícia em 3 a 41% ; vômitos em

9 a 41% ; perda de apetite em cerca de 5% dos casos (Littlewood, 1972). A icterícia que acompanha ITU geralmente é direta e associada a colestase (Garcia and Nager, 2002).

Em prematuros com ITU, as manifestações clínicas também são inespecíficas e similares àquelas dos neonatos a termo, porém com a presença de apnéia e hipóxia. Estudo retrospectivo com 6198 prematuros em unidade de terapia intensiva mostrou que os fatores de risco para ITU em prematuros incluem sexo masculino, peso menor que 1.500 gramas, nutrição parenteral e acesso venoso. Aleitamento materno reduziu o risco (Levy et al., 2009).

O diagnóstico de ITU baseia-se em obtenção de urina para cultura através de aspiração supra-púbica ou cateterização vesical (Bonadio, 1987). Devido ao risco de bacteremia, hemoculturas devem ser obtidas em todos os recém-nascidos com suspeita de ITU. Coleta de líquor deve ser também considerada naqueles com prostração e febre (Tebruegge et al., 2011).

Em recém-nascidos, tratamento com antibióticos de amplo espectro por via endovenosa (gentamicina e ampicilina, por exemplo) deve ser iniciado tão logo se obtenha material para as culturas de urina, hemoculturas e líquor, quando indicado. O tratamento dever ser mantido por10 a 14 dias. Antibiótico profilático, como cefalosporina de primeira geração ou sulfametoxazol-trimetoprima, deve ser iniciado após o término do tratamento. Sua utilização será reavaliada após avaliação do trato urinário através de exames de imagem (AAP, 2012).

Devido à alta prevalência de CAKUT, todos os recém-nascidos com ITU devem ser submetidos a ultrassonografia para detecção de CAKUT e UCM para detecção de refluxo (Mentzel et al., 1999).

Neonatos, assim como crianças mais velhas, podem desenvolver fibrose renal em consequência de ITU (Benador et al., 1997; Benador et al., 1994).

2.5.2 Hipertensão

A hipertensão na infância e adolescência contribui para ateroesclerose precoce, constituindo fator de risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular(NHLBI, 2011). Estudos multicêntricos e randomizados com adultos hipertensos mostram que o controle dos níveis

pressóricos através de medicação anti-hipertensiva reduz a morbimortalidade. Dessa forma, pode-se inferir que a identificação e tratamento da hipertensão na infância deve contribuir para a redução das possíveis complicações cardiovasculares futuras.

O *National High Blood Pressure Education Program Working Group de 2004* classifica a hipertensão em crianças e adolescentes de acordo com a distribuição normal em crianças e adolescentes saudáveis, utilizando-se percentis ajustados para o gênero, idade e altura. A pressão arterial é considerada normal quando tanto a pressão sistólica quanto a diastólica se encontram abaixo do percentil 90. A pré-hipertensão é definida por pressão sistólica e/ou diastólica maior ou igual ao percentil 90, porém menor que o percentil 95 ou quando a pressão excede 120x80 mmHg. A hipertensão é caracterizada por pressão sistólica e/ou diastólica maior ou igual ao percentil 95 aferida em pelo menos três ocasiões distintas (Adab et al., 2003). O estagio 2 da hipertensão em crianças é definido por pressão sistólica e/ou diastólica maior ou igual ao percentil 99 mais 5 mmHg. Os valores inferiores são classificados como estágio 1.

A hipertensão é incomum em recém-nascidos a termo saudáveis, porém pode ser detectada em 1 a 2,5% de todos os neonatos admitidos em unidades de cuidados intensivos. Em um grande estudo de coorte com crianças de diferentes etnias entre 2007 e 2009, a prevalência de hipertensão encontrada em crianças foi 0,3%(Lo et al., 2013). Entretanto, a prevalência de hipertensão em crianças americanas tem aumentado devido ao aumento das taxas de obesidade. A prevalência de hipertensão é maior em meninos do que em meninas(Din-Dzietham et al., 2007). Nos Estados Unidos, crianças negras não-hispânicas tem maior chance de hipertensão ajustada por gênero, idade e altura do que crianças brancas não-hispânicas (Burt et al., 1995).

De acordo com a etiologia, a hipertensão arterial crônica pode ser classificada em primária ou secundária.

Na hipertensão primária, não se identifica causa etiológica. O diagnóstico é de exclusão, constituindo a principal causa de hipertensão crônica em crianças mais velhas, sendo mais comum em adolescentes que estão com sobrepeso ou obesidade ou que tem história familiar positiva. Também é mais comum em afro-americanos.

Na hipertensão secundária, identifica-se uma causa etiológica específica. Dessas, as doenças renais constituem a principal causa de hipertensão em crianças, ocorrendo emcerca de 68% dos casos. Doenças endocrinológicas e renovasculares são responsáveis por 11% e 10% dos casos, respectivamente(Wyszynska et al., 1992).

Várias doenças do parênquima renal podem predispor ao desenvolvimento de hipertensão. Nas glomerulonefrites, os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipetensão são expansão volêmica e ativação do sistema renina-angiotensina (Rodriguez-Iturbe and Batsford, 2007).

Fibrose do parênquima renal pode ocorrer como sequela de pielonefrite ou associar-se com refluxo vesicoureteral. Crianças com CAKUT podem evoluir com fibrose renal e subsequente hipertensão(Ismaili et al., 2006; Yeung et al., 1997).

Hipertensão é comum em crianças com a forma recessiva de doença renal policística(Capisonda et al., 2003).

2.5.3 Cirurgia

Pacientes com determinadas CAKUT podem necessitar de tratamento cirúrgico.

Na abordagem de hidronefrose grave, tratamento cirúrgico é preconizado por vários autores a despeito da função renal nos dois rins, com o intuito de preservar ou até mesmo melhorar a função renal após a correção da obstrução(Subramaniam et al., 1999).

O tratamento cirúrgico padrão é a pieloplastia desmembrada aberta, com resolução da obstrução em até 95% dos casos (Moreira-Pinto et al., 2012) O tratamento também é muito eficaz em neonatos. Ultrassonografia deve ser repetida 4 a 6 semanas após o tratamento cirúrgico (Baek et al., 2010). A pieloplastia laparoscópica em neonatos e crianças está sendo realizada em alguns centros, com muito bons resultados. A pieloplastia robótica também está sendo empregada em crianças mais velhas(Orvieto et al., 2012; Riachy et al., 2013). O

emprego da técnica de endopielotomia para tratamento da obstrução ureteropélvica em crianças ainda é incipiente (Penn et al., 2010).

A tentativa de tratamento cirúrgico intra-útero de fetos com válvula de uretra posterior tem alta morbidade e não reduz o risco de doença renal crônica. Dessa forma, somente deve ser considerado em fetos com alto risco de mortalidade perinatal e em centros de excelência em Medicina Fetal (Holmes et al., 2001).

Na avaliação pós-natal inicial de crianças com válvula de uretra posterior, deve-se estabilizar os pacientes e proceder à drenagem do trato urinário. Deve-se corrigir os distúrbios hidroeletrolíticos e tratar as complicações respiratórias e infecciosas. A ablação primária por cistoscopia é a técnica de escolha. Nos casos em que a ablação primária não pode ser realizada, deve-se proceder avesicostomia(Smith et al., 1996).

Fetos com megaureter devem ser acompanhados durante o pré-natale não devem ser submetidos a cirurgia intra-útero. No período pós-natal, pacientes sintomáticos com qualquer tipo de megaureter devem ser tratados cirurgicamente. A cirurgia também está indicada em pacientes assintomáticos com megaureter obstrutivo.A cirurgia consiste na excisão do segmento distal obstrutivo, afilamento do ureter dilatado e reimplantação do mesmo na bexiga através de uma técnica anti-refluxo, com uma taxa de sucesso maior que 90%(Peters et al., 1989). A técnica de dilatação da junção ureterovesical por alta pressãoparece promissora, porém estudos ainda são necessários para confirmar os achados a longo prazo(Garcia-Aparicio et al., 2012).

2.5.4 Doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica caracterizada por lesão renal progressiva e irreversível. Define-se lesão renal como qualquer anormalidade estrutural e ou funcional do rim, sendo diagnosticada através de alterações na composição da urina, sangue ou através de propedêutica de imagem.

O National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Initiative (NKF-K/DOQI) padronizou os estágios da disfunção renal, de acordo com a redução do ritmo de filtração

glomerular(Snyder and Pendergraph, 2005). O estágio 1 corresponde à presença de lesão renal com ritmo de filtração glomerular (RFG) normal ou até mesmo aumentado. O estágio 2 caracteriza-se por lesão renal com leve diminuição do RFG. Os estágios 3 e 4 são caracterizados por diminuição moderada e grave do RFG, respectivamente. Os pacientes com doença renal crônica terminal são classificados como estágio 5(Bailie et al., 2005).

A classificação do NKF-K/DOQI não se aplica em crianças menores de 2 anos de idade, pois, nessas, o RFG varia de acordo com a faixa etária.

Atualmente, a DRC também é definida pela presença de lesão renal, caracterizadapor alterações estruturais ou funcionais do rim com ou sem alterações do RFG, por período superior a três meses ou por um RFG menor que 60 ml/min/1,73m2 que persista por mais de três meses, independente da presença de lesão renal (Snyder and Pendergraph, 2005).

A DCR apresenta etiologia diversificada, sendo que a distribuição das causas varia de acordo com a faixa etária e em diferentes etniasEmbora exista certa heterogeneidade dos estudos, há consistência de que as causas de DRC na faixa pediátrica diferem daquelas relacionadas à doença no adulto, nos quais a hipertensão e o diabetes constituem a principal etiologia. Nainfância, as causas congênitas são responsáveis pela maioria dos casos. As glomerulopatias são causa importante de DRC em adolescentes.

Relatório do Banco de Dados do NAPRTCS (Estudo Colaborativo Norte-Americano de Transplantes Pediátricos) de 2011 mostrou que asCAKUT são responsáveis por cerca de 60% dos casos de DRC. Dessas, as uropatias obstrutivas ocorrem em 21% dos casos, seguidas pelo grupo de displasia renais que ocorrem em 18% dos casos, nefropatia de refluxo em 8% e doença renal policística em 4%. As glomerulopatias correspondem a cerca de 17% dos casos (Smith et al., 2013).Todavia, em crianças maiores que 12 anos, a prevalência é maior, podendo ocorrer em até 45% dos casos. A glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) tem incidência três vezes maior em crianças afro-americanas do que em caucasianos, correspondendo à principal doença glomerular. Em países desenvolvidos observa-se redução do número de casos de glomerulonefrites agudas devido às melhores condições de vida e a menor exposição a agentes nefritogênicos Outras causas incluem a síndrome hemolítico-urêmica (SHU), nefrite intersticial e as nefropatias hereditárias, como a doença de Alport

caracterizada pela presença de cistinose, oxalose e nefrite. Nefropatia diabética e hipertensiva são raras em crianças, diferentemente do que se observa em adultos.

2.5.5 Óbito

Pacientes com CAKUT que desenvolvem doença renal crônica estão mais susceptíveis a desenvolverem doença renal crônica terminal e, por conseguinte, evoluírem para óbito.

Pacientes com CAKUT que necessitam de intervenção cirúrgica estão mais propensos a infecções e complicações potencialmente fatais.

Estudo de coorte retrospectivo publicado em 2012 verificou que a ocorrência de óbito em pacientes com CAKUT foi mais comum em crianças do sexo masculino, com doença renal crônica e hidronefrose associada, nos primeiros seis meses de vida. A ocorrência dos óbitos também coincidiu com um período do estudo em que o transplante renal ainda não estavabem estabelecido nesta instituição(Quirino et al., 2012).

3. Objetivos

Associar achados ultrassonográficos antenatais do sistema nefrourinário de pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com desfechos clínicos – necessidade de tratamento cirúrgico, hipertensão, infecção do trato urinário, infecção do trato urinário em vigência de quimioprofilaxia, doença renal crônica, doença renal crônica terminal e óbito - detectados nos períodos pós-natal, infância e adolescência.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Realizou-se estudo de coorte retrospectivo no qual foram acompanhados, dejaneiro de 1986 a outubro de 2010, 823 pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário.(Figura 1) Esses pacientes foram acompanhados pelo Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG (CEMEFE), durante o pré-natal, de acordo com o protocolo clínico desse serviço. Após o nascimento, os pacientes foram seguidos na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (UNP), também de acordo com protocolo de seguimento específico.

Os pacientes foram selecionados através de uma base de dados composta de registros de prontuários de pacientes com CAKUT matriculados no CEMEFE durante o período antenatal e registrados na UNP após o nascimento.

O CEMEFE ea UNP dispõem de registros individualizados de todos os pacientes, com seus dados inciais e sua evolução clínica completa.

4.1.1 Critérios de inclusão

Pacientes com CAKUT, que não apresentavam aneuploidias e/ou anomalias de outros órgãos ou sistemas, acompanhados no CEMEFE durante o período antenatal e seguidos pela UNP após o nascimento, entre janeiro de 1986 e outubro de 2010.

4.1.2 Critérios de exclusão

Registros duplicados.

Figura 1: Fluxograma da seleção das pacientes do estudo

4.1.3 Caracterizações dos pacientes

As gestantes foram caracterizadas de acordo com a idade e com a paridade no momento de inclusão no estudo. A idade mínima foi 15 anos e a máxima foi 43 anos (mediana 24; média 26; desvio-padrão 6,67). A paridade mínima foi zero e máxima foi 7(mediana 1 e desvio padrão de 1,25).

Os pacientes com CAKUT foram caracterizados de acordo com a idade gestacional ao nascimento , sexo e via de parto. A mínima idade gestacional ao nascimento foi 26 semanas e a máxima 42 semanas (mediana 38; média 37,6; desvio padrão de 2,59). Observou-se predomínio do sexo masculino (67,7%). Em relação à via de parto, 52,5% dos pacientes nasceram de parto vaginal.

4.2 Métodos

4.2.1 Avaliação Ultrassonográfica pré-natal

As gestantes cujos fetos apresentavam alterações do trato urinário em ultrassonografia obstétrica foram matriculadas no CEMEFE para avaliação especializada, sendo submetidas a estudos ecográficos seriados. Os exames foram realizados pela equipe de ultrassonografistas do CEMEFE na Maternidade Otto Cirne do HC-UFMG, utilizando-se aparelho de US com filtro acústico de 100 Hz e sonda setorial de 3,5 Mhz. O intervalo entre os exames era definido por indicações clínico-obstétricas. Para a análise, foi considerado para registro na base de dados o último exame realizado antes da resolução da gravidez.

O exame de US era dividido em duas etapas. Em um primeiro momento, avaliava-se a estática fetal, realizavam-se as medidas de biometria, determinava-se o peso fetal estimado, mensurava-se o volume de líquido amniótico através do índice de líquido amniótico (ILA), determinava-se a localização da placenta e o aspecto do cordão umbilical. As estruturas do sistema nervoso central, face, coluna, tórax, coração, pulmões, abdome, membros superiores e inferiores eram avaliados cautelosamente, com o intuito de se excluírem malformações associadas. Em um segundo momento, avaliava-se minuciosamente a morfologia dos rins e do trato urinário fetal, pesquisando-se a presença de hidronefrose, megaureter, megabexiga, hipoplasia renal, rim pélvico, cistos, oligoidrâmnio e agenesia renal. A lateralidade da lesão também era especificada. Para o estudo dos rins, determinava-se sua localização, contorno, ecogenicidade, volume, presença de cistos, seus tamanhos e sua distribuição. O comprimento renal era obtido através da obtenção do diâmetro longitudinal e do diâmetro ântero-posterior no corte transversal. Definiu-se por hidronefrose a presença de diâmetro ântero-posterior da pelve renal maior ou igual a 10 mm (DAP$\geq$ 10 mm). A presença de megaureter foi definida pelo achado de dilatação tubular anecóica e irregular em topografia de ureter. Caracterizou-se como megabexiga a presença de estrutura anecóica arredondada e centralizada no centro do abdome fetal, de diâmetro maior que 5 mm e/ou com espessura de parede maior que 4 mm. O oligoidrâmnio foi definido pela presença de índice de líquido amniótico (ILA) menor que o percentil 5 para determinada idade gestacional (oligoidramnia acentuada). Considerou-se como normal ILA entre os percentis 5 e 95.

A cada US obstétrico, os achados ultrassonográficos de cada feto eram registrados em prontuário clínico específico. Para a análise, foi considerado para registro na base de dados o último exame de US realizado antes da resolução da gravidez.

Tabela 1: Frequências dos achados ultrassonográficos detectados no último exame de ultrasom antenatal em pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário

Descrição dos achados ultrassonográficos	**n**	**%***
Hidronefrose unilateral	389	47,3
Hidronefrose unilateral (isolada)	351	42,6
Hidronefrose bilateral	319	38,8
Hidronefrose bilateral (isolada)	263	32,0
Megaureter unilateral	37	4,5
Megaureter bilateral	43	5,2
Megabexiga	41	5,0
Doença cística unilateral	87	10,6
Doença cística bilateral	10	1,2
Oligodramnio	13	1,6
Hidronefrose unilateral com megaureter	35	4,2
Hidronefrose bilateral com megaureter	14	1,7
Hidronefrose bilateral com megaureter e megabexiga	29	3,5
Hidronefrose bilateral com megabexiga e oligodramnio	9	1,1
Hipoplasia renal unilateral	6	0,7
Hipoplasia renal bilateral	1	0,1
Agenesia renal unilateral	3	0,3
Rim pélvico unilateral	1	0,1
Hidronefrose unilateral com oligodramnio	1	0,1
Hidronefrose bilateral com oligodramnio	3	0,3
Hidronefrose unilateral com megabexiga	2	0,2
Hidronefrose bilateral com megabexiga	1	0,1
Megaureter unilateral (isolada)	2	0,2

* Porcentagem em relação ao total de registros

A Tabela 1 mostra a frequência dos achados ultrassonográficos encontrados nos fetos acompanhados no estudo. Observa-se que hidronefrose unilateral foi o achado ultrassonográfico mais frequentemente observado, ocorrendo em 47,3% das pacientes. Hidronefrose unilateral isolada foi observada em 42,6% dos casos. A variávelhidronefrose bilateral foi observada em 38,8%, enquanto hidronefrose bilateral isolada ocorreu em 32% dos casos. Destaca-se também a frequência do achado ecográfico compatível com doença cística unilateral, observada em 10,6% dos casos, sendo que a frequência desse achado ecográfico em ambos os rins foi cerca de 8,8 vezes menor (1,2%). A combinação dos achados hidronefrose bilateral com megaureter e megabexiga foi verificada em 29 pacientes (3,5%).

Para determinação de quais achados ultrassonográficos seriam associados com os desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com CAKUT, considerou-se como ponto de corte uma frequência observada de pelo menos 1%. Dessa forma, ainda na Tabela 1, pode-se observar que os achados ultrassonográficos correlacionados foram: hidronefrose unilateral, hidronefrose unilateral isolada, hidronefrose bilateral, hidronefrose bilateral isolada, megaureter uni e bilateral, megabexiga, doença cística uni e bilateral, oliogoidrâmnio, hidronefrose unilateral com megaureter, hidronefrose bilateral com megaureter, hidronefrose bilateral com megaureter e megabexiga, hidronefrose bilateral com megabexiga e oligoidrâmnio.

4.2.2 Protocolo de seguimento pós-natal dos pacientes com CAKUT: identificação dos desfechos clínicos desfavoráveis

4.2.2.1 Início do seguimento clínico – exame físico inicial e referenciamento para UNP

Após o nascimento, os recém-nascidos com CAKUT foram submetidos a exame físico completo pelos neonatologistas da Maternidade Otto Cirne do HC-UFMG. Após alta médica, os pacientes foram referenciados para acompanhamento na UNP no Ambulatório Bias Fortes do HC-UFMG. Na primeira consulta, os pacientes foram submetidos a exame físico minucioso, sendo acompanhados semestralmente nos primeiros dois anos de vida e, a seguir, anualmente. A pressão arterial foi aferida em todas as consultas.

4.2.2.2 Propedêutica de imagem pós-natal

Os casos de hidronefrose grave bilateral foram submetidos a ultrassonografia dos rins e do trato urinário logo após o nascimento. Os demais casos foram submetidos a ultrassonografia após 7 dias de vida. Os pacientes com hidronefrose leve e moderada eram acompanhados por ultrassom semestral. Os pacientes com hidronefrose grave eram acompanhados com maior periodicidade, de acordo comparâmetros clínicos.

Para a avaliação do trato urinário baixo, os pacientes foram submetidos a uretrocistografia miccional no primeiro mês de vida, estando em uso de quimioprofilaxia com cefalosporina de primeira geração. Esses exames foram realizados pela equipe de radiologistas do Serviço de Radiologia do HC-UFMG.

Pacientes com diâmetro ântero-posterior da pelve maior ou igual a 10 mm foram submetidos a cintilografias estática e dinâmica após o primeiro mês de vida. Os casos com refluxo vesicoureteral foram submetidos apenas a cintilografia estática. Esses estudos foram realizados nos setores de Medicina Nuclear do Hospital Felício Rocho e da Santa Casa de Misericórdia de BH.

Os casos suspeitos de megaureter primário ou ureterocele ectópica que não foram diagnosticados através de US, UCM e cintilografia foram submetidos a exame de urografia excretora, no segundo mês de vida, no Setor de Radiologia do HC-UFMG.

4.2.2.3 Pesquisa de ITU

Os pacientes com CAKUT foram investigados quanto à ocorrência de ITU de maneira sistemática. Amostras de urina de todos os recém-nascidos foram obtidas para urinálise e urocultura após o primeiro dia de vida.Os exames de urina eram repetidos em toda consulta ousempre que havia suspeita clínica. Os exames foram coletados e realizados no Laboratório Central do HC-UFMG, utilizando-se técnicas padronizadas. A presença de 5 ou mais leucócitos por campo no microscópio com aumento 400X foi definida como piúria. A urocultura foi considerada positiva quando identificava um único microrganismo, com contagem de Unidades Formadoras de Colônias superior a 100.000 por ml de urina.

Deve-se ressaltar que, de acordo com protocolo clínico, muitos dos pacientes com CAKUT fizeram uso de quimioprofilaxia para ITU com cefalosporina de primeira geração. Esses pacientes também foram sistematicamente rastreados quanto a ocorrência de ITU.

Para a análise, considerando-se a importância do uso da quimioprofilaxia, a ocorrência de ITU foi desmembrada em dois desfechos. O primeiro desfecho foi a ocorrência de ITU. O segundo desfecho foi a ocorrência de ITU mesmo em vigência de quimioprofilaxia para ITU.

4.2.2.4 Desenvolvimento de Hipertensão

Durante todas as consultas, os pacientes eram minuciosamente examinados e a pressão arterial era aferida, utilizando-se esfingonomanômetro adequado para a idade, conforme recomendado pelo *Working Group of the National High Blood Pressure Education Program*.

O *National High Blood Pressure Education Program Working Group* de 2004 classifica a hipertensão em crianças e adolescentes de acordo com a distribuição normal em crianças e adolescentes saudáveis, utilizando-se percentis ajustados para o gênero, idade e altura. A pressão arterial é considerada normal quando tanto a pressão sistólica quanto a diastólica se encontram abaixo do percentil 90. A pré-hipertensão é definida por pressão sistólica e/ou diastólica maior ou igual ao percentil 90, porém menor que o percentil 95 ou quando a pressão excede 120x80 mmHg. A hipertensão é caracterizada por pressão sistólica e/ou diastólica maior ou igual ao percentil 95 aferida em pelo menos três ocasiões distintas.

O estagio 2 da hipertensão em crianças é definido por pressão sistólica e/ou diastólica maior ou igual ao percentil 99 mais 5 mmHg. Os valores inferiores são classificados como estágio 1.

Para a análise, os pacientes foram classificados quanto a ocorrência ou ausência de hipertensão durante o seguimento clínico.

4.2.2.5 Necessidade de intervenção cirúrgica

Os pacientes que necessitaram de intervenção cirúrgica foram acompanhados em paralelo pela equipe de Cirurgia Pediátrica. Os dados referentes ao tratamento cirúrgico foram devidamente registrados no prontuário clínico da UNP.

Para a análise, considerou-se a necessidade de tratamento cirúrgico durante o seguimento clínico.

4.2.2.6 Ocorrência de Doença Renal Crônica

Recém-nascidos com suspeita de comprometimento da função renal, como em casos de válvula de uretra posterior, foram submetidos a coleta sérica de uréia e creatinina logo ao nascimento. Os demais pacientes com CAKUT foram submetidos a coleta de sangue para dosagem de uréia e creatinina após 72 horas de vida. Posteriormente, os pacientes eram periodicamente submetidos a pesquisa da função renal, através de creatinina e uréia séricas. A função glomerular foi calculada a partir da fórmula de Schwartz et al, que estima o ritmo de filtração glomerular em neonatos, crianças e adolescentes a partir da concentração de creatinina plasmática (De Souza et al., 2012; Gao et al., 2013).Os pacientes com doença renal

crônica eram classificados de acordo com o National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI). O estágio 1 corresponde à presença de lesão renal com ritmo de filtração glomerular (RFG) normal ou até mesmo aumentado. O estágio 2 caracteriza-se por lesão renal com leve diminuição do RFG. Os estágios 3 e 4 são caracterizados por diminuição moderada e grave do RFG, respectivamente. Os pacientes com doença renal crônica terminal são classificados como estágio 5(Quadro 1).

Quadro 1: National Kidney Foundation Kidney Disease Outomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) - estágios da Doença Renal Crônica

Estágio	Descrição	RFG (ml/ min/ 1,73m²)
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

A classificação do NKF-K/DOQI não se aplica em crianças menores de 2 anos de idade, pois, nessas, o RFG varia de acordo com a faixa etária (Quadro 2).

Quadro 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

Atualmente, a DRC também é definida pela presença de lesão renal, caracterizadapor alterações estruturais ou funcionais do rim com ou sem alterações do RFG, por período superior a três meses ou por um RFG menor que 60 ml/min/1,73m2 que persista por mais de três meses, independente da presença de lesão renal.

Para a análise, a ocorrência de doença renal crônica foi desmembrada em dois desfechos: O primeiro desfecho foi a ocorrência de doença renal crônica não terminal, ou seja, doença renal

crônica nos estágios 1 a 4. O segundo desfecho foi a ocorrência de doença renal crônica terminal, ou seja, no estágio 5.

A Figura 2 resume o protocolo de seguimento pós-natal dos pacientes com CAKUT.

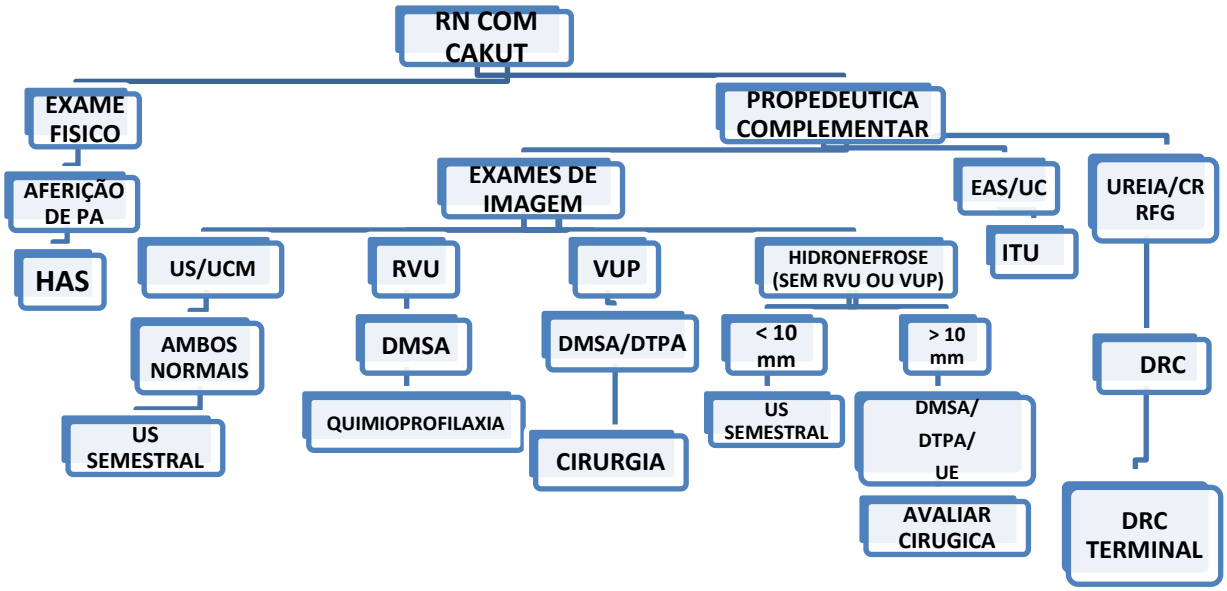


Figura 2: Fluxograma de acompanhamento dos pacientes na Unidadede Nefrologia Pediatrica do HC-UFMG

Legenda: RN: recém-nascido; CAKUT: anomalias congênitas do rim e do trato urinário; PA: pressão arterial; HAS: hipertensão arterial sistêmica;US: ultrassom; UCM: uretrocistografia miccional; RVU: refluxo vesicoureteral;VUP: válvula de uretra posterior; DMSA: cintilografia renal estática usando o radioisótopo 99mTc-ácido dimercaptosuccínico; DTPA: cintilografia renal dinâmica usando o radioisótopo 99mTc-ácido dietilenotriaminopentacético; EU: urografia excretora; EAS: exame de urina rotina; UC: urocultura; ITU: infecção do trato urinário; CR: creatinina; RFG: ritmo de filtração glomerular; DRC: doença renal crônica.

4.2.2.7 Óbito

Os casos que evoluíram para óbito em decorrência de complicações de CAKUT foram devidamente registrados na base de dados.

4.2.3 Metodologia da Revisão de Literatura

A revisão de literatura foi realizada pelo MEDLINE, via *US National Library of Medicine* (PUBMED). Também foram utilizadas referências bibliográficas de artigos e livros-texto. As palavras-chave usadas para a pesquisa foram CAKUT, *congenital anomalies of the kidney and urinary tract,hydronephrosis, antenatal hydronephrosis, congenital ureteropelvic junction*

obstruction,vesicoureteral reflux, megaureter, primary megaureter, posterior urethral valves, ultrasound, antenatal ultrasound, prenatal ultrasonography, children chronic kidney disease, chronic kidney disease, acute kidney injury, neonatal hypertension, urinary tract infections, urinary tract infections in infants and children.

4.3 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pela Câmara do Departamento em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e pela Comissão de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (Anexo 01).
Todo o estudo foi realizado em uma base de dados construída através da análise de prontuários.

4.4 Análise Estatística

Todas as variáveis categóricas foram avaliadas de acordo com a sua frequência absoluta e relativa (porcentagem). Para as variáveis categóricas, utilizou-se o Teste Qui-quadrado de *Pearson* exato quando 100% das caselas apresentaram valor esperado acima de 5. Quando 20% das caselas da tabela de contingência apresentaram valor esperado entre 1 e 5, foi utilizado o teste de *Fisher* exato.

Por ser um estudo retrospectivo utilizou-se o cáculo de *Odds Ratio* (razão de chance) para determinar os valores de prognóstico dos achados ultrassonográficos em relação aos desfechos escolhidos. O nível de significância utilizado foi de 0,05 e nível de confiança de 95%.

Para realização da análise estatística utilizou-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20.0.

5. RESULTADOS

Por se tratar de uma coorte retrospectiva realizada através de uma base de dados que consta de informações coletadas durante mais de vinte anos, nossa preocupação inicial foi verificar a qualidade da informação contida nos registros, para que as análises estatísticas pudessem ser iniciadas. Dentre os 832 pacientes selecionados inicialmente, 9 foram identificados como registros duplicados, que foram excluídos do estudo, perfazendo 823 registros válidos. Das 74 variáveis da base de dados, foram identificadas 11 variáveis como necessárias, direta ou indiretamente, para a realização deste estudo. As variáveis selecionadas tiveram seus conteúdos analisados para aferir a respectiva qualidade da informação contida nas mesmas.

A Tabela 2 mostra a frequência dos desfechos clínicos desfavoráveis estudados. Observa-se que a ocorrência de ITU foi o desfecho clínico mais frequente, ocorrendo em 30% dos casos. A ocorrência de ITU mesmo na vigência de quimioprofilaxia também foi analisada, ocorrendo em 11,7% dos casos. Destaca-se que 231 pacientes (28,1%) necessitaram de intervenção cirúrgica. Hipertensão foi detectada em 2,7% dos pacientes durante o seguimento clínico. Doença renal crônica, estágios 1 a 4, ocorreu em 6 % dos indivíduos, ao passo que 2,8% dos pacientes evoluíram com doença renal crônica terminal. Ao longo do seguimento, 12 pacientes (1,5%) evoluíram para óbito.

Tabela 2: Frequênciasisoladas dos desfechos desfavoráveis observados no seguimento dos pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário durante a infância

Descrição dos desfechos	**N**	**(%)**
Cirurgia	231	28,1
Hipertensão	22	2,7
Infecção do trato urinário (ITU)	247	30,0
Infecção do trato urinário com quimioprofilaxia	96	11,7
Óbito	12	1,5
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	49	6,0
Doença renal crônica terminal (estágio 5)	23	2,8

Os pacientes foram seguidos na UNP durante os períodos pós-natal, infância e adolescência. O tempo médio de seguimento foi de 58,7 meses, sendo que o tempo máximo de seguimento foi de 257 meses (mediana 39; média 58,7;desvio-padrão 57,8). No grupo dos pacientes que necessitaram de tratamento cirúrgico, o tempo médio de seguimento até a primeira intervenção foi de 12,7 meses (mediana 7; média 12,7; desvio-padrão 20,1), sendo que o tempo máximo foi de 121 meses. A média de seguimento até a ocorrência de ITU foi de 15,1 meses (mediana 7; média 15,1; desvio-padrão 23,32). No grupo de pacientes que evoluíram com hipertensão, o tempo médio de seguimento foi de 108,6 meses (mediana 91; média 108,6; desvio-padrão 80), sendo o tempo máximo 243 meses. O tempo médio de seguimento dos pacientes que evoluíram com doença renal crônica foi de 69,9 meses (mediana 23; média 69,9; desvio-padrão de 88,42), sendo o tempo máximo de seguimento igual a 257 meses.
O tempo médio de seguimento dos pacientes que evoluíram com óbito foi de 4 meses (mediana 0,50; média 0,92; desvio-padrão 1,24).

As Tabelas 3 a 16 mostram o valor prognóstico de cada achado ultrassonográfico estudado com os desfechos clínicos desfavoráveis em questão.

Na Tabela 3, pode-se observar que houve associação entre o achado ultrassonográfico hidronefrose unilateral (isolada ou associada) com os desfechos clínicos ITU em vigência de quimioprofilaxia, óbito e ocorrência de doença renal crônica (estágios 1 a 4) e doença renal crônica terminal em pacientes com CAKUT.

Tabela 3: Valores prognósticos do achadoultrassonográfico hidronefrose unilateral (isolada ou associada)em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário comos desfechosdesfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***n***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***	
Cirurgia	116	1,179	0,869 – 1,598	0,290	*
Hipertensão	9	0,767	0,324 – 1,815	0,545	*
Infecção do trato urinário (ITU)	117	1,006	0,746 – 1,356	0,969	*
ITU com quimioprofilaxia	34	0,575	0,369 – 0,895	0,013	**
Óbito	0	0,972	0,957 – 0,988	0,001	*
Doença renal crônica (estágios 1a 4)	7	0,171	0,076 – 0,385	<0,001	*
Doença renal crônica terminal	2	0,102	0,024 – 0,436	<0,001	**

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

A Tabela 4 descreve os valores prognósticos do achado ultrassonográfico hidronefrose unilateral isolada com os desfechos avaliados. Observa-se que houve associação entre esse

achado ecográfico com os desfechos clínicos ITU em vigência de quimioprofilaxia, óbito e ocorrência de doença renal crônica (estágios 1 a 4) e doença renal crônica terminal em pacientes com CAKUT.

Tabela 4: Valores prognósticos do achado ultrassonográfico hidronefrose unilateral (isolada) em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário comos desfechos desfavoráveisobservados no seguimento pós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***N***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***	
Cirurgia	101	1,063	0,782 – 1,445	0,697	*
Hipertensão	6	0,496	0,192 – 1,280	0,139	*
Infecção do trato urinário (ITU)	97	0,820	0,605 – 1,111	0,199	*
ITU com quimioprofilaxia	25	0,433	0,268 – 0,699	<0,001	*
Óbito	0	0,975	0,960 – 0,989	0,002	**
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	5	0,141	0,055 – 0,358	<0,001	*
Doença renal crônica terminal	2	0,123	0,029 – 0,528	<0,001	**

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

Os valores prognósticos do achado ultrassonográfico hidronefrose bilateral (isolada ou associada) com os desfechos clínicos desfavoráveis encontram-se na Tabela 5. Destaca-se que houve associação entre esse achado com os desfechos clínicos ITU em vigência de quimioprofilaxia, óbito, ocorrência de doença renal crônica (estágios 1 a 4) e doença renal crônica terminal em pacientes com CAKUT.

Tabela 5: Valores prognósticos do achadoultrassonográfico hidronefrose bilateral (isolada ou associada)em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimentopós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***N***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***	
Cirurgia	99	1,268	0,931 –1,728	0,132	*
Hipertensão	10	1,327	0,566 –3,108	0,514	*
Infecção do trato urinário (ITU)	100	1,109	0,818 –1,504	0,506	*
ITU com quimioprofilaxia	48	1,683	1,097 –2,580	0,016	*
Óbito	9	4,848	1,303 – 18,046	0,014	**
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	35	4,313	2,282 –8,154	<0,001	*
Doença renal crônica terminal	17	4,672	1,822 – 11,980	<0,001	*

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

Na Tabela 6, pode-se observar o valor prognóstico do achado ultrassonográficohidronefrose bilateral isolada com os desfechos em questão. Destaca-se que houve associação entre esse achado ecográfico com os desfechos necessidade de intervenção cirúrgica e ocorrência de doença renal crônica terminal em pacientes com CAKUT.

Tabela 6: Valoresprognósticos do achadoultrassonográfico hidronefrose bilateral (isolada)em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimentopós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***N***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***
Cirurgia	61	0,693	0,494 – 0,972	0,033 *
Hipertensão	4	0,465	0,156 – 1,388	0,245 **
Infecção do trato urinário (ITU)	67	0,722	0,519 – 1,003	0,052 *
ITU com quimioprofilaxia	30	0,964	0,609– 1,525	0,875 *
Óbito	2	0,421	0,092 – 1,937	0,356 **
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	12	0,676	0,346 – 1,318	0,248 *
Doença renal crônica terminal	1	0,093	0,013 – 0,696	0,002 *

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

A Tabela 7 mostra que houve associação entre o achado ultrassonográficomegaureter unilateral com o desfecho clínico ITU em pacientes com CAKUT.

Tabela 7: Valoresprognósticos do achadoultrassonográfico megaureter unilateral em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***N***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***
Cirurgia	15	1,799	0,916 – 3,533	0,084 *
Hipertensão	2	2,189	0,492 – 9,735	0,260 **
Infecção do trato urinário (ITU)	20	2,897	1,490 – 5,632	0,001 *
ITU com quimioprofilaxia	8	2,188	0,970 – 4,936	0,054 *
Óbito	0	0,985	0,976 – 0,993	1,000 **
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	1	0,427	0,057 – 3,182	0,719 **
Doença renal crônica terminal	0	0,971	0,959 – 0,983	0,619 **

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

A Tabela 8 mostra os valores prognósticos do achado ultrassonográfico megaureter bilateral. Destaca-se que houve associação entre esse achado ecográfico com todos os desfechos clínicos estudadosem pacientes com CAKUT.

Tabela 8: Valoresprognósticos do achadoultrassonográfico megaureter bilateralem fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***N***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***	
Cirurgia	29	5,927	3,071 – 11,441	<0,001	*
Hipertensão	6	7,743	2,864 – 20,935	<0,001	*
Infecção do trato urinário (ITU)	25	3,491	1,868 –6,525	<0,001	*
ITU com quimioprofilaxia	13	3,639	1,826 –7,251	<0,001	*
Óbito	5	14,530	4,407 – 47,903	<0,001	*
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	15	11,754	5,749 – 24,031	<0,001	*
Doença renal crônica terminal	10	17,879	7,305 – 43,756	<0,001	*

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

A Tabela 9 mostra os valores prognósticos do achado ultrassonográfico megabexiga. Nota-se que houve associação entre esse achado ecográfico com todos os desfechos clínicos estudados em pacientes com CAKUT.

Tabela 9: Valores prognósticos do achadoultrassonográfico megabexiga em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***N***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***	
Cirurgia	30	7,883	3,879 – 16,022	<0,001	*
Hipertensão	7	10,527	4,028 – 27,513	<0,001	*
Infecção do trato urinário (ITU)	25	3,941	2,065 –7,523	<0,001	*
ITU com quimioprofilaxia	14	4,426	2,232 –8,779	<0,001	*
Óbito	5	15,377	4,653 – 50,814	<0,001	*
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	20	24,729	12,086 – 50,598	<0,001	*
Doença renal crônica terminal	13	35,843	14,478 – 88,738	<0,001	*

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

Tabela 10: Valoresprognósticos dos achados ultrassonográficos compatíveis com doença cística renal unilateralem fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***N***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***	
Cirurgia	11	0,339	0,177 – 0,651	0,001	*
Hipertensão	2	0,842	0,194 – 3,667	1,000	**
Infecção do trato urinário (ITU)	20	0,669	0,397 – 1,130	0,131	*
ITU com quimioprofilaxia	8	0,746	0,349 – 1,595	0,448	*
Óbito	1	0,766	0,098 – 6,009	1,000	**
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	3	0,536	0,163 – 1,760	0,469	**
Doença renal crônica terminal	1	0,377	0,050 – 2,835	0,499	**

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

Na Tabela 10, pode-se verificar que houve associação entre o achados ultrassonográficos compatíveis comdoença cística renal unilateral com o desfecho necessidade de intervenção cirúrgica em pacientes com CAKUT.

Tabela 11: Valoresprognósticos dos achados ultrassonográficos compatíveis com doença cística renal bilateralem fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***N***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***
Cirurgia	2	0,638	0,134 –3,025	0,734 **
Hipertensão	1	4,190	0,508 – 34,597	0,239 **
Infecção do trato urinário (ITU)	4	1,564	0,437 –5,591	0,498 **
ITU com quimioprofilaxia	3	3,318	0,843 – 13,053	0,100 **
Óbito	1	8,101	0,944 – 69,543	0,137 **
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	2	4,074	0,842 – 19,727	0,115 **
Doença renal crônica terminal	1	3,995	0,485 – 32,917	0,248 **

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

Na Tabela 11, destaca-se que osachados ultrassonográficos compatíveis comdoença cística renal bilateral não se associaramcom nenhum dos desfechos estudados em pacientes com CAKUT.

Tabela 12: Valoresprognósticos do achadoultrassonográfico oligodrâmnioem fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimentopós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***N***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***
Cirurgia	9	5,959	1,817 –19,548	0,002 *
Hipertensão	0	0,973	0,962 – 0,984	1,000 **
Infecção do trato urinário (ITU)	7	2,771	0,922 – 8,331	0,059 *
ITU com quimioprofilaxia	5	4,938	1,582 –15,416	0,002 *
Óbito	2	14,545	2,848 –74,284	0,014 **
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	8	30,010	9,401 –95,794	<0,001 *
Doença renal crônica terminal	6	39,983	12,145 – 131,634	<0,001 *

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

A Tabela 12 mostra o valor prognóstico do achado ultrassonográfico oligoidrâmnio com os desfechos em questão. Houve associação entre esse achado ecográfico e os desfechos clínicos necessidade de tratamento cirúrgico, ITU na vigência de quimioprofilaxia, óbito,ocorrência de doença renal crônica (estágios 1 a 4) e doença renal crônica terminal em pacientes com CAKUT.

Tabela 13: Valoresprognósticos do achadoultrassonográfico hidronefrose unilateral com megaureterem fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimentopós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***N***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***
Cirurgia	14	1,754	0,876 –3,512	0,108 *
Hipertensão	2	2,327	0,522 – 10,375	0,239 **
Infecção do trato urinário (ITU)	19	2,917	1,474 –5,772	0,001 *
ITU com quimioprofilaxia	8	2,357	1,039 –5,349	0,035 *
Óbito	0	0,985	0,976 –0,993	1,000 **
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	1	0,453	0,061 –3,384	0,716 **
Doença renal crônica terminal	0	0,971	0,959 –0,983	0,619 **

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

A Tabela 13 mostra que houve associação entre o achado ultrassonográfico hidronefrose unilateral com megauretercom os desfechos ITU e ITU em vigência de quimioprofilaxia em pacientes com CAKUT.

Tabela 14: Valoresprognósticos do achados ultrassonográfico hidronefrose bilateral com megaureter em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimentopós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***n***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***
Cirurgia	6	1,947	0,668 –5,673	0,214 *
Hipertensão	0	0,973	0,962 –0,984	1,000 **
Infecção do trato urinário (ITU)	7	2,371	0,823 –6,833	0,100 *
ITU com quimioprofilaxia	3	2,100	0,575 –7,664	0,218 **
Óbito	2	13,317	2,631 – 67,403	0,016 **
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	4	6,791	2,050 – 22,499	0,007 **
Doença renal crônica terminal	3	10,759	2,785 – 41,566	0,006 **

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

A Tabela 14 mostra que houve associação entre o achado ultrassonogáficohidronefrose bilateral com megaureter com os desfechos óbito e ocorrência de doença renal crônica (estágios 1 a 4) e doença renal crônica terminal em pacientes com CAKUT

A Tabela 15 mostra que houve associação entre o achado ultrassonográficohidronefrose bilateral com megaureter e megabexiga com todos os desfechos clínicos desfavoráveis estudados em pacientes com CAKUT.

Tabela 15: Valoresprognósticos do achadoultrassonográfico hidronefrose bilateral com megaureter e megabexiga em fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimentopós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***n***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***	
Cirurgia	23	10,800	4,337 – 26,892	<0,001	*
Hipertensão	6	12,685	4,548 – 35,382	<0,001	*
Infecção do trato urinário (ITU)	18	4,037	1,877 –8,682	<0,001	*
ITU com quimioprofilaxia	10	4,333	1,951 –9,622	<0,001	*
Óbito	3	10,064	2,573 – 39,361	0,007	**
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	11	12,158	5,366 – 27,544	<0,001	*
Doença renal crônica terminal	7	15,472	5,783 – 41,392	<0,001	*

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

A Tabela 16 mostra os valores prognósticos do achado ultrassonogáficohidronefrose bilateral com megabexiga e oligoidrâmnio com os desfechos clínicos desfavoráveis estudados. Observa-se que houve associação entre esse achado ecográfico com necessidade de intervenção cirúrgica, óbito, ocorrência de doença crônica (estágios 1 a 4)e doença renal crônica terminal em pacientes com CAKUT.

Tabela 16: Valoresprognósticos do achadoultrassonográficohidronefrose bilateral com megabexiga e oligodrâmnioem fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência

Desfechos	***n***	***Odds Ratio***	**Intervalo de confiança (95%)**	***p-value***	
Cirurgia	6	5,236	1,298 –21,112	0,018	**
Hipertensão	0	0,973	0,962 – 0,984	1,000	**
Infecção do trato urinário (ITU)	5	2,955	0,787 –11,097	0,137	**
ITU com quimioprofilaxia	3	3,876	0,953 –15,761	0,077	**
Óbito	2	22,971	4,236 –124,579	0,007	**
Doença renal crônica (estágios 1 a 4)	8	150,829	18,425 – 1234,721	<0,001	**
Doença renal crônica terminal	6	93,765	21,628 –406,504	<0,001	**

**Person Chi-Square*
***Fisher's Exact Test*

A Tabela 17 apresenta um resumo dos valores prognósticos dos achados ultrassonográficos que apresentaram relação estatisticamente significativa com os desfechos clíncos estudados, apresentados nas tabelas 03 a 16.

Tabela 17: Tabela resumo dos valores de prognósticos significativos entre os achados ultrassonográficos fetos com anomalias congênitas do rim e do trato urinário com os desfechos desfavoráveis observados no seguimento pós-natal, infância e adolescência

Fator de exposição	**Desfecho**	***n***	***OR***	**↑Chance**	**Proteção**	***p-value***
Hidronefrose unilateral	ITU com quimioprofilaxia	34	0,575	-	42,5 %	0,013
	Óbito	0	0,972	-	2,8 %	0,001
	Doença renal crônica	7	0,171	-	82,9 %	<0,001
	Doença renal terminal	2	0,102	-	89,8 %	<0,001
Hidronefrose unilateral (isolada)	ITU com quimioprofilaxia	25	0,433	-	57,0 %	<0,001
	Óbito	0	0,975	-	2,5 %	0,002
	Doença renal crônica	5	0,141	-	85,9 %	<0,001
	Doença renalterminal	2	0,123	-	87,7 %	<0,001
Hidronefrose bilateral	ITU com quimioprofilaxia	48	1,683	1,7 vezes	-	0,016
	Óbito	9	4,848	4,8 vezes	-	0,014
	Doença renal crônica	35	4,313	4,3 vezes	-	<0,001
	Doença renalterminal	17	4,672	4,7 vezes	-	<0,001
Hidronefrose bilateral (isolada)	Cirurgia	61	0,693	-	30,7 %	0,033
	Doença renalterminal	1	0,093	-	90,7 %	0,002
Megaureter unilateral	ITU	20	2,897	2,9 vezes	-	0,001
Megaureter bilateral	Cirurgia	29	5,927	5,9 vezes	-	<0,001
	Hipertensão	6	7,743	7,7 vezes	-	<0,001
	ITU	25	3,491	3,5 vezes	-	<0,001
	ITU com quimioprofilaxia	13	3,639	3,6 vezes	-	<0,001
	Óbito	5	14,530	14,5 vezes	-	<0,001
	Doença renal crônica	15	11,754	11,8 vezes	-	<0,001
	Doença renalterminal	10	17,879	17,9 vezes	-	<0,001
Megabexiga	Cirurgia	30	7,883	7,9 vezes	-	<0,001
	Hipertensão	7	10,527	10,6 vezes	-	<0,001
	ITU	25	3,941	3,9 vezes	-	<0,001
	ITU com quimioprofilaxia	14	4,426	4,4 vezes	-	<0,001
	Óbito	5	15,377	15,4 vezes	-	<0,001
	Doença renal crônica	20	24,729	24,7 vezes	-	<0,001
	Doença renalterminal	13	35,843	35,8 vezes	-	<0,001
Doença cística unilateral	Cirurgia	11	0,339	-	66,1 %	0,001
Oligodramnio	Cirurgia	9	5,959	6,0 vezes	-	0,002
	ITU com quimioprofilaxia	5	4,938	4,9 vezes	-	0,002
	Óbito	2	14,545	14,5 vezes	-	0,014
	Doença renal crônica	8	30,010	30,0 vezes	-	<0,001
	Doença renalterminal	6	39,983	40,0 vezes	-	<0,001
Hidronefrose unilateral com megaureter	ITU	19	2,917	2,9 vezes	-	0,001
	ITU com quimioprofilaxia	8	2,357	2,4 vezes	-	0,035
Hidronefrose bilateral com megaureter	Óbito	2	13,317	13,3 vezes	-	0,016
	Doença renal crônica	4	6,791	6,8 vezes	-	0,007
	Doença renalterminal	3	10,759	10,8 vezes	-	0,006
Hidronefrosebilateral com megaureter e megabexiga	Cirurgia	23	10,800	10,8 vezes	-	<0,001
	Hipertensão	6	12,685	12,7 vezes	-	<0,001
	ITU	18	4,037	4,0 vezes	-	<0,001
	ITU com quimioprofilaxia	10	4,333	4,3 vezes	-	<0,001
	Óbito	3	10,064	10,1 vezes	-	0,007
	Doença renal crônica	11	12,158	12,2 vezes	-	<0,001
	Doença renal terminal	7	15,472	15,5 vezes	-	<0,001
Hidronefrose bilateralcom megabexiga e oligodramnio	Cirurgia	6	5,236	5,2 vezes	-	0,018
	Óbito	2	22,971	23,0 vezes	-	0,007
	Doença renal crônica	8	150,829	150,8 vezes	-	<0,001
	Doença renalterminal	6	93,765	93,8 vezes	-	<0,001

6. DISCUSSÃO

6.1 Importância do estudo

O estudo em questão foi delineado com o intuito de elucidar determinadas lacunas do conhecimento da evolução das gestações complicadas por CAKUT, identificadas no período antenatal, no sentido de fornecer à equipe médica subsídios para responder aos questionamentos das gestantes e seus familiares.

Frente a um determinado achado ultrassonográfico de CAKUT, as gestantes, muitas vezes antes de conversarem com seus obstetras, iniciam pesquisas na internet, sendo bombardeadas por uma série de informações. O casal se angustia com a vasta possiblidade de desfechos clínicos desfavoráveis que podem acontecer. Os pacientes chegam até nós obstetras com uma série de dúvidas, pois um determinado achado ecográfico de CAKUT suscita questionamentos sobre os riscos de determinados desfechos clínicos desfavoráveis, como necessidade de tratamento cirúrgico, aumento de susceptibilidade a infecções urinárias, desenvolvimento de doença renal crônica ou até mesmo óbito. De fato, muita atenção tem sido dada ao estudo do curso clínico pós-natal dos indivíduos com CAKUT (Quirino et al., 2012). Entretanto, a Literatura ainda carece de estudos que associem os achados ultrassonográficos antenataisde CAKUT com a chance de ocorrência de determinadas complicações clínicas nesses indivíduos. Para o casal, a presença de uma alteração ecográfica per si representa ameaça. Portanto, cabe ao médico obstetra não somente acolher e estar ao lado, como também esclarecer as dúvidas pertinentes, tranquilizar nos casos de bom prognóstico como também preparar o casal para as situações clínicas alarmantes.O presente estudo determinao valor prognóstico dos achados ecográficos de CAKUT para a ocorrência de desfechos clínicos desfavoráveis nesses pacientes.

6.2 Frequência dos achados ultrassonográficos de CAKUT

As anomalias congênitas dos rins e do trato urinário (CAKUT) compreendem um vasto espectro de malformações estruturais e funcionais que podem ocorrem nos rins, no sistema coletor, na bexiga ou na uretra(Song and Yosypiv, 2011). Fetos com CAKUT podem apresentar uma série de achados ultrassonográficos que correspondem a presença de alterações nos rins e/ou trato urinário.

Dessa forma, o objetivo inicial do presente estudo foi determinar a frequência dos diferentes achados ultrassonográficos de CAKUT nos pacientes estudados. Como as alterações podem ser uni ou bilaterais, destaca-se a importância de se determinar a lateralidade dos achados. Vários pacientes apresentavam um único achado ecográfico isolado, mas diferentes alterações poderiam coexistiam em um mesmo indivíduo. Assim, a determinação da frequência real de determinado achado ultrassonográfico variou de acordo com a presença daquele mesmo achado em outras combinações. Dentre as CAKUT, o achado ultrassonográfico de hidronefrose corresponde a cerca de 50% dos casos na maioria das séries(Reddy and Mandell, 1998). Em nosso estudo, o achado ecográfico de hidronefrose unilateral ocorreu em 42,6% dos casos, enquando o achado ecográfico de hidronefrose unilateral acometeu 47,3% dos pacientes. O achado de hidronefrose bilateral isolada ocorreu em 32% dos casos, enquanto a presença de hidronefrose bilateral foi encontrada em 38,8% dos casos. Em nosso estudo, destaca-se a alta frequência de alterações ultrassonográficas compatíveis com doença renal cística, que ocorreu em 11,8% dos casos, sendo unilateral na grande maioria destes. O achado de megaureter unilateral isolado ocorreu em apenas 0,2% dos pacientes. Nenhum paciente apresentou megaureter bilateral isolado. Entretanto, o achado ecográfico de megaureter unilateral ocorreu em 4,5% dos casos, ao passo que a presença de megaureter bilateral envolveu 5,2% dos casos, o que pode ser explicado pela presença do achado megaureter bilateral em uma parcela significativa de pacientes que apresentavam esse achado em combinação com outras alterações.

Ressalta-se a grande variedade de combinações de achados ecográficos que foram detectados em nossos pacientes. Destaca-se a combinação de achados ultrassonográficos de hidronefrose unilateral com megaureter, que ocorreu em 4,2% dos casos, sendo que a presença de hidronefrose bilateral com megaureter acometeu 1,7% dos pacientes. A combinação clássica

hidronefrose bilateral com megaureter e megabexiga acometeu 3,5 dos pacientes, enquanto a presença de hidronefrose bilateral com megabexiga e oligoidrâmnio acometeu apenas 1,1% dos casos.

Deve-se destacar que a frequência encontrada do achado ultrassonográfico oligoidrâmnio foi pequena em nosso estudo, acometendo 1,6% dos casos, que pode ser explicado pelo fato de que a base de dados utilizada não consta dos pacientes com oligoidrâmnio e hipoplasia pulmonar que não sobreviveram ao período neonatal e que, por conseguinte, não foram referenciados para a UNP. Outra explicação reside no critério empregado para a definição de oligoidrâmnio, que levou em consideração oligoidramnia acentuada.

Para a determinação de quais achados ultrassonográficos seriam correlacionados com os desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com CAKUT, considerou-se como ponto de corte uma frequência observada de pelo menos 1%. Entretanto, destacam-se a seguir esses achados ecográficos de menor frequência: hipoplasia renal uni e bilateral; agenesia renal unilateral; rim pélvico unilateral; hidronefrose unilateral com oligoidrâmnio; hidronefrose bilateral com oligoidrâmnio; hidronefrose unilateral com megabexiga, hidronefrose bilateral com megabexiga e megaureter unilateral isolado. Observa-se que não ocorreu o achado ultrassonográfico de agenesia renal bilateral em nosso estudo. Tal fato se explica pela ocorrência de óbito dos pacientes com agenesia renal bilateral, acompanhados pelo CEMEFE, ainda no período neonatal.

6.3 Frequência dos desfechos clínicos desfavoráveis

Nos últimos anos, muita atenção tem sido dada ao curso clínico dos pacientes com CAKUT (Quirino et al., 2012). Pacientes com CAKUT apresentam frequência maior de desfechos clínicos desfavoráveis, definidos como situações clínicas que aumentam a morbimortalidade dos pacientes com CAKUT.

A ocorrência de infecções urinárias em pacientes com CAKUT pode ser acompanhada de complicações maiores, como pielonefrite ou sepse, sobretudo em determinadas faixas etárias(Jakobsson et al., 1999).Fibrose renal pode decorrer de processos infecciosos (Benador

et al., 1997). O nosso estudo confirma os achados da Literatura, que mostram que atenção especial deve ser dada à ocorrência de episódios de ITU em pacientes com CAKUT. Observa-se que a ocorrência de ITU foi o desfecho clínico mais comumente observado em nosso estudo, ocorrendo em 30% dos casos. ITU mesmo em vigência de quimioprofilaxia ocorreu em 11,7% dos casos. A frequência de ITU em nossos pacientes, ao longo do seguimento clínico, demonstra a importância de se orientar devidamente os pais sobre a necessidade da adesão à quimioprofilaxia, quando essa se faz necessária. Também devem ser orientados a informar sobre os sinais e sintomas de ITU e procurar atendimento, em caráter de urgência, se apresentarem sintomatologia.

O nosso estudo não se propôs analisar o curso do tratamento cirúrgico nos casos em que houve indicação desse tipo de tratamento. Nosso interesse foi apenas determinar a frequência da necessidade de intervenção cirúrgica em nossos pacientes, ao longo do seguimento clínico. Destaca-se que 231 dos 823 pacientes (28,1%) necessitaram de intervenção cirúrgica.

As doenças renais constituem a principal causa de hipertensão em crianças, ocorrendo em aproximadamente 68% dos casos. Doenças endocrinológicas e renovasculares são responsáveis por 11% e 10% dos casos, respectivamente(Wyszynska et al., 1992).

Várias doenças do parênquima renal podem predispor ao desenvolvimento de hipertensão. Nas glomerulonefrites, os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipetensão são expansão volêmica e ativação do sistema renina-angiotensina(Rodriguez-Iturbe and Batsford, 2007).Fibrose do parênquima renal pode ocorrer como sequela de pielonefrite ou associar-se com refluxo vesicoureteral. Crianças com CAKUT podem evoluir com fibrose renal e subsequente hipertensão(Ismaili et al., 2006; Yeung et al., 1997). Em nosso estudo, hipertensão arterial foi detectada em 2,7% dos pacientes com CAKUT durante o acompanhamento.

As CAKUT são responsáveis por 30 a 50% dos casos de doença renal crônica em crianças e adolescentes, sendo que o tratamento precoce pode minimizar injúria renal. Também podem corresponder a 30 a 50% dos casos de doença renal crônica terminal. Dessa forma, é essencial que o diagnóstico seja feito o quanto antes, para que acompanhamento e tratamento adequados sejam prontamente instituídos (Sanna-Cherchi et al., 2009; Seikaly et al., 2003).

No presente estudo, a doençarenal crônica, estágios 1 a 4, ocorreu em 49 dos 823 pacientes (6%), ao passo que 2,8% dos indivíduos (23 dentre os 823 casos) evoluíram com doença renal crônica terminal.

Ao longo do seguimento, 12 pacientes (1,5% dos casos) evoluíram para óbito.

6.4 Valores prognósticos dos achados ultrassonográficos de CAKUT

O presente estudo não apresenta grupo controle. Portanto, os valores prognósticos devem ser interpretados levando-se em consideração o universo dos fetos com CAKUT. Dessa forma, no presente estudo, os pacientes com achado ultrassonográfico antenatal hidronefrose unilateral apresentaram redução de42,5% na chance de ocorrência de ITU em vigência de quimioprofilaxia, redução de 2,8% na chance de óbito, redução de 82,9% na chance de desenvolvimento de doença renal crônica (estágios 1 a 4) e também redução de 89,8% na chance de ocorrência de doença renal crônica terminal, quando comparados aos demais pacientes com CAKUT com outros achados ecográficos.

A presença de hidronefrose unilateral isolada em US antenatal indicaredução de 57% na chance de ocorrência de ITU em vigência de quimioprofilaxia, redução de 2,5%na chance de óbito , redução de 85,9% na chance de doença renal crônica (estágios 1 a 4), como também redução de 87,7% na chance de evolução para doença renal crônica terminal.

Os valores prognósticos do achado ecográfico antenatal hidronefrose unilateral, isolada ou não, mostram que em comparação com os outros possíveis achados ecográficos em pacientes com CAKUT, esse achado ultrassonográfico indica menor chance de ocorrência das complicações anteriormente citadas. Pode-se, portanto, orientar o casal.

A análise dos valores prognósticos do achado ultrassonográfico antenatal hidronefrose bilateral isolada demonstra redução de 30,7% na chance de necessidade de intervenção cirúrgica e redução de 90,7% na chance de ocorrência de doença renal crônica terminal. Logo,

frente a esse achado ecográfico, pode-se orientar o casal em relação a esses desfechos clínicos.

Entretanto, os valores prognósticos do achado ecográficoantenatal hidronefrose bilateral indicamaumento de 1,7 vezes na chance de ITU entre os pacientes com CAKUT que faziam uso de quimioprofilaxia. Observa-se tambémaumento de 4,8 vezes na chance de óbito, de 4,3 vezes na chance de doença renal crônica (estágios de 1 a 4) e aumento de 4,7 vezes na chance de desenvolvimento dedoença renal crônica terminal. Dessa forma, frente ao achado ecográficohidronefrose bilateral, o casal deve ser devidamente orientado sobre o significado de tais achados e alertado para a possibilidade de ocorrência desses desfechos.

A importância da determinação do prognóstico do achado ultrassonográfico antenatal hidronefrose, uni ou bilateral, isolada ou não, com relação aos desfechos clínicos desfavoráveis, deve ser enfatizada, pois a hidronefrose corresponde ao achado ecográfico mais comumente detectado no ultrassom pré-natal em pacientes com CAKUT.A partir desses resultados, a discussão com o casal pode transcender a explicação sobre a possível etiologia, como por exemplo obstrução da junção ureteropélvica ou refluxo, que será definida no pós-parto, e abranger as perspectivas do curso clínico pós-natal desses indivíduos.

Discutir o significado do achado ultrassonográfico megaureter constitui tarefa difícil para o ultrassonografista ou para o obstetra. O megaureter corresponde a segunda principal causa de hidronefrose em neonatos, antecedida por obstrução da junção ureteropélvica. A classificação do megaureter depende, entretanto, de investigação pós-natal, que permite verificar se existe refluxo e/ou obstrução. Nesse contexto, qualquer informação sobre valor prognóstico desse achado ecográfico antenatal pode ser de grande valia para o obstetra e para a abordagem inicial do neonatologista.

Em nosso estudo, pacientes com achado ecográfico antenatal megaureter unilateral apresentaramaumento de 2,9 vezes na chance de um único desfecho: ITU. Por isso, frente a esse achado ecográfico, o casal deve ser informado sobre a necessidade de quimioprofilaxia e sobre a importância de se estar sempre alerta aos sinais e sintomas de ITU.

Por outro lado, deve-se ressaltar que o valor prognóstico do achado ultrassonográfico antenatal megaureter bilateral indica aumento na chance de ocorrência de todos os desfechos clínicos. Observa-se aumento de: 5,9 vezes na necessidade de cirurgia; 7,7 vezes na chance de desenvolvimento de hipertensão; 3,5 vezes na chance de ITU; 3,6 vezes na chance de ITU em vigência de quimioprofilaxia; 14,5 vezes na chance de ocorrência de óbito; 11,8 vezes na chance de ocorrência de doença renal crônica (estágios 1 a 4) e 17,9 vezes na chance de ocorrência de doença renal crônica terminal. Portanto, o casal deve ser detalhadamente informado sobre a maior chance de ocorrência dessas complicações.

O achado ultrassonográfico antenatal megabexiga indica aumento de 7,9 vezes na chance de cirurgia; de 10,6 vezes na chance de hipertensão;de 3,9 vezes na chance de ocorrência de ITU; de 4,4 vezes na chance de ocorrência de ITU em vigência de quimioprofilaxia; de 15,4 vezes na chance de óbito; de 24,7 vezes na chance de ocorrência de doença renal crônica (estágios 1 a 4); e de 35,8 vezes na chance de doença renal crônica terminal. O casal deve ser prontamente informado sobre o significado desses valores prognósticos.

Na base de dados utilizada, os achados ecográficos de um ou vários cistos, assim como a presença de aspecto multicístico, foram agrupados genericamente como achados ultrassonográficos compatíveis com doença cística renal, uni ou bilateral. Dentre os 87 pacientes com achados ultrassonográficos compatíveis com doença cística renal unilateral, 73 apresentavam aspecto sonográfico compatível com aspecto de rim multicístico unilateral.

Em relação à análise dos valores prognósticos dos achados ultrassonográficos antenatais compatíveis comdoença cística renal unilateral, detecta-se redução de 66,1% na chance de necessidade de intervenção cirúrgica em indivíduos com CAKUT. Dessa forma, frente a esse achado ecográfico, o casal deve ser tranquilizado em relação ao desfecho necessidade de cirurgia.

Achados ultrassonográficos antenatais compatíveis com doença cística renal bilateral não se associaram com quaisquer desfechos clínicos desfavoráveis. A princípio, a constatação de que não houve relação foi percebida com estranheza, pois sabe-se da gravidade do aspecto multicístico renal bilateral. Entretanto, apenas 1 dos 10 pacientes desse grupo apresentava aspecto ecográfico antenatal de rim multicístico bilateral. Os outros 9 pacientes apresentavam

alterações ecográficas que refletiam cistos simples, de menor importância clínica, sem comprometimento do parênquima. Deve-se ressaltar, ainda, que vários pacientes acompanhados no CEMEFE com aspecto ecográfico de rim multicístico bilateral ou de doença policística renal bilateral não integram a base de dados do nosso estudo, poismorreram no período neonatal imediato. A nossa base de dados consta de pacientes que sobreviveram ao período neonatal.

A análise dos valores prognósticos do achado ultrassonográfico antenataloligoidrâmnio indicaaumento de 6 vezes na chance de necessidade de tratamento cirúrgico, aumento de 4,9 vezes na chance de ITU na vigência de profilaxia. Destaca-se também que esse achado ecográfico representa aumento de 14,5 vezes na chance de óbito, aumento de 30 vezes na chance de doença renal crônica (estágios 1 a 4) e aumento de 40 vezes na chance de ocorrência de doença renal crônica terminal. Por conseguinte, frente ao achado ecográfico oligoidrâmnio, o casal deve ser preparado em relação a maior chance desses desfechos.

O achado ultrassonográfico antenatal hidronefrose unilateral com megaureter indica aumento de 2,9 vezes na chance de ITU e aumento de 2,4 na chance de ocorrência de ITU mesmo na vigência dequimioprofilaxia. Por isso, frente a essa combinação de achados ecográficos, o casal deve ser orientado a estar sempre alerta aos sintomas de ITU.

O achado ecográfico antenatal hidronefrose bilateral com megaureter indicaaumento de 13,3 vezes na chance de óbito, aumento de 6,8 vezes na chance de doença renal crônica(estágios 1 a 4), e aumento de 10,8 vezes na chance de doença renal crônica terminal em pacientes com CAKUT. Por isso, o casal deve ser orientado quanto a maior chance de ocorrência desses desfechos.

A análise dos valores prognósticos do achado ultrassonográfico antenatal hidronefrose bilateral com megaureter e megabexiga indicaaumento de 10,8 vezes na chance de intervenção cirúrgica, aumento de 12,7 vezes na chance de desenvolvimento de hipertensão, aumento de 4 vezes na chance de ITU, aumento de 4,3 vezes na chance de ITU emvigência de quimioprofilaxia, aumento de 10,1 vezes na chance de óbito, aumento de 12,2 vezes na chance de desenvolvimento de doença renal crônica (estágios 1 a 4) e aumento de 15,5 vezes na chance de ocorrência de doença renal crônica terminal em pacientes com CAKUT.Frente a

essa combinação de achados ultrassonográficos, o casal deve ser alertado sobre a gravidade desses achados, que aumentam achance de ocorrência de todos esses desfechos clínicos desfavoráveis.

Os valores prognósticos do achado ultrassonográfico antenatal hidronefrose bilateral com megabexiga e oligoidrâmnio indicaaumento de 5,2 vezes na chance de cirurgia, aumento de 23 vezes na chance de óbito, aumento de 150,8 vezes na chance de ocorrência de doença crônica (estágios 1 a 4), e um aumento de 93,8 vezes na chance de desenvolvimento de doença renal crônica terminal. Frente a essa combinação de achados ultrassonográficos, o casal deve ser alertado sobre a maior chance de ocorrência desses desfechos.

Os achados deste estudo devem ser considerados respeitando-se as potenciais limitações de seu desenho. Por se tratar de um estudo retrospectivo, o investigador deve analisar dados que foram registrados no banco de dados por outras pessoas. Esses estudos também são mais sujeitos a vieses de seleção e análise.Todavia, deve-se enfatizar que, antes de iniciar qualquer análise estatística, tivemos cuidado em validar a qualidade das informações contidas em nossa base de dados. Outra preocupação consistiu em realizar adequado tratamento estatístico, reduzindo possíveis bias de análise.Ademais, deve-se ressaltar que determinadas características desta coorte histórica aumentam a força dos nossos achados. Dentre essas, pode-se citar o tempo de acompanhamento superior a 20 anos, o tamanho da amostra, o fato de os exames de US pré-natal terem sido realizados pela mesma equipe de ultrassonografistas do CEMEFE, assim como o fato de o seguimentoter sido feito pelo mesmo grupo de médicos da UNP, de acordo com protocolos bem estabelecidos.

Com este estudo, torna-se possível, para a equipe médica que lida com as pacientes e seus familiares no pré-natal, estabelecer uma linha de orientação baseada em parâmetros “tranquilizadores” e “de alerta”...

7. CONCLUSÕES

A análise dos valores prognósticos dos parâmetros do ultrassom antenatal de pacientes com CAKUT com os desfechos clínicos desfavoráveis detectados no seguimento durante os períodos pós-natal, infância e adolescênciapermite classificá-los em dois grupos:

I. Parâmetros “tranquilizadores”:

- Hidronefrose unilateral: indica redução na chance de ocorrência de ITU em vigência de quimioprofilaxia, doença renal crônica, doença renal crônica terminal e óbito, quando comparado a pacientes com CAKUT nos quais este achado não foi evidenciado.

- Hidronefrose unilateral isolada:indica redução na chance de ocorrência de ITU em vigência de quimioprofilaxia, doença renal crônica, doença renal crônica terminal e óbito,quando comparado a pacientes com CAKUT nos quais este achado não foi evidenciado.

- Hidronefrose bilateral isolada: indica redução na chance de necessidade de intervençãocirúrgica e de doença renal crônica terminal,quando comparado a pacientes com CAKUT nos quais este achado não foi evidenciado.

- Aspecto ultrassonográfico compatível com doença cística renal unilateral:indica redução na chance de necessidade de intervenção cirúrgica, quando comparado a pacientes com CAKUT nos quais este achado não foi evidenciado.

II. Parâmetros “de alerta”:

- Megaureter unilateral:indica aumento na chance de ocorrência de ITU, quando comparado a pacientes com CAKUT nos quais este achado não foi evidenciado.

- Hidronefrose unilateral com megaureter:indica aumento na chance de ocorrência de ITU e ITU em vigência de quimioprofilaxia, quando comparados a pacientes com CAKUT nos quais estes achados não foram evidenciados.

- Hidronefrose bilateral:indica aumento na chance da ocorrência de ITU em vigência de quimioprofilaxia, doença renal crônica, doença renal crônica terminal e óbito, quando comparado a pacientes com CAKUT nos quais este achado não foi evidenciado.

- Oligoidrâmnio:indica aumento na chance de ocorrência de ITU em vigência de quimioprofilaxia, necessidade de tratamento cirúrgico, doença renal crônica, doença renal crônica terminal e óbito, quando comparados a pacientes com CAKUT nos quais estes achados não foram evidenciados.

- Hidronefrose bilateral com megaureter:indica aumento na chance de doença renal crônica, doençarenal crônica terminal e óbito, quando comparados a pacientes com CAKUT nos quais estes achados não foram evidenciados.

- Hidronefrose bilateral com megabexiga e oligoidrâmnio:indica aumento na chance de necessidade de tratamento cirúrgico, doença renal crônica, doença renal crônica terminal e óbito, quando comparados a pacientes com CAKUT nos quais estes achados não foram evidenciados.

- Megaureter bilateral: indica aumento na chance de todos os desfechos clínicos desfavoráveis – ITU, ITU em vigência de quimioprofilaxia, desenvolvimento de

hipertensão, necessidade de tratamento cirúrgico, doença renal crônica, doença renal crônica terminal e óbito, quando comparados a pacientes com CAKUT nos quais estes achados não foram evidenciados.

- Megabexiga:indica aumento na chance de todos os desfechos clínicos desfavoráveis,quando comparados a pacientes com CAKUT nos quais este achado não foi evidenciado.

- Hidronefrose bilateral com megaureter e megabexiga: indica aumento na chance de todos os desfechos clínicos desfavoráveis, quando comparados a pacientes com CAKUT nos quais estes achados não foram evidenciados.

Assim, o presente estudo permitiu associar os parâmetros do ultrassom antenatal de pacientes com anomalias do trato nefrourinário com os desfechos desfavoráveis detectados durante o seguimento pós-natal, infância e adolescência..A determinação dos valores prognósticos dos achados ultrassonográficos antenatais de CAKUT resulta em melhor entedimento da evolução desses pacientes, permitindo melhor aconselhamento das gestantes.

7.1 Trabalhos futuros

Os resultados do presente estudo suscitam novas perspectivas clínicas e científicas. Estudos prospectivos que associem parâmetros do ultrassom pré-natal com a evolução clínica pós-natal em pacientes com CAKUT podem ser delineados. Outros estudos que associemos achados ultrassonográficos do sistema nefrourinário com parâmetros invasivos de predição da função renal antenatal com o curso clínico evolutivo em pacientes com CAKUT também podem ser desenhados.

REFERÊNCIAS

AAP (2012). American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drug doses. *In: Report of the Committe on Infectious Diseases*, R. Book, ed. (Grove Village, American Academy of Pediatrics), pp. 808.

ACOG (2004). ACOG Committee Opinion. Number 297, August 2004. Nonmedical use of obstetric ultrasonography. *In: Obstetrics and gynecology* 104, 423-424.

ADAB, P., CHENG, K.K., JIANG, C.Q., ZHANG, W.S., and LAM, T.H. (2003). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *In: Lancet* 361, 1391; author reply 1391-1392.

AIUM (2010). AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *In: Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 29, 157-166.

ANSARI, M.S., GULIA, A., SRIVASTAVA, A., and KAPOOR, R. (2010). Risk factors for progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. *In: Journal of pediatric urology* 6, 261-264.

ASL, A.S., and MALEKNEJAD, S. (2012). Clinical outcome and follow-up of prenatal hydronephrosis. *In: Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 23, 526-531.

BAEK, M., PARK, K., and CHOI, H. (2010). Long-term outcomes of dismembered pyeloplasty for midline-crossing giant hydronephrosis caused by ureteropelvic junction obstruction in children. *In: Urology* 76, 1463-1467.

BARAKAT, A.Y. (1989). Diagnosis, management, and prevention of renal disease in children. *In: Comprehensive therapy* 15, 60-68.

BENADOR, D., BENADOR, N., SLOSMAN, D., MERMILLOD, B., and GIRARDIN, E. (1997). Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *In: Lancet* 349, 17-19.

BENADOR, D., BENADOR, N., SLOSMAN, D.O., NUSSLE, D., MERMILLOD, B., and GIRARDIN, E. (1994). Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *In: The Journal of pediatrics* 124, 17-20.

BERGSTROM, T., LARSON, H., LINCOLN, K., and WINBERG, J. (1972). Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. XII. Eighty consecutive patients with neonatal infection. *In: The Journal of pediatrics* 80, 858-866.

BLYTH, B., SNYDER, H.M., and DUCKETT, J.W. (1993). Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis. *In: The Journal of urology* 149, 693-698.

BOKENKAMP, A., DIETERICH, C., DRESSLER, F., MUHLHAUS, K., GEMBRUCH, U., BALD, R., and KIRSCHSTEIN, M. (2001). Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *In: American journal of obstetrics and gynecology* 185, 468-475.

BONADIO, W.A. (1987). Urine culturing technique in febrile infants. *In: Pediatric emergency care* 3, 75-78.

BRAGA, L.H., MIJOVIC, H., FARROKHYAR, F., PEMBERTON, J., DEMARIA, J., and LORENZO, A.J. (2013). Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis. *In: Pediatrics* 131, e251-261.

BROPHY, M.M., AUSTIN, P.F., YAN, Y., and COPLEN, D.E. (2002). Vesicoureteral reflux and clinical outcomes in infants with prenatally detected hydronephrosis. *In: The Journal of urology* 168, 1716-1719; discussion 1719.

BROWN, T., MANDELL, J., and LEBOWITZ, R.L. (1987). Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *In: AJR American journal of roentgenology* 148, 959-963.

BURT, V.L., WHELTON, P., ROCCELLA, E.J., BROWN, C., CUTLER, J.A., HIGGINS, M., HORAN, M.J., and LABARTHE, D. (1995). Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *In: Hypertension* 25, 305-313.

BYINGTON, C.L., ENRIQUEZ, F.R., HOFF, C., TUOHY, R., TAGGART, E.W., HILLYARD, D.R., CARROLL, K.C., and CHRISTENSON, J.C. (2004). Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *In: Pediatrics* 113, 1662-1666.

CAMPBELL, J. (1989). Clinical outcome of fetal uropathy. *In: Archives of disease in childhood* 64, 176.

CAPISONDA, R., PHAN, V., TRAUBUCI, J., DANEMAN, A., BALFE, J.W., and GUAY-WOODFORD, L.M. (2003). Autosomal recessive polycystic kidney disease: outcomes from a single-center experience. *In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18, 119-126.

CASCIO, S., SWEENEY, B., GRANATA, C., PIAGGIO, G., JASONNI, V., and PURI, P. (2002). Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction in children with horseshoe kidney: treatment and outcome. *In: The Journal of urology* 167, 2566-2568.

CHAVEZ, G.F., MULINARE, J., and CORDERO, J.F. (1989). Maternal cocaine use during early pregnancy as a risk factor for congenital urogenital anomalies. *In: JAMA : the journal of the American Medical Association* 262, 795-798.

CHEVALIER, R.L., CAMPBELL, F., and BRENBRIDGE, A.N. (1984). Prognostic factors in neonatal acute renal failure. *In: Pediatrics* 74, 265-272.

CHUNG, S., MAJD, M., RUSHTON, H.G., and BELMAN, A.B. (1993). Diuretic renography in the evaluation of neonatal hydronephrosis: is it reliable? *In: The Journal of urology* 150, 765-768.

COHEN, H.L., COOPER, J., EISENBERG, P., MANDEL, F.S., GROSS, B.R., GOLDMAN, M.A., BARZEL, E., and RAWLINSON, K.F. (1991). Normal length of fetal kidneys: sonographic study in 397 obstetric patients. *In: AJR American journal of roentgenology* 157, 545-548.

COHEN, H.L., KRAVETS, F., ZUCCONI, W., RATANI, R., SHAH, S., and DOUGHERTY, D. (2004). Congenital abnormalities of the genitourinary system. *In: Seminars in roentgenology* 39, 282-303.

COOPER, C.S., ANDREWS, J.I., HANSEN, W.F., and YANKOWITZ, J. (2002). Antenatal hydronephrosis: evaluation and outcome. *In: Current urology reports* 3, 131-138.

CORDELL, H.J., DARLAY, R., CHAROEN, P., STEWART, A., GULLETT, A.M., LAMBERT, H.J., MALCOLM, S., FEATHER, S.A., GOODSHIP, T.H., WOOLF, A.S., *et al.* (2010). Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *In: Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 21, 113-123.

CUSSEN, L.J. (1967). Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. *In: Investigative urology* 5, 164-178.

D'ALBERTON, A., RESCHINI, E., FERRARI, N., and CANDIANI, P. (1981). Prevalence of urinary tract abnormalities in a large series of patients with uterovaginal atresia. *In: The Journal of urology* 126, 623-624.

DE SOUZA, V.C., RABILLOUD, M., COCHAT, P., SELISTRE, L., HADJ-AISSA, A., KASSAI, B., RANCHIN, B., BERG, U., HERTHELIUS, M., and DUBOURG, L. (2012). Schwartz formula: is one k-coefficient adequate for all children? *In: PloS one* 7, e53439.

DE WAARD, D., DIK, P., LILIEN, M.R., KOK, E.T., and DE JONG, T.P. (2008). Hypertension is an indication for surgery in children with ureteropelvic junction obstruction. *In: The Journal of urology* 179, 1976-1978; discussion 1978-1979.

DECTER, R.M. (1997). Renal duplication and fusion anomalies. *In: Pediatric clinics of North America* 44, 1323-1341.

DEJTER, S.W., JR., and GIBBONS, M.D. (1989). The fate of infant kidneys with fetal hydronephrosis but initially normal postnatal sonography. *In: The Journal of urology* 142, 661-662; discussion 667-668.

DELL, K.M.R., and AVNER, E.D. (1993). Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. *In: GeneReviews*, R.A. Pagon, T.D. Bird, C.R. Dolan, K. Stephens, and M.P. Adam, eds. (Seattle WA, University of Washington, Seattle).

DIAS, C.S., BOUZADA, M.C., PEREIRA, A.K., BARROS, P.S., CHAVES, A.C., AMARO, A.P., and OLIVEIRA, E.A. (2009). Predictive factors for vesicoureteral reflux and prenatally diagnosed renal pelvic dilatation. *In: The Journal of urology* 182, 2440-2445.

DILLON, M.J., and GOONASEKERA, C.D. (1998). Reflux nephropathy. *In: Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 9, 2377-2383.

DIN-DZIETHAM, R., LIU, Y., BIELO, M.V., and SHAMSA, F. (2007). High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *In: Circulation* 116, 1488-1496.

DUVAL, J.M., MILON, J., LANGELLA, B., BLOUET, J.M., COADOU, Y., LE MAREC, B., and VIALARD, J. (1985). Ultrasonographic anatomy and physiology of the fetal kidney. *In: Anatomia clinica* 7, 107-123.

ELDER, J.S. (1997). Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management. *In: Pediatric clinics of North America* 44, 1299-1321.

ELDER, J.S., PETERS, C.A., ARANT, B.S., JR., EWALT, D.H., HAWTREY, C.E., HURWITZ, R.S., PARROTT, T.S., SNYDER, H.M., 3RD, WEISS, R.A., WOOLF, S.H., *et al.* (1997). Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *In: The Journal of urology* 157, 1846-1851.

FAWER, C.L., TORRADO, A., and GUIGNARD, J.P. (1979). Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *In: Helvetica paediatrica acta* 34, 11-21.

FERNBACH, S.K., MAIZELS, M., and CONWAY, J.J. (1993). Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *In: Pediatric radiology* 23, 478-480.

FINE, R.N. (1992). Diagnosis and treatment of fetal urinary tract abnormalities. *In: The Journal of pediatrics* 121, 333-341.

FUGELSETH, D., LINDEMANN, R., SANDE, H.A., REFSUM, S., and NORDSHUS, T. (1994). Prenatal diagnosis of urinary tract anomalies. The value of two ultrasound examinations. *In: Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 73, 290-293.

GABBE, S.G. (1994). *Routine versus indicated scans. Diagnostic ultrasound applied to obstetrics and gynecology* (Philadelphia, Sabbaga RE), 67.

GAO, A., CACHAT, F., FAOUZI, M., BARDY, D., MOSIG, D., MEYRAT, B.J., GIRARDIN, E., and CHEHADE, H. (2013). Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *In: Kidney international* 83, 524-530.

GARCIA-APARICIO, L., RODO, J., KRAUEL, L., PALAZON, P., MARTIN, O., and RIBO, J.M. (2012). High pressure balloon dilation of the ureterovesical junction--first line approach to treat primary obstructive megaureter? *In: The Journal of urology* 187, 1834-1838.

GARCIA, F.J., and NAGER, A.L. (2002). Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *In: Pediatrics* 109, 846-851.

GARRETT, W.J., GRUNWALD, G., and ROBINSON, D.E. (1970). Prenatal diagnosis of fetal polycystic kidney by ultrasound. *In: The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 10, 7-9.

GHANEM, M.A., WOLFFENBUTTEL, K.P., DE VYLDER, A., and NIJMAN, R.J. (2004). Long-term bladder dysfunction and renal function in boys with posterior urethral valves based on urodynamic findings. *In: The Journal of urology* 171, 2409-2412.

GIMPEL, C., MASIONIENE, L., DJAKOVIC, N., SCHENK, J.P., HABERKORN, U., TONSHOFF, B., and SCHAEFER, F. (2010). Complications and long-term outcome of primary obstructive megaureter in childhood. *In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 25, 1679-1686.

GLASSBERG, K.I. (2002). Normal and abnormal development of the kidney: a clinician's interpretation of current knowledge. *In: The Journal of urology* 167, 2339-2350; discussion 2350-2331.

GLICK, P.L., HARRISON, M.R., GOLBUS, M.S., ADZICK, N.S., FILLY, R.A., CALLEN, P.W., MAHONY, B.S., ANDERSON, R.L., and DELORIMIER, A.A. (1985). Management of the fetus with congenital hydronephrosis II: Prognostic criteria and selection for treatment. *In: Journal of pediatric surgery* 20, 376-387.

GOLDMAN, M., LAHAT, E., STRAUSS, S., REISLER, G., LIVNE, A., GORDIN, L., and ALADJEM, M. (2000). Imaging after urinary tract infection in male neonates. *In: Pediatrics* 105, 1232-1235.

GONZALEZ, E., GUTIERREZ, E., MORALES, E., HERNANDEZ, E., ANDRES, A., BELLO, I., DIAZ-GONZALEZ, R., LEIVA, O., and PRAGA, M. (2005). Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *In: Kidney international* 68, 263-270.

GONZALEZ, R., and SCHIMKE, C.M. (2001). Ureteropelvic junction obstruction in infants and children. *In: Pediatric clinics of North America* 48, 1505-1518.

GRIBOUVAL, O., GONZALES, M., NEUHAUS, T., AZIZA, J., BIETH, E., LAURENT, N., BOUTON, J.M., FEUILLET, F., MAKNI, S., BEN AMAR, H., *et al.* (2005). Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive renal tubular dysgenesis. *In: Nature genetics* 37, 964-968.

GRISONI, E.R., GAUDERER, M.W., WOLFSON, R.N., and IZANT, R.J., JR. (1986). Antenatal ultrasonography: the experience in a high risk perinatal center. *In: Journal of pediatric surgery* 21, 358-361.

GUARINO, N., TADINI, B., CAMARDI, P., SILVESTRO, L., LACE, R., and BIANCHI, M. (2004). The incidence of associated urological abnormalities in children with renal ectopia. *In: The Journal of urology* 172, 1757-1759; discussion 1759.

HARRIS, J., ROBERT, E., and KALLEN, B. (2000). Epidemiologic characteristics of kidney malformations. *In: European journal of epidemiology* 16, 985-992.

HEIKKILA, J., TASKINEN, S., TOPPARI, J., and RINTALA, R. (2008). Posterior urethral valves are often associated with cryptorchidism and inguinal hernias. *In: The Journal of urology* 180, 715-717.

HILDEBRANDT, F., ATTANASIO, M., and OTTO, E. (2009). Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *In: Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 20, 23-35.

HODDICK, W.K., FILLY, R.A., MAHONY, B.S., and CALLEN, P.W. (1985). Minimal fetal renal pyelectasis. *In: Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 4, 85-89.

HOHLER, C.W. (1980). Considerations in opposition to routine use of obstetrical ultrasound. *In: Semin Ultrasound CT MR* 1, 239-242.

HOLMES, N., HARRISON, M.R., and BASKIN, L.S. (2001). Fetal surgery for posterior urethral valves: long-term postnatal outcomes. *In: Pediatrics* 108, E7.

HONKINEN, O., LEHTONEN, O.P., RUUSKANEN, O., HUOVINEN, P., and MERTSOLA, J. (1999). Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *In: BMJ (Clinical research ed)* 318, 770-771.

ISMAILI, K., HALL, M., PIEPSZ, A., WISSING, K.M., COLLIER, F., SCHULMAN, C., and AVNI, F.E. (2006). Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *In: The Journal of pediatrics* 148, 222-227.

JACOBSON, S.H., EKLOF, O., ERIKSSON, C.G., LINS, L.E., TIDGREN, B., and WINBERG, J. (1989). Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *In: BMJ (Clinical research ed)* 299, 703-706.

JAKOBSSON, B., JACOBSON, S.H., and HJALMAS, K. (1999). Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high- and low-risk children. *In: Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement* 88, 31-39.

KRISHNAN, A., DE SOUZA, A., KONIJETI, R., and BASKIN, L.S. (2006). The anatomy and embryology of posterior urethral valves. *In: The Journal of urology* 175, 1214-1220.

LACOSTE, M., CAI, Y., GUICHARNAUD, L., MOUNIER, F., DUMEZ, Y., BOUVIER, R., DIJOUD, F., GONZALES, M., CHATTEN, J., DELEZOIDE, A.L., *et al.* (2006). Renal tubular dysgenesis, a not uncommon autosomal recessive disorder leading to oligohydramnios: Role of the Renin-Angiotensin system. *In: Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 17, 2253-2263.

LAING, F.C., BURKE, V.D., WING, V.W., JEFFREY, R.B., JR., and HASHIMOTO, B. (1984). Postpartum evaluation of fetal hydronephrosis: optimal timing for follow-up sonography. *In: Radiology* 152, 423-424.

LAM, J.S., BREDA, A., and SCHULAM, P.G. (2007). Ureteropelvic junction obstruction. *In: The Journal of urology* 177, 1652-1658.

LEE, R.S., CENDRON, M., KINNAMON, D.D., and NGUYEN, H.T. (2006). Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *In: Pediatrics* 118, 586-593.

LEIBOVITCH, L., KUINT, J., ROSENFELD, E., SCHUSHAN-EISEN, I., WEISSMANN-BRENNER, A., and MAAYAN-METZGER, A. (2012). Short-term outcome among term singleton infants with intrapartum oligohydramnios. *In: Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 101, 727-730.

LEVY, I., COMARSCA, J., DAVIDOVITS, M., KLINGER, G., SIROTA, L., and LINDER, N. (2009). Urinary tract infection in preterm infants: the protective role of breastfeeding. *In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 24, 527-531.

LIDEFELT, K.J., EK, S., and MIHOCSA, L. (2006). Is screening for vesicoureteral reflux mandatory in infants with antenatal renal pelvis dilatation? *In: Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 95, 1653-1656.

LITTLEWOOD, J.M. (1972). 66 infants with urinary tract infection in first month of life. *In: Archives of disease in childhood* 47, 218-226.

LIVERA, L.N., BROOKFIELD, D.S., EGGINTON, J.A., and HAWNAUR, J.M. (1989). Antenatal ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. *In: BMJ (Clinical research ed)* 298, 1421-1423.

LO, J.C., SINAIKO, A., CHANDRA, M., DALEY, M.F., GREENSPAN, L.C., PARKER, E.D., KHARBANDA, E.O., MARGOLIS, K.L., ADAMS, K., PRINEAS, R., *et al.* (2013). Prehypertension and hypertension in community-based pediatric practice. *In: Pediatrics* 131, e415-424.

MAHONY, B.S., CALLEN, P.W., and FILLY, R.A. (1985). Fetal urethral obstruction: US evaluation. *In: Radiology* 157, 221-224.

MAHONY, B.S., FILLY, R.A., CALLEN, P.W., HRICAK, H., GOLBUS, M.S., and HARRISON, M.R. (1984). Fetal renal dysplasia: sonographic evaluation. *In: Radiology* 152, 143-146.

MARTIN, J.A., HAMILTON, B.E., SUTTON, P.D., VENTURA, S.J., MENACKER, F., and MUNSON, M.L. (2003). Births: final data for 2002. *In: National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System* 52, 1-113.

MCLELLAN, D.L., RETIK, A.B., BAUER, S.B., DIAMOND, D.A., ATALA, A., MANDELL, J., LEBOWITZ, R.L., BORER, J.G., and PETERS, C.A. (2002). Rate and predictors of spontaneous resolution of prenatally diagnosed primary nonrefluxing megaureter. *In: The Journal of urology* 168, 2177-2180; discussion 2180.

MEHLER, K., BECK, B.B., KAUL, I., RAHIMI, G., HOPPE, B., and KRIBS, A. (2011). Respiratory and general outcome in neonates with renal oligohydramnios--a single-centre experience. *In: Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 26, 3514-3522.

MENTZEL, H.J., VOGT, S., PATZER, L., SCHUBERT, R., JOHN, U., MISSELWITZ, J., and KAISER, W.A. (1999). Contrast-enhanced sonography of vesicoureterorenal reflux in children: preliminary results. *In: AJR American journal of roentgenology* 173, 737-740.

MOREIRA-PINTO, J., OSORIO, A., VILA, F., DE CASTRO, J.L., and REIS, A. (2012). Dismembered pyeloplasty for ureteropelvic junction syndrome treatment in children. *In: African journal of paediatric surgery : AJPS* 9, 98-101.

MORIN, L., CENDRON, M., CROMBLEHOLME, T.M., GARMEL, S.H., KLAUBER, G.T., and D'ALTON, M.E. (1996). Minimal hydronephrosis in the fetus: clinical significance and implications for management. *In: The Journal of urology* 155, 2047-2049.

MORRIS, R.K., QUINLAN-JONES, E., KILBY, M.D., and KHAN, K.S. (2007). Systematic review of accuracy of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction. *In: Prenatal diagnosis* 27, 900-911.

MULLER, F., DOMMERGUES, M., BUSSIERES, L., LORTAT-JACOB, S., LOIRAT, C., OURY, J.F., AIGRAIN, Y., NIAUDET, P., AEGERTER, P., and DUMEZ, Y. (1996). Development of human renal function: reference intervals for 10 biochemical markers in fetal urine. *In: Clinical chemistry* 42, 1855-1860.

MURPHY-KAULBECK, L., DODDS, L., JOSEPH, K.S., and VAN DEN HOF, M. (2010). Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. *In: Obstetrics and gynecology* 116, 843-850.

NASIR, A.A., AMEH, E.A., ABDUR-RAHMAN, L.O., ADENIRAN, J.O., and ABRAHAM, M.K. (2011). Posterior urethral valve. *In: World journal of pediatrics : WJP* 7, 205-216.

NGUYEN, H.T., HERNDON, C.D., COOPER, C., GATTI, J., KIRSCH, A., KOKOROWSKI, P., LEE, R., PEREZ-BRAYFIELD, M., METCALFE, P., YERKES, E., *et al.* (2010). The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *In: Journal of pediatric urology* 6, 212-231.

NHLBI (2011). Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *In: Pediatrics* 128 Suppl 5, S213-256.

NICOLINI, U., FISK, N.M., RODECK, C.H., and BEACHAM, J. (1992). Fetal urine biochemistry: an index of renal maturation and dysfunction. *In: British journal of obstetrics and gynaecology* 99, 46-50.

NICOTINA, P.A., ROMEO, C., ARENA, F., and ROMEO, G. (1997). Segmental up-regulation of transforming growth factor-beta in the pathogenesis of primary megaureter. An immunocytochemical study. *In: British journal of urology* 80, 946-949.

NOWELL, L., MORAN, C., SMITH, P.B., SEED, P., ALEXANDER, B.D., COTTEN, C.M., WIENER, J.S., and BENJAMIN, D.K., JR. (2010). Prevalence of renal anomalies after urinary tract infections in hospitalized infants less than 2 months of age. *In: Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 30, 281-285.

O'DONNELL, B. (2004). Reflections on reflux. *In: The Journal of urology* 172, 1635-1636.

OLIVEIRA, E.A., DINIZ, J.S., CABRAL, A.C., LEITE, H.V., COLOSIMO, E.A., OLIVEIRA, R.B., and VILASBOAS, A.S. (1999). Prognostic factors in fetal hydronephrosis: a multivariate analysis. *In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 13, 859-864.

ORVIETO, M.A., LARGE, M., and GUNDETI, M.S. (2012). Robotic paediatric urology. *In: BJU international* 110, 2-13.

PADUANO, L., GIGLIO, L., BEMBI, B., PERATONER, L., D'OTTAVIO, G., and BENUSSI, G. (1991). Clinical outcome of fetal uropathy. I. Predictive value of prenatal echography positive for obstructive uropathy. *In: The Journal of urology* 146, 1094-1096.

PARIKH, C.R., MCCALL, D., ENGELMAN, C., and SCHRIER, R.W. (2002). Congenital renal agenesis: case-control analysis of birth characteristics. *In: American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 39, 689-694.

PENN, H.A., GATTI, J.M., HOESTJE, S.M., DEMARCO, R.T., SNYDER, C.L., and MURPHY, J.P. (2010). Laparoscopic versus open pyeloplasty in children: preliminary report of a prospective randomized trial. *In: The Journal of urology* 184, 690-695.

PEREIRA, A.K. (1999). Uropatias fetais: avaliação dos critérios de diagnóstico morfológico e funcional. *In: Ginecologia e Obstetrícia* (Belo Horizonte, UFMG), pp. 160.

PETERS, C.A., MANDELL, J., LEBOWITZ, R.L., COLODNY, A.H., BAUER, S.B., HENDREN, W.H., and RETIK, A.B. (1989). Congenital obstructed megaureters in early infancy: diagnosis and treatment. *In: The Journal of urology* 142, 641-645; discussion 667-648.

PHILLIPS, J.R., and KARLOWICZ, M.G. (1997). Prevalence of Candida species in hospital-acquired urinary tract infections in a neonatal intensive care unit. *In: The Pediatric infectious disease journal* 16, 190-194.

PISCIONE, T.D., and ROSENBLUM, N.D. (1999). The malformed kidney: disruption of glomerular and tubular development. *In: Clinical genetics* 56, 341-356.

POTTER, E.L. (1946). Bilateral renal agenesis. *In: The Journal of pediatrics* 29, 68-76.

QUEISSER-LUFT, A., STOLZ, G., WIESEL, A., SCHLAEFER, K., and SPRANGER, J. (2002). Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *In: Archives of gynecology and obstetrics* 266, 163-167.

QUIRINO, I.G., DINIZ, J.S., BOUZADA, M.C., PEREIRA, A.K., LOPES, T.J., PAIXAO, G.M., BARROS, N.N., FIGUEIREDO, L.C., CABRAL, A.C., SIMOES E SILVA, A.C., *et al.* (2012). Clinical course of 822 children with prenatally detected nephrouropathies. *In: Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 7, 444-451.

RAGAN, D.C., CASALE, A.J., RINK, R.C., CAIN, M.P., and WEAVER, D.D. (1999). Genitourinary anomalies in the CHARGE association. *In: The Journal of urology* 161, 622-625.

REDDY, P.P., and MANDELL, J. (1998). Prenatal diagnosis. Therapeutic implications. *In: The Urologic clinics of North America* 25, 171-180.

RIACHY, E., COST, N.G., DEFOOR, W.R., REDDY, P.P., MINEVICH, E.A., and NOH, P.H. (2013). Pediatric standard and robot-assisted laparoscopic pyeloplasty: a comparative single institution study. *In: The Journal of urology* 189, 283-287.

ROBYR, R., BENACHI, A., DAIKHA-DAHMANE, F., MARTINOVICH, J., DUMEZ, Y., and VILLE, Y. (2005). Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *In: Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 25, 478-482.

RODRIGUEZ-ITURBE, B., and BATSFORD, S. (2007). Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *In: Kidney international* 71, 1094-1104.

SANGHVI, K.P., MERCHANT, R.H., GONDHALEKAR, A., LULLA, C.P., MEHTA, A.A., and MEHTA, K.P. (1998). Antenatal diagnosis of congenital renal malformations using ultrasound. *In: Journal of tropical pediatrics* 44, 235-240.

SANNA-CHERCHI, S., CARIDI, G., WENG, P.L., SCOLARI, F., PERFUMO, F., GHARAVI, A.G., and GHIGGERI, G.M. (2007). Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 22, 1675-1684.

SANNA-CHERCHI, S., RAVANI, P., CORBANI, V., PARODI, S., HAUPT, R., PIAGGIO, G., INNOCENTI, M.L., SOMENZI, D., TRIVELLI, A., CARIDI, G., *et al.* (2009). Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *In: Kidney international* 76, 528-533.

SANTORO, J.D., CARROLL, V.G., and STEELE, R.W. (2013). Diagnosis and management of urinary tract infections in neonates and young infants. *In: Clinical pediatrics* 52, 111-114.

SEIKALY, M.G., HO, P.L., EMMETT, L., FINE, R.N., and TEJANI, A. (2003). Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18, 796-804.

SHNORHAVORIAN, M., BITTNER, R., WRIGHT, J.L., and SCHWARTZ, S.M. (2011). Maternal risk factors for congenital urinary anomalies: results of a population-based case-control study. *In: Urology* 78, 1156-1161.

SMELLIE, J.M., NORMAND, I.C., and KATZ, G. (1981). Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *In: Kidney international* 20, 717-722.

SMITH, G.H., CANNING, D.A., SCHULMAN, S.L., SNYDER, H.M., 3RD, and DUCKETT, J.W. (1996). The long-term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. *In: The Journal of urology* 155, 1730-1734.

SMITH, J.M., MARTZ, K., and BLYDT-HANSEN, T.D. (2013). Pediatric kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks, 1987-2010: a report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. *In: Pediatric transplantation* 17, 149-157.

SNYDER, S., and PENDERGRAPH, B. (2005). Detection and evaluation of chronic kidney disease. *In: American family physician* 72, 1723-1732.

SONG, J.T., RITCHEY, M.L., ZERIN, J.M., and BLOOM, D.A. (1995). Incidence of vesicoureteral reflux in children with unilateral renal agenesis. *In: The Journal of urology* 153, 1249-1251.

SONG, R., and YOSYPIV, I.V. (2011). Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 26, 353-364.

STOLL, C., ALEMBIK, Y., ROTH, M.P., DOTT, B., and SAUVAGE, P. (1990). Risk factors in internal urinary system malformations. *In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 4, 319-323.

SUBRAMANIAM, R., KOURIEFS, C., and DICKSON, A.P. (1999). Antenatally detected pelvi-ureteric junction obstruction: concerns about conservative management. *In: BJU international* 84, 335-338.

TAM, J.C., HODSON, E.M., CHOONG, K.K., CASS, D.T., COHEN, R.C., GRUENEWALD, S.M., and HAYDEN, L.J. (1994). Postnatal diagnosis and outcome of urinary tract abnormalities detected by antenatal ultrasound. *In: The Medical journal of Australia* 160, 633-637.

TAYLOR, A., JR., CLARK, S., and BALL, T. (1994). Comparison of Tc-99m MAG3 and Tc-99m DTPA scintigraphy in neonates. *In: Clinical nuclear medicine* 19, 575-580.

TEBRUEGGE, M., PANTAZIDOU, A., CLIFFORD, V., GONIS, G., RITZ, N., CONNELL, T., and CURTIS, N. (2011). The age-related risk of co-existing meningitis in children with urinary tract infection. *In: PloS one* 6, e26576.

TEKGUL, S., RIEDMILLER, H., HOEBEKE, P., KOCVARA, R., NIJMAN, R.J., RADMAYR, C., STEIN, R., and DOGAN, H.S. (2012). EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *In: European urology* 62, 534-542.

TEKIN, A., TEKGUL, S., ATSU, N., ERGEN, A., and KENDI, S. (2001). Ureteropelvic junction obstruction and coexisting renal calculi in children: role of metabolic abnormalities. *In: Urology* 57, 542-545; discussion 545-546.

THOMAS, D.F., IRVING, H.C., and ARTHUR, R.J. (1985). Pre-natal diagnosis: how useful is it? *In: British journal of urology* 57, 784-787.

TORRES, V.E., HARRIS, P.C., and PIRSON, Y. (2007). Autosomal dominant polycystic kidney disease. *In: Lancet* 369, 1287-1301.

TURNOCK, R.R., and SHAWIS, R. (1984). Management of fetal urinary tract anomalies detected by prenatal ultrasonography. *In: Archives of disease in childhood* 59, 962-965.

VANDERHEYDEN, T., KUMAR, S., and FISK, N.M. (2003). Fetal renal impairment. *In: Seminars in neonatology : SN* 8, 279-289.

WARADY, B.A., HEBERT, D., SULLIVAN, E.K., ALEXANDER, S.R., and TEJANI, A. (1997). 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. *In: Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 11, 49-64.

WARD, C.J., HOGAN, M.C., ROSSETTI, S., WALKER, D., SNEDDON, T., WANG, X., KUBLY, V., CUNNINGHAM, J.M., BACALLAO, R., ISHIBASHI, M., *et al.* (2002). The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *In: Nature genetics* 30, 259-269.

WARSHAW, B.L., EDELBROCK, H.H., ETTENGER, R.B., MALEKZADEH, M.H., PENNISI, A.J., UITTENBOGAART, C.H., and FINE, R.N. (1980). Renal transplantation in children with obstructive uropathy. *In: The Journal of urology* 123, 737-741.

WHITE, R.H. (1989a). Fetal uropathy. *In: BMJ (Clinical research ed)* 298, 1408-1409.

WHITE, R.H. (1989b). Vesicoureteric reflux and renal scarring. *In: Archives of disease in childhood* 64, 407-412.

WIESEL, A., QUEISSER-LUFT, A., CLEMENTI, M., BIANCA, S., and STOLL, C. (2005). Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *In: European journal of medical genetics* 48, 131-144.

WILLEMSEN, J., and NIJMAN, R.J. (2000). Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study. *In: Urology* 55, 939-943.

WILLIAMS, H. (2007). Renal revision: from lobulation to duplication--what is normal? *In: Archives of disease in childhood Education and practice edition* 92, ep152-158.

WOODWARD, M., and FRANK, D. (2002). Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *In: BJU international* 89, 149-156.

WYSZYNSKA, T., CICHOCKA, E., WIETESKA-KLIMCZAK, A., JOBS, K., and JANUSZEWICZ, P. (1992). A single pediatric center experience with 1025 children with hypertension. *In: Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 81, 244-246.

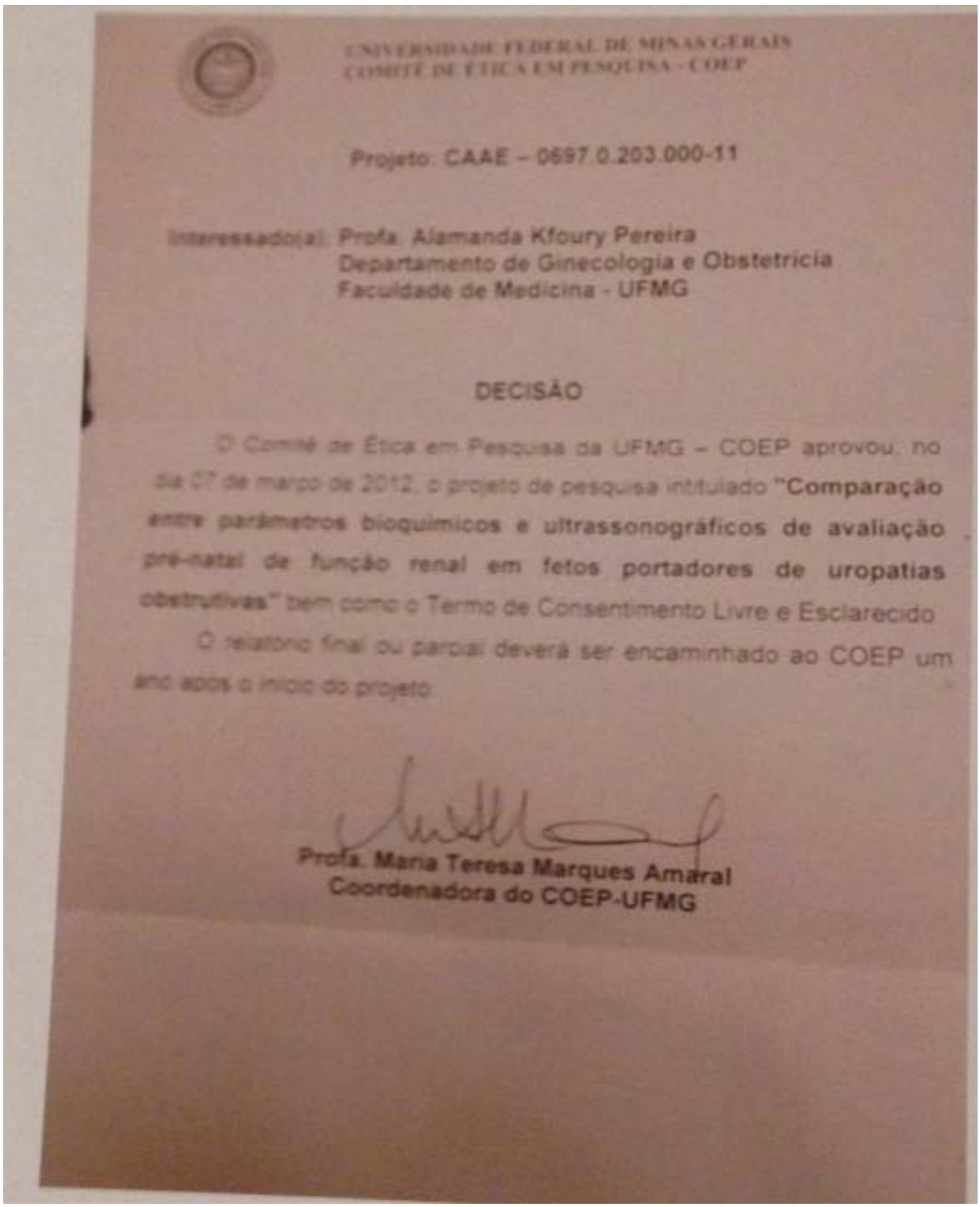
YEUNG, C.K., GODLEY, M.L., DHILLON, H.K., GORDON, I., DUFFY, P.G., and RANSLEY, P.G. (1997). The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *In: British journal of urology* 80, 319-327.

YUKSEL, A., and BATUKAN, C. (2004). Sonographic findings of fetuses with an empty renal fossa and normal amniotic fluid volume. *In: Fetal diagnosis and therapy* 19, 525-532.

ZWOLINSKA, D., POLAK-JONKISZ, D., and MAKULSKA, I. (2011). [Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract]. *In: Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)* 65, 829-837.

ANEXOS

Anexo 1: Parecer de aprovação do COEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 0697.0.203.000-11

Interessado(a): Profa. Alamanda Kfoury Pereira
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 07 de março de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "**Comparação entre parâmetros bioquímicos e ultrassonográficos de avaliação pré-natal de função renal em fetos portadores de uropatias obstrutivas**" 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. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo 2: Ata da defesa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

"Estudo longitudinal da associação entre achados ultrassonográficos antenatais do sistema nefrourinário com a ocorrência de desfechos clínicos nos períodos pós-natal, infância e adolescência, em pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário"

WILLIAM SCHNEIDER DA CRUZ KRETTLI

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Doutor em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PERINATOLOGIA.

Aprovada em 05 de julho de 2013, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Alamanda Kfoury Pereira - Orientador
UFMG

Prof(a). Zilma Silveira Nogueira Reis
UFMG

Prof(a). Eura Martins Lage
UFMG

Prof(a). Ana Paula Brum Miranda Lopes
HC-UFMG

Prof(a). Isabel Luiza Gomes Quirino
UNIFENAS

Belo Horizonte, 5 de julho de 2013.

Anexo 3: Declaração de Aprovação

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO **WILLIAM SCHNEIDER DA CRUZ KRETTLI - 2009658650**

Realizou-se, no dia 05 de julho de 2013, às 14:00 horas, Sala 034 - Andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *"Estudo longitudinal da associação entre achados ultrassonográficos antenatais do sistema nefrourinário com a ocorrência de desfechos clínicos nos períodos pós-natal, infância e adolescência, em pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário"*, apresentada por WILLIAM SCHNEIDER DA CRUZ KRETTLI, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em SAÚDE DA MULHER, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Alamanda Kfoury Pereira - Orientador (UFMG), Prof(a). Zilma Silveira Nogueira Reis (UFMG), Prof(a). Eura Martins Lage (UFMG), Prof(a). Ana Paula Brum Miranda Lopes (HC-UFMG), Prof(a). Isabel Luiza Gomes Quirino (UNIFENAS).

A Comissão considerou a tese:

(X) Aprovada
( ) Aprovada condicionalmente, sujeita a alterações, conforme folha de modificações, anexa
( ) Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 05 de julho de 2013.

Prof(a). Alamanda Kfoury Pereira
Doutora - UFMG

Prof(a). Zilma Silveira Nogueira Reis
Doutora - UFMG

Prof(a). Eura Martins Lage
Doutora - UFMG

CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Prof(a). Ana Paula Brum Miranda Lopes
Doutora - UFMG

Prof(a). Isabel Luiza Gomes Quirino
Doutora - UFMG