

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

FERNANDO MACEDO BASTOS

**DESCRIÇÃO DE PARÂMETROS
BIOQUÍMICOS E ULTRASSONOGRÁFICOS
DE AVALIAÇÃO PRÉ-NATAL DE FUNÇÃO RENAL
EM FETOS PORTADORES DE UROPATIAS OBSTRUTIVAS**

Belo Horizonte
2014

FERNANDO MACEDO BASTOS

**DESCRIÇÃO DE PARÂMETROS
BIOQUÍMICOS E ULTRASSONOGRÁFICOS
DE AVALIAÇÃO PRÉ-NATAL DE FUNÇÃO RENAL
EM FETOS PORTADORES DE UROPATIAS OBSTRUTIVAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Alamanda Kfoury Pereira.

Coorientadora: Prof^a. Dr^a.Eura Martins Lage.

Área de concentração: Perinatologia.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG
2014

Aos meus pais,
Ademar e Solange,
que me apoiaram e fizeram de um sonho realidade.

“Verdadeira medida de um homem não é como ele se comporta em momentos de conforto e conveniência, mas como ele se mantém em tempos de controvérsia e desafia”

Martin Luther King Jr.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, por me amparar nos momentos difíceis, dar-me força interior para superar as dificuldades, mostrar o caminho nas horas incertas e por suprir todas as minhas necessidades.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Alamanda Kfoury Pereira, pelos ensinamentos, pela PACIÊNCIA e perseverança.

À Prof^a. Eura Martins Lage, coorientadora e amiga.

Ao Prof. Antônio Carlos Cabral, pelos ensinamentos e pelo exemplo de dedicação ao ensino.

Ao Prof. Henrique Vitor Leite e Prof^a. Regina Amélia Aguiar, pela oportunidade e confiança depositada em mim. Por terem me auxiliado no momento em que mais precisei de ajuda, obrigado!!!

À Prof^a Ana Cristina Simões e Silva, pela generosidade de disponibilizar o laboratório para que eu pudesse realizar minha pesquisa. As pesquisadoras Katia Silveria e Erika Vieira pelo grande auxílio no laboratório de nefrologia.

Aos meus amigos Ana Paula Brum (Aninha), Raquel Waleska, Guilherme Rezende, Aluana Parola, Daniela Guimarães e Leonardo Ferraz.

A todos os familiares, que compreenderam minha ausência em função de meus estudos.

Ao meu amigo Breno Botelho, pela ajuda, apoio e exemplo de ética e acreditar na Medicina.

RESUMO

As malformações do trato urinário fetal representam 20% do total das anomalias estruturais diagnosticáveis durante o pré-natal. Entre elas, as uropatias obstrutivas são as mais frequentes e a principal causa de falência renal na infância e adolescência. Destas, a válvula de uretra posterior é a principal causa de obstrução do trato urinário em neonatos do sexo masculino, responsável principal pela doença renal obstrutiva em crianças. **OBJETIVOS:** verificar comparativamente a relação dos marcadores bioquímicos e ultrassonográficos de função renal pré-natal com a ocorrência de óbito perinatal. **MÉTODOS:** foram selecionados no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2013 18 gestantes cujos fetos apresentavam diagnóstico ultrassonográfico de uropatia obstrutiva baixa, com critérios para avaliação da função renal e possível seleção para tratamento intrauterino. Foram estudados parâmetros ultrassonográficos (volume de líquido amniótico, aspecto do parênquima renal, hidronefrose fetal, dilatação de ureter e bexiga) e bioquímicos (creatinina urinária fetal, β 2-microglobulina, uromodulina, osmolaridade e cálcio urinário fetal), comparando-os com a mortalidade e a função renal pós-natal. **RESULTADOS:** dos 18 casos selecionados, o óbito ocorreu em 11, sendo que os sete sobreviventes tiveram a sua função renal pós-natal avaliada segundo o protocolo do serviço de neonatologia e nefrologia pediátrico. A mediana da idade gestacional no diagnóstico das lesões obstrutivas foi de 21 semanas, sendo idade gestacional mínima de 16 semanas e a máxima de 28 semanas. Entre os sobreviventes (sete), a osmolaridade e a β 2-microglobulina estavam normais em todos eles; porém, a creatinina estava alterada em seis (85,71%) e a uromodulina em quatro (57,14%). O líquido amniótico estava alterado em cinco casos (71,43%), acompanhado de megabexiga em seis episódios (85,71%). O cateter foi inserido em quatro casos (57,14%). Entre os que evoluíram para óbito, a mediana da idade gestacional no diagnóstico foi de 20 semanas, sendo a idade gestacional mínima de 16 semanas e a idade gestacional máxima de 28 semanas. A creatinina estava alterada em 11 casos (100%), além de alterações na concentração da uromodulina em oito (72,73%) e da osmolaridade em cinco (45,45%). Em nove casos (81,82%) os rins fetais apresentavam-se hiperecogênicos, com alteração do líquido amniótico em 10 (90,91%). A hidronefrose esteve presente em 100% dos casos, sendo cinco graves (45,45%), cinco moderados (45,45%) e um leve (9,09%). Em 11 eventos (100%) registrou-se megabexiga e em 10 (90,91%) houve dilatação dos ureteres. **CONCLUSÃO:** nenhum dos parâmetros analisados mostrou-se capaz de prever a função renal pós-natal e a mortalidade.

Palavras-chave: Válvula de uretra posterior. Hidronefrose. Megabexiga β 2-microglobulina. Uromodulina. Osmolaridade.

ABSTRACT

Fetal urinary tract malformations account for 20% of all diagnosable prenatal structural anomalies. Among them, obstructive uropathies are the most common ones and the main cause of renal failure in childhood and adolescence. The posterior urethral valve is the main site of urinary tract obstruction in male neonates, and the most responsible cause of obstructive renal disease in children.

OBJECTIVES: To compare the relationship between biochemical and echographic markers of prenatal renal function and the occurrence of perinatal death.

METHODS: In the period between January 2008 and January 2013 we selected 18 pregnant women whose fetuses had been diagnosed with low obstructive uropathy and met criteria for renal function evaluation and possible indication for intrauterine treatment. We studied ultrasonographic parameters (amniotic fluid volume, renal parenchyma aspect, presence of fetal hydronephrosis, dilatation of ureter and bladder), as well as biochemical ones (fetal urinary creatinine, β 2-microglobulin, uromodulin, osmolarity and fetal urinary calcium), comparing them to mortality and postnatal renal function. **RESULTS:** Death occurred in 11 of the 18 selected cases and the renal function of the seven surviving ones was assessed according to the neonatology and pediatric nephrology service's protocol. Gestational age median at obstructive lesions diagnosis was 21 weeks (minimum 16, maximum 28). Among the seven survivors, osmolarity and β 2-microglobulin were normal in all cases. However, creatinine was altered in six cases (85,71%) and uromodulin in four cases (57,14%). Amniotic fluid was altered in five cases (71,43%) and enlarged bladders were found in six cases (85,71%). Catheter insertion was performed in four cases (57,14%). Gestational age median in the 11 fatal cases was 20 weeks (minimum 16, maximum 20). Creatinine was altered in all 11 cases (100%). Alterations in uromodulin concentrations were found in eight cases (72,73%) and in osmolarity in five cases (45,45%). In nine cases (81,82%) fetal kidneys presented hyperechogenicity and alterations in amniotic fluid were found in 10 cases (90,91%). Hydronephrosis was present in 100% of the cases, being five severe ones (45,45%), five moderate cases (45,45%) and one case of mild hydronephrosis (9,09%). All 11 cases (100%) had enlarged bladders and 10 of them (90,91%) had dilated ureters. **CONCLUSION:** None of the analyzed parameters has been shown to be accurate in predicting postnatal renal function and mortality.

Key words: Posterior urethral valve. Hydronephrosis. Enlarged bladders β 2-microglobulin. Uromodulin. Osmolarity

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
CA	Circunferência abdominal
CAKUT	<i>Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract</i> (anomalias congênicas do rim e do trato urinário)
CC	Circunferência cefálica
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DAP	Diâmetro anteroposterior da pelve renal
DBP	Diâmetro biparietal
DOF	Diâmetro occipitofrontal
DP	Diâmetro da pelve
DR	Diâmetro renal
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
F	Fêmur
FM	Faculdade de Medicina
GPI	Glicosilfosfatidilinositol
HC	Hospital das Clínicas
HLA	<i>Human Leukocyte Antigens</i>
IBM	<i>International Business Machines</i>
ILA	Índice de Líquido amniótico
ITU	Infecção do trato urinário
JUP	Junção ureteropélvica
JUV	Junção ureterovesical
PVPI	Povidona-iodo
RN	Recém-nascido
SFU	<i>The Society of Fetal Urology</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
THP	Tamm-Horfall protein
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

Um

UMOD

VUP

Úmero

Uromodulina

Válvula de uretra posterior

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1 - Classificação da hidronefrose de acordo com <i>The Society of Fetal Urology (SFU)</i>	28
FIGURA 2 - Classificação da hidronefrose de acordo com <i>The Society of Fetal Urology (SFU)</i>	29
FIGURA 3 - Classificação da dilatação do trato urinário fetal após 20 semanas de gestação.....	32
FIGURA 4 - Fluxograma de inclusão e acompanhamento do grupo estudado.....	42

Quadros

QUADRO 1 - Classificação da hidronefrose fetal em diversos estudos.....	30
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Análise descritiva dos casos (n = 18).....	51
TABELA 2 - Características perinatais dos conceptos em relação à letalidade.....	52
TABELA 3 - Características perinatais do grupo sobrevivente.....	53
TABELA 4 - Achados ultrassonográficos e análise bioquímica urinária de cada concepto.....	54

SUMARIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Sistema nefrourinário.....	16
2.1.1 Embriologia.....	16
2.1.2 Formação do âmnio e do líquido amniótico.....	18
2.2 Obstrução do trato urinário.....	19
2.2.1 Conceito e classificação.....	19
2.2.2 Obstrução baixa do trato urinário.....	21
2.3 Desenvolvimento e comprometimento pulmonar.....	22
2.3.1 Período embriológico.....	23
2.3.2 Período pseudoglandular.....	23
2.3.3 Período canalicular.....	23
2.3.4 Período sacular.....	24
2.3.5 Período alveolar.....	24
2.4 Marcadores da função renal fetal.....	25
2.4.1 Marcadores ultrassonográficos da função renal fetal	25
2.4.1.1 Avaliação do volume do líquido amniótico.....	25
2.4.1.2 Avaliação do parênquima renal fetal.....	26
2.4.1.3 Avaliação da pelve renal fetal.....	27
2.4.1.4 Avaliação ultrassonográfica do ureter fetal.....	32
2.4.1.5 Avaliação ultrassonográfica da bexiga fetal	32
2.4.2 Marcadores bioquímicos da função renal fetal.....	33
2.4.2.1 Sódio.....	34
2.4.2.2 Cálcio	35
2.4.2.3 Potássio.....	36
2.4.2.4 Cloro.....	36

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

2.4.2.5 Creatinina.....	36
2.4.2.6 Osmolaridade.....	37
2.4.2.7 β 2-microglobulina.....	38
2.4.2.8 Uromodulina.....	38
3 OBJETIVO.....	40
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	41
4.1 Pacientes.....	41
4.2 Critérios de inclusão.....	42
4.3 Critérios de exclusão.....	42
4.4 Métodos estatísticos.....	43
4.4.1 Tipo de estudo.....	43
4.4.2 Análise estatística.....	43
4.5 Metodologia.....	43
4.6 Parecer ético.....	47
5 RESULTADOS.....	48
6 DISCUSSÃO.....	55
6.1 Da importância do estudo.....	55
6.2 Da seleção de pacientes.....	56
6.3 Dos resultados encontrados.....	56
6.4 Dos marcadores ultrassonográficos da função renal pré-natal.....	57
6.5 Dos marcadores bioquímicos da função renal pré-natal.....	59
7 CONCLUSÕES E SUGESTÕES.....	62
7.1 Conclusões.....	62
7.2 Sugestões.....	62
8 REFERÊNCIAS.....	63
9 ANEXO E APÊNDICE.....	69

1 INTRODUÇÃO

As malformações dos rins e do trato urinário fetal representam cerca de 20-30% do total das anomalias estruturais diagnosticáveis durante o pré-natal ([PERALTA et al., 2009](#)). Entre elas, as uropatias obstrutivas são as mais frequentes e constituem as principais causas de falência renal antes do segundo ano de vida ([DICKE et al., 2006](#)).

O aprimoramento da tecnologia em ultrassonografia, principalmente a partir da década de 80, permitiu que esse método se tornasse ferramenta imprescindível na assistência pré-natal. O Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras (ACOG) ([OLIVEIRA, F. R.; BARROS; MAGALHAES, 2002](#)) e o Instituto Americano de Ultrassom em Medicina recomendam que o exame ultrassonográfico seja realizado durante o pré-natal de acordo com as indicações médicas. O rastreamento de anomalias estruturais - o exame morfológico - corresponde a uma dessas indicações, mesmo em gestações de baixo risco ([EXAMINATIONS, 2010; OPINION, 2004](#)), pois em cerca de 90% dos fetos malformados não se observaram quaisquer fatores de risco identificáveis ([GABBE, 1994](#)).

Os achados ultrassonográficos podem inicialmente prever possíveis complicações pós-natal nos casos de fetos com uropatias obstrutivas bilaterais ([CORTEVILLE; GRAY; CRANE, 1991; GAUDERER; JASSANI; IZANT, 1984; MAHONY et al., 1984](#)). Estudos mostram que a evolução no período pós-natal parece ter associação com a quantidade de líquido amniótico e a ecogenicidade do parênquima renal ([CORTEVILLE et al., 1991; GAUDERER et al., 1984; MAHONY et al., 1984](#)). A avaliação da função renal fetal por meio de análise bioquímica da urina fetal pode contribuir para a predição dos desfechos pós-natais e permitir melhor seleção dos fetos que se beneficiariam de medidas terapêuticas, tais como referenciamento para centros especializados, antecipação do parto ou mesmo a cirurgia intrauterina ([MACEDO et al., 2003; MULLER et al., 1996; OLIVEIRA, F. R. et al., 2002](#)).

As evoluções de algumas malformações têm seu curso natural independente do diagnóstico precoce. Nos casos das anomalias congênitas do rim e trato urinário (*Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract* - CAKUT), o diagnóstico precoce pode interferir no desfecho da doença, principalmente nos fetos acometidos com válvula de uretra posterior (CANNING, 2005).

A obstrução crônica do trato urinário, dependendo do nível, extensão e duração, pode causar compressão progressiva do parênquima renal, limitando seu desenvolvimento e sua função, resultando em oligodrômio e hipoplasia pulmonar, com altas taxas de morbimortalidade perinatal (GONCALVES; JEANTY; PIPER, 1994; MOURIQUAND; TROISFONTAINES; WILCOX, 1999).

O Centro de Medicina Fetal do Hospital as Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CEMEFE-HC-UFMG) tem experiência consolidada no acompanhamento de fetos com diagnóstico ultrassonográfico de CAKUT, principalmente nos quadros obstrutivos. Há mais de duas décadas, em parceria com o Setor de Nefrologia Pediátrica da Faculdade de Medicina (FM) da UFMG, tem sido um importante centro de assistência de pesquisa e de formação profissional, nos níveis de graduação, pós-graduação e residência médica. As pacientes referenciadas são acompanhadas de acordo com o protocolo clínico de seguimento pré-natal e submetidas a avaliações ultrassonográficas seriadas. Sendo avaliada desde o início do acompanhamento a possibilidade de tratamento intrauterino com o objetivo de preservar ou proteger a função renal até que o tratamento neonatal possa ser instituído, obtém-se significativa melhora da evolução perinatal dos fetos comprometidos.

A função renal fetal ainda é um desafio para quem muitas vezes necessita determinar a viabilidade fetal ou a interrupção de uma gestação. Diante da necessidade de definir interrupções e tratamentos invasivos, deve-se definir antes o real comprometimento fetal e o papel dos marcadores bioquímicos na avaliação da função renal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Sistema nefrourinário

2.1.1 Embriologia

Não é objetivo do presente estudo a discussão sobre o desenvolvimento, anatomia e a fisiologia renal. Entretanto, é importante rever alguns detalhes do desenvolvimento renal e que estão diretamente relacionados à doença renal fetal em estudo.

O rim fetal, durante a gestação, sofre mudanças tanto na morfologia como também na função.

Já na terceira semana de gestação, a partir de uma massa de células implantadas do blastocisto, forma-se a cavidade amniótica ([DANIEL *et al.*, 1999](#)). Pela quinta semana os rins mesonéfricos são funcionais ([GRUPE, 1987](#)). A cavidade amniótica, nas 12 primeiras semanas, está separada da placenta pela cavidade coriônica com o saco vitelino no seu interior, que logo após esse período degenera-se. A cavidade amniótica aumenta progressivamente, obliterando assim a cavidade coriônica ([MOORE, K. L., 2013](#)).

Na nona semana de gestação a função tubular começa a aparecer no rim metanéfrico e em torno da 14ª semana a alça de Henle é funcionante, iniciando-se a reabsorção tubular ([PITKIN; ZWIREK, 1967](#)).

Saber sobre o desenvolvimento e a fisiologia da função renal fetal é importante por inúmeras razões. Apesar de a produção de urina começar na nona semana, sua real contribuição para o volume de líquido amniótico começa no segundo trimestre. Na 20ª semana de gestação, 90% do líquido amniótico são compostos de urina fetal. Isso explica o achado de líquido amniótico anormal em fetos com agenesia renal bilateral no primeiro trimestre de gestação e cursando com anidrâmio no

segundo trimestre, geralmente após a 17^a semana de gestação (LEIBOVITCH *et al.*, 2012; VANDERHEYDEN; KUMAR; FISK, 2003).

O embrião humano possui três conjuntos de órgãos excretores: pronefro, mesonefro e metanefro. O pronefro é rudimentar e não funcionante. O mesonefro funciona por pouco tempo durante o início da vida fetal e é substituído pelo metanefro, que são os rins permanentes que começam a produzir urina no final do primeiro trimestre (MOORE, K. L., 2013).

O rim não funcionante, o pronefro, que aparece no feto humano em torno da quarta semana gestacional na forma de conjunto de células tubulares, localizados na região cervical, migram em sentido caudal e se abrem na cloaca, degenerando-se e dando sequência no desenvolvimento renal. O mesonefro aparece no final da quarta semana em posição caudal ao pronefro rudimentar, funcionando como rim temporário até que o rim permanente esteja formado e funcionando (BURGHARD; LEITITIS; BRANDIS, 1988; MOORE, K. L., 2013). Quando o mesonefro degenera-se, no primeiro trimestre, seus túbulos se transformam nos ductos eferentes dos testículos.

O metanefro, rim permanente, desenvolve-se a partir do divertículo metanéfico (broto uretérico ou broto do ureter); e o mesoderma metanéfico (blastema metanéfico) por volta da quinta semana e o seu funcionamento ocorre quatro semanas após o seu desenvolvimento (MOORE, K., 2013; MOORE, K. L., 2013).

O ureter, pelve renal, cálices e túbulos coletores têm como origem o divertículo metanéfico (GRUPE, 1987). O pedículo do divertículo metanéfico transforma-se em ureter e sua porção cefálica dá origem à pelve renal. Depois de repetidas ramificações de cada túbulo coletor, formam-se os túbulos coletores (MOORE, K. L., 2013).

2.1.2 Formação do âmnio e do líquido amniótico

O líquido amniótico é um produto do córion e do cordão umbilical, com contribuição da urina fetal e do fluido traqueobrônquico. Essas transformações podem ser acompanhadas pela ultrassonografia (MUSSAP *et al.*, 1996).

A principal fonte de líquido amniótico no primeiro trimestre é a membrana amniótica, uma fina camada constituída de uma única camada de células epiteliais. A água atravessa a membrana sem qualquer mecanismo de transporte ativo (BRACE, 1995). Já durante o final do primeiro trimestre e início do segundo trimestre, à medida que a placenta e o feto se diferenciam, novas vias de produção e consumos surgem. Estes incluem movimento de fluido através do córion frondoso e pele fetal, débito urinário, mecanismos de deglutição e absorção intestinal (BRENNER; RECTOR; LEVINE, 2004).

A real contribuição da urina para o volume de líquido amniótico começa no segundo trimestre, porém, na nona semana de gestação já existe a produção de urina pelo feto. Na 20ª semana de gestação, 90% do líquido amniótico são compostos por urina. Isso explica o achado ultrassonográfico de anidrâmnio em fetos com agenesia renal por volta da 17ª semana e volume de líquido amniótico normal antes desse período, ainda no primeiro trimestre (PASTORE, 2010). Fetos com agenesia bilateral renal, displasias renais ou com obstrução baixa, como é visto nos casos de válvulas de uretra posterior, podem cursar com quadro de oligodrâmnio ou anidrâmnio. Portanto, o achado de oligodrâmnio na 20ª semana de gestação é um excelente preditor de função renal anormal (LEIBOVITCH *et al.*, 2012; PASTORE, 2010; VANDERHEYDEN *et al.*, 2003).

A produção de urina fetal é contínua durante a vida uterina, sendo excretada para a cavidade amniótica, formando, assim, a maior parte do líquido amniótico. O feto maduro deglute o fluido amniótico durante o dia; esse líquido é absorvido pelo intestino e os produtos de excreção são transferidos através da placenta para o sangue materno, a fim de serem eliminados (BRACE, 1995).

O líquido amniótico é renovado entre quatro e seis horas e sua secreção atinge quatro a oito litros por dia. A produção de urina é diretamente proporcional à idade gestacional e é estimada em 2,2 mL por hora com 22 semanas, 12 mL por hora com 32 semanas e 27 mL por hora a termo ([GILBERT; BRACE, 1989](#)).

Estudos comprovam que o mecanismo de produção do líquido amniótico sofre modificações no decorrer da gestação. No primeiro e início do segundo trimestre depende basicamente do fluxo passivo de água através das membranas e pele fetal. Dessa forma, a composição e osmolaridade do fluido assemelham-se ao soro materno e fetal. Após esse período inicial, o líquido torna-se cada vez mais hipotônico em relação ao soro materno e fetal, assemelhando-se à urina fetal ([BRACE, 1995](#); [CALLEN, 2011](#)).

O volume total de líquido amniótico aumenta com a evolução da gravidez até 38 a 40 semanas, diminuindo após esse período ([RUMACK, 2006](#)).

O desenvolvimento normal do pulmão fetal depende de volume de líquido amniótico normal. Sendo assim, casos graves de oligodrâmnio ou anidrâmnio secundários à disfunção renal, no segundo trimestre, podem resultar em hipoplasia pulmonar, condição potencialmente fatal ([MEHLER *et al.*, 2011](#)).

Como a urina fetal é o componente mais importante do líquido amniótico, o manejo e a prevenção de insuficiência renal podem ser realizados a partir de marcadores bioquímicos contidos no fluido amniótico ([MOORE, K. L., 2013](#)).

2.2 Obstrução do trato urinário

2.2.1 Conceito e classificação

As nefropatias 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. As obstruções do trato urinário fetal podem ocorrer na junção ureteropélvica (JUP), junção ureterovesical (JUV) ou no nível da uretra posterior (VUP) ([RUMACK, 2006](#)).

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 JUP, estando o bacinete dilatado e arredondado em sua parte extrassinusal. Os parâmetros e normalidade do diâmetro anteroposterior da pelve renal (DAP) variam de acordo com a idade gestacional. Embora controverso na literatura, considera-se normal o achado de DAP menor que 5 mm até 23 semanas de gestação. Entre 24 e 32 semanas consideram-se normais valores inferiores a 7 mm e após 33 semanas, menores que 10 mm. O contorno renal é perfeitamente respeitado. Malformações associadas e oligodrâmnio são infrequentes ([ASL; MALEKNEJAD, 2012](#); [LEE et al., 2006](#)).

As obstruções médias, na JUV, são menos comuns, sendo relatadas em apenas 8% das obstruções do trato urinário. Entretanto, mais recentemente foi descrita como a segunda causa mais comum de hidronefrose, ocorrendo em 23% dos casos. A obstrução distal do ureter é funcional, levando à formação de um megaureter primário, podendo a atresia ureteral, mais raramente, estar presente. A obstrução bilateral da JUV é rara, embora outras anomalias do trato urinário possam ser constatadas. Nos casos de obstrução bilateral da JUV grave, o oligodrâmnio é achado comum ([RUMACK, 2006](#)).

Nas obstruções baixas, encontra-se megabexiga, que aparece globalmente aumentada de volume e mais arredondada, 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 oligodrâmnio. A causa da megabexiga é raramente reconhecida, somente pela ultrassonografia. Às vezes, pode-se suspeitar de um obstáculo infravesical. A parede abdominal distendida e flácida pode levar à suspeita de síndrome de Prune Belly. As VUPs são a causa mais comum de obstrução baixa, com megabexiga em recém-nascidos com incidência de aproximadamente um em 5.000 a 8.000

nascidos vivos ([MAHONY; CALLEN; FILLY, 1985](#)). A megabexiga pode ser diagnosticada 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.

2.2.2 Obstrução baixa do trato urinário: válvula de uretra posterior

A VUP resulta de dobras membranosas que obstruem o lume da uretra posterior. Incidem em um para cada 5.000 a 8.000 gestações. A VUP é a principal causa de obstrução do trato urinário em neonatos do sexo masculino, além de ser a principal causa de doença renal obstrutiva em crianças ([WARSHAW *et al.*, 1980](#)).

A patogênese da VUP parece ser devido à persistência da membrana urogenital que gera obstrução. Várias disrupções na embriogênese (entre nove e 14 semanas de gestação) da uretra posterior 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 ductos de Wolff na uretra posterior ([KRISHNAN *et al.*, 2006](#)).

A grande maioria dos casos de VUP é detectada em período pré-natal por meio da ultrassonografia. Os achados ultrassonográficos mais comuns incluem a hidronefrose bilateral, megabexiga e uretra posterior dilatada, também conhecida como sinal da fechadura, em fetos do sexo masculino. A parede vesical, que raramente excede 3 mm, pode estar espessada. Em casos de obstrução grave, observa-se oligodrâmnio. O aumento da pressão secundário à obstrução pode levar à ruptura dos cálices renais, resultando em ascite urinária ou urinoma periférico. Pode haver aumento da ecogenicidade renal e cistos no córtex renal, sugerindo displasia ([MAHONY *et al.*, 1985](#)).

Pacientes sem diagnóstico antenatal costumam apresentar sintomatologia precocemente. Alguns neonatos manifestam angústia respiratória secundária à hipoplasia pulmonar. Fetos com obstrução grave cursam com oligodrâmnio, comprometendo o desenvolvimento da fase canalicular pulmonar, que demanda

volume de líquido amniótico normal. Distúrbios de crescimento, urose e urosepsis podem ocorrer. Meninos maiores podem exibir enurese, infecção do trato urinário (ITU), aumento de frequência e urgência urinárias (GHANEM *et al.*, 2004).

Doença renal crônica, refluxo vesicoureteral e disfunção vesical são comuns em pacientes com VUP (AL-GHANANEEM *et al.*, 2010; NASIR *et al.*, 2011).

Outros achados urológicos, como criptorquidia e hérnia inguinais, devem ser pesquisados em pacientes com VUP. Anomalias não urológicas, como hipoplasia traqueal, ducto arterial patente, estenose mitral, escoliose, ânus imperfurado e deformidades de membros inferiores, também podem estar associadas à VUP (JARN; HEIKKILA; LINDEN, 2008).

2.3 Desenvolvimento e comprometimento pulmonar

Harrison *et al.* (1982) demonstraram, em estudos experimentais realizados em ovelhas, que a obstrução completa e bilateral do trato urinário fetal associada a oligodrâmnio acentuado relacionava-se à hipoplasia pulmonar. O acometimento pulmonar é responsável por 93% das mortes no período neonatal (MANNING; HARRISON; RODECK, 1986).

O adequado desenvolvimento pulmonar, crescimento e maturação necessitam de volume adequado de líquido amniótico, portanto, de rins funcionantes (PETERS *et al.*, 1991).

O desenvolvimento pulmonar normalmente acontece em cinco etapas, sendo a primeira na fase embrionária e as outras quatro na fase fetal: período embrionário, pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar (PASTORE, 2010).

2.3.1 Período embriogênico

Estende-se do 26º dia após a concepção até a 7ª semana. Logo após a concepção o broto pulmonar aumenta e divide-se para formar a traqueia e os brônquios direito e esquerdo; essa estrutura dicotomiza-se em brônquios secundários. Do lado direito, o brônquio secundário superior irá suprir o lobo superior; e o brônquio secundário inferior divide-se em dois: um supre o lobo médio e o outro o lobo inferior. Do lado esquerdo, os dois brônquios secundários suprem os lobos inferior e superior do pulmão. Essa divisão é chamada de dicotomização assimétrica. Em torno de 34 dias os maiores segmentos broncopulmonares estão formados. Ao final do período embriogênico, as vias aéreas maiores estão completamente formadas, com uma fina camada de tecido epitelial derivada do endoderma. Concomitantemente ao desenvolvimento das vias aéreas, o tecido mesodérmico dá origem a células mesenquimais que formam as estruturas não epiteliais do pulmão, incluindo vasos sanguíneos e linfáticos, cartilagem, músculo liso e tecido conectivo (CREASY *et al.*, 2013; LAURIA; GONIK; ROMERO, 1995; RODECK; WHITTLE, 2009).

2.3.2 Período pseudoglandular

Ocorre entre a oitava e 16ª semanas de gestação, quando o pulmão assemelha-se a uma glândula secretora. Nesse período são formadas as principais vias de condução aéreas e define-se o número de ramos de condução aérea (CREASY *et al.*, 2013; LAURIA *et al.*, 1995; RODECK; WHITTLE, 2009).

2.3.3 Período canalicular

Compreende o período entre a 17ª e 25ª semanas. As unidades funcionais pulmonares são formadas e bronquíolos terminais acabam em saculações que dão origem aos alvéolos primitivos. Nesse período há o desenvolvimento progressivo da superfície de troca gasosa dos ácinos. Entre a 22ª e 24ª semanas aparecem os

primeiros pneumócitos do tipo I e do tipo II (CREASY et al., 2013; LAURIA et al., 1995; RODECK; WHITTLE, 2009).

2.3.4 Período sacular

Observa-se desenvolvimento progressivo e aumento dos espaços aéreos periféricos entre a 28ª e 35ª semanas. Há aumento do volume intraluminal e septos secundários se formam a partir de septos primários. Fibras elásticas são formadas por células dentro do septo, fornecendo a propriedade elástica ao tecido pulmonar. Os pneumócitos tipo I e II tornam-se distinguíveis. A separação potencial entre o ar intraluminal e o sangue dos capilares vai diminuindo, aumentando a capacidade de troca gasosa (CREASY et al., 2013; LAURIA et al., 1995; RODECK; WHITTLE, 2009).

2.3.5 Período alveolar

Compreende o período entre a 36ª e 40ª semanas. É o estágio final do desenvolvimento pulmonar. Verifica-se aumento do número de bronquíolos respiratórios e alvéolos primitivos. Ao final do período fetal os pulmões são capazes de efetuar trocas gasosas através de uma fina membrana alveolocapilar (CREASY et al., 2013; LAURIA et al., 1995).

A produção diária de líquido pulmonar fetal é de aproximadamente 400 mL por dia. Parte desse líquido é deglutida e o restante mistura-se com o líquido amniótico. Esse líquido é essencial para o desenvolvimento pulmonar normal, sendo importante para a adaptação respiratória logo após o nascimento (CREASY et al., 2013; LAURIA et al., 1995; RODECK; WHITTLE, 2009).

2.4 Marcadores da função renal fetal

2.4.1 Marcadores ultrassonográficos da função renal fetal

2.4.1.1 Avaliação do volume do líquido amniótico

Inicialmente, o volume do líquido amniótico era o único índice de desenvolvimento do rim fetal. Entretanto, estudos indicam que o volume do líquido amniótico é preditivo somente nos casos graves. O volume de líquido amniótico normal no terceiro trimestre de gestação sugere adequada função renal e a redução desse líquido no início infere grave comprometimento do desenvolvimento do trato urinário (HOLMES; HARRISON; BASKIN, 2001).

A avaliação subjetiva do líquido amniótico depende da experiência do examinador em classificá-lo como normal, aumentado ou diminuído (LOCATELLI *et al.*, 2004). Também pode ser avaliado a partir da medida isolada do maior bolsão de líquido, mensurando-se sua profundidade vertical máxima. Nesse caso, considera-se oligodrâmnio acentuado quando essa medida é menor que 1 cm (CHAMBERLAIN *et al.*, 1984).

Atualmente, a forma utilizada para avaliar o volume do líquido amniótico consiste na determinação do índice de líquido amniótico (KJAER; NILAS), que é a soma do diâmetro vertical dos bolsões nos quatro quadrantes do abdome materno. Considera-se normal quando o índice estiver entre os percentis cinco e 95 para a idade gestacional no momento da medida. É considerado oligodrâmnio quando o índice de líquido amniótico (ILA) é inferior ao percentil cinco e polidrâmnio quando o índice encontra-se acima do percentil 95 para a idade gestacional no momento do exame (RUMACK, 2006). Oligodrâmnio é sinal de mau prognóstico, sobretudo em fetos com CAKUT (OLIVEIRA, F. R. *et al.*, 2002).

A quantidade de líquido amniótico está diretamente relacionada à produção de urina pelo feto. De 25 a 38,6% dos casos de oligodrâmnio encontrados na gestação estão relacionados a doenças renais do feto. Essa diminuição do líquido amniótico é consequência da diminuição da produção urinária fetal, seja por agenesia renal

bilateral, em que o feto apresenta anidrâmnio precocemente e rins displásicos, ou devido a um processo obstrutivo (uropatias obstrutivas). A idade gestacional no momento do diagnóstico de oligodrâmnio é essencial, principalmente a partir da 17ª semana, quando o rim torna-se o principal responsável pela produção de líquido amniótico (SAITO; CABRAL; ISFER, 1996).

2.4.1.2 Avaliação do parênquima renal fetal

As alterações renais em decorrência das obstruções do trato urinário implicam danos irreversíveis da função renal fetal como consequência da pressão elevada no interior do trato urinário em desenvolvimento. A disfunção renal vai depender da extensão e da gravidade da displasia.

O parênquima renal nos rins displásicos tende a exibir aumento da ecogenicidade quando comparado a outras estruturas que o circundam, provavelmente em decorrência do tecido fibroso abundante (TRNKA *et al.*, 2012). Alguns estudos associaram esses achados ecográficos à displasia renal confirmada por histologia pós-natal. Hiperecogenicidade à ultrassonografia associou-se ao achado histológico de displasia com sensibilidade de 73% e especificidade de 80%. Porém, o aumento da ecogenicidade renal pode ser encontrado em fetos com rins normais em cerca de 20%; e em 25% dos fetos com displasia renal não foi encontrada essa alteração ao exame ultrassonográfico (MAHONY *et al.*, 1984).

É importante ressaltar que a determinação da ecogenicidade do parênquima renal pode ser influenciada por vários fatores, como a capacidade do equipamento, a subjetividade do examinador, lesões císticas que podem aumentar a transmissão sônica e, principalmente, em caso de oligodrâmnio dificultando a visibilização dos rins. Cistos corticais em fetos com uropatias obstrutivas também se correlacionam com a gravidade do comprometimento renal, inferindo significativo dano irreversível, mas não sempre letal (PEREIRA, A. K., 1999).

2.4.1.3 Avaliação da pelve renal

O uso da ultrassonografia na Obstetrícia resultou em detecção mais eficaz de hidronefrose fetal. Uma vez detectada a hidronefrose no pré-natal, o grau de dilatação é calculado pela medida do DAP no plano transversal do rim e essa medida tem correlação com a idade gestacional em questão. Embora não exista consenso na definição de hidronefrose pré-natal, estudos descrevem anormalidades renais persistentes na avaliação pós-natal quando o DAP fetal mede mais de 6 mm antes da 20ª semana de gestação, mais de 8 mm entre 20 e 30 semanas e mais de 10 mm acima de 30 semanas de gestação (SIEMENS *et al.*, 1998).

A literatura considera normal um DAP menor que 4 mm. Dilatação moderada da pelve renal, mais comumente chamada de pieloectasia, corresponde ao DAP maior ou igual a 4 mm e menor que 10 mm, que geralmente possui prognóstico favorável, podendo, entretanto, requerer intervenções pós-natais. A hidronefrose geralmente é definida pelo achado de DAP maior que 10 mm. Fetos que possuem DAP maior que 15 mm têm prognóstico mais reservado (LEE *et al.*, 2006; SIDHU; BEYENE; ROSENBLUM, 2006).

A relação existente entre os diâmetros transversos da pelve renal e do rim (DP/DR) é outro parâmetro ecográfico que pode ser utilizado na avaliação. Resultados acima de 50% sugerem hidronefrose (MORIN *et al.*, 1996).

The Society of Fetal Urology (SFU), em 1993, propõe que a gravidade da dilatação renal também pode ser classificada a partir de aspectos ecográficos, levando-se em consideração o grau de dilatação da pelve renal, o número de cálices observados, a existência e a gravidade da atrofia do parênquima renal.

De acordo com os critérios utilizados pela SFU, o grau zero 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 à hidronefrose com visibilização de quase todos os cálices, porém com parênquima renal normal; o grau IV corresponde à

hidronefrose com visibilização de quase todos os cálices e com atrofia do parênquima renal (FERNBACH; MAIZELS; CONWAY, 1993).

FIGURA 1 – Classificação da hidronefrose de acordo com *The Society of Fetal Urology* (SFU)

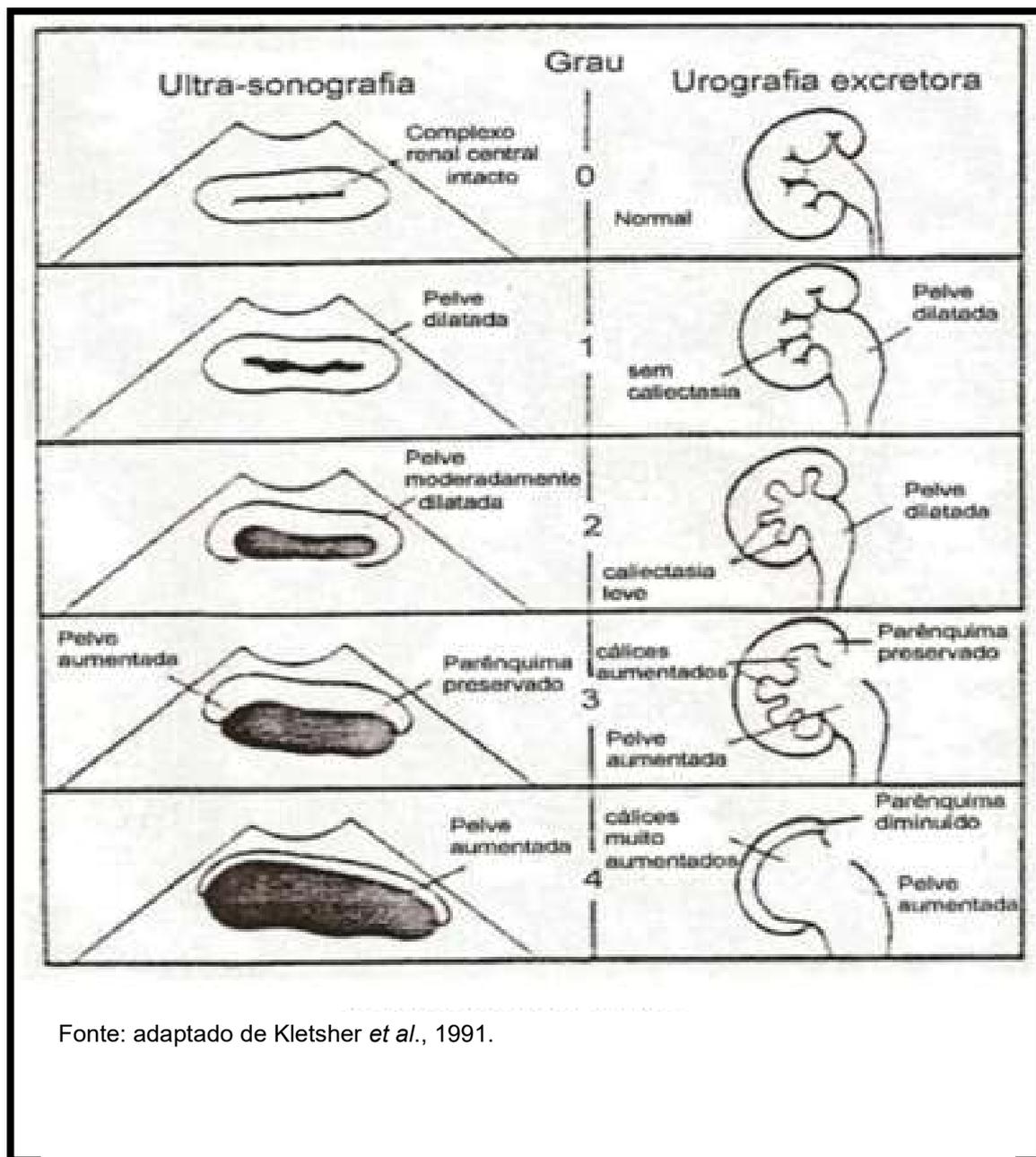
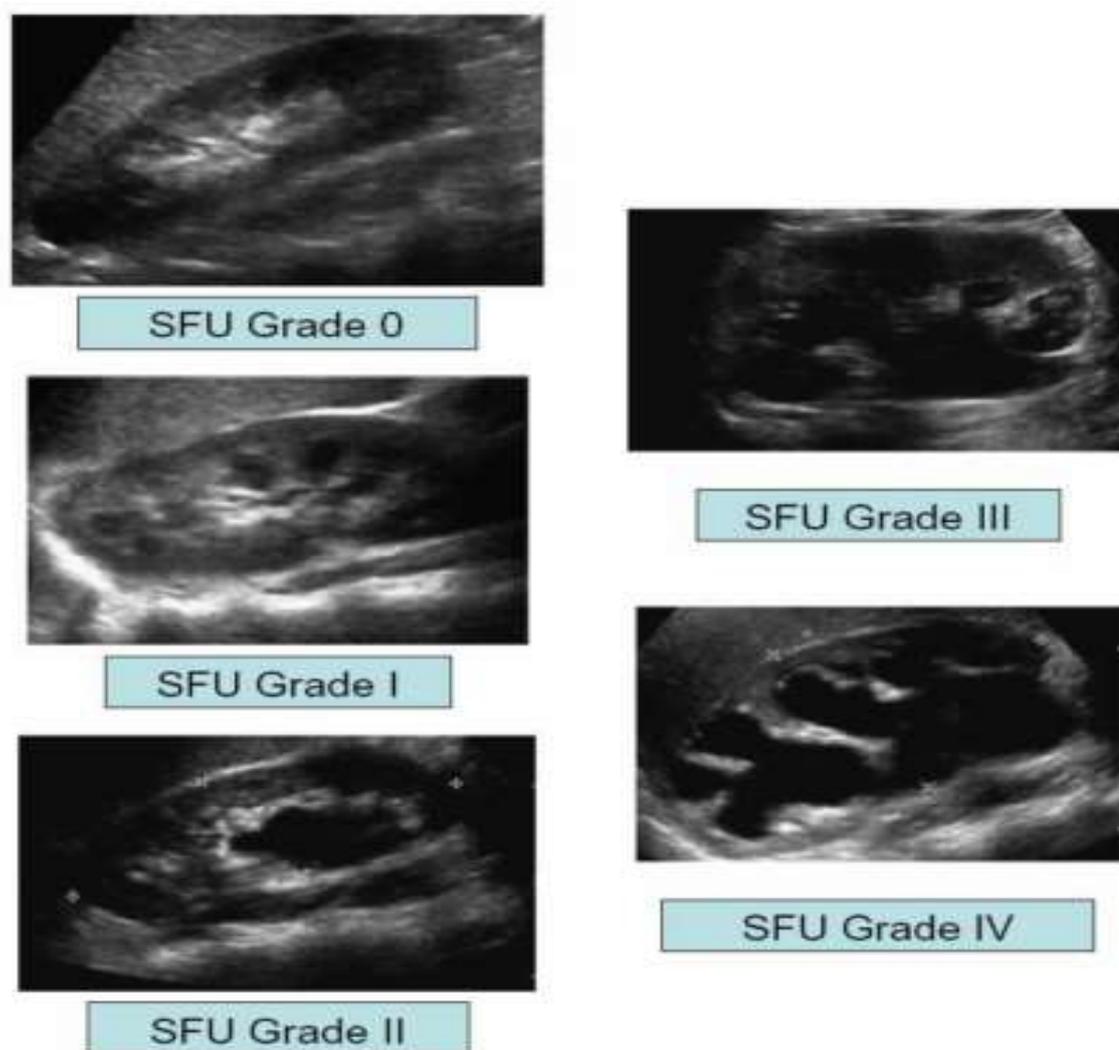


FIGURA 2 - Classificação da hidronefrose de acordo com *The Society of Fetal Urology* (SFU)



Fonte: Belarmini e Kogan (2006, p. 82).

Publicações realizadas nas últimas décadas mostram que graus mínimos de pieloectasia são achados comuns nos fetos após 24 semanas de idade gestacional e aqueles nos quais a dilatação é maior que 10 mm têm hidronefrose significativa e requerem seguimento ([ARGER et al., 1985](#); [HODDICK et al., 1985](#)).

Em 1996, pesquisadores propuseram para o diagnóstico de hidronefrose fetal o limiar de 10 mm, após 28 semanas de gestação, desde que não houvesse dilatação ureteral e/ou vesical. Em caso de dilatação menor que 10 mm no segundo trimestre, novo exame deve ser realizado no terceiro trimestre ([LANGER et al., 1996](#)).

Crêterios menos rigorosos foram utilizados por pesquisadores em 2004, sendo empregados 4 mm antes da 24^a semana de gesta o e 10 mm após esse período. Houve redu o da sensibilidade para 80% e taxa de falso-positivo de 15% (TOIVIAINEN-SALO *et al.*, 2004).

Existe consenso no que se refere a dilata es (DAP) maiores que 10-15 mm, sendo altamente preditivo de doença significativa do trato urinário (COELHO, 2007).

Em revisão realizada em 2004, os pesquisadores viram que na literatura existem aproximadamente 15 classifica es de hidronefrose fetal e há poucos estudos para avaliar a acurácia diagnóstica desses parâmetros.

QUADRO 1 - Classifica o da hidronefrose fetal em diversos estudos

Study	Definition of hydronephrosis
Arger et al. [30]	AP diameter ≥ 10 mm or PD/RD over 50%
Grignon et al. [34]	AP diameter ≥ 10 mm > 24 w.G.A.
Livera et al. [40]	AP diameter > 10 mm > 28 w.G.A.
Mandell et al. [41]	AP diameter ≥ 5 mm at 15–20 w.G.A. ≥ 8 mm 20–30 w.G.A. ≥ 10 mm > 30 w.G.A.
Corteville et al. [31]	AP diameter ≥ 4 mm < 33 w.G.A. ≥ 7 mm > 33 w.G.A.
Johnson et al. [37]	AP diameter > 10 mm (AP > 15 mm strongly predictive)
Lam et al. [29]	AP diameter > 10 mm (extrarenal pelvis in 15.6%)
Anderson et al. [42]	AP diameter ≥ 4 mm < 24 w.G.A. ≥ 6 mm at 24–30 w.G.A. ≥ 8 mm > 31 w.G.A.
Adra et al. [21]	AP diameter ≥ 8 mm > 28 w.G.A.
Barker et al. [38]	AP diameter > 5 mm
Ouzounian et al. [43]	AP diameter ≥ 5 mm
Dudley et al. [22]	AP diameter > 5 mm
James et al. [44]	AP diameter > 5 mm at 18 w.G.A. > 7 mm > 28 w.G.A.

Fonte: Toiviainen-Salo *et al.* (2004).

O QUADRO 1 mostra que o ponto de corte do DAP   variável para classificar como hidronefrose. A idade gestacional no momento do exame ultrassonográfico influencia a detec o da dilata o. Em 1997 foram publicados dados referentes a 18.766 gestantes com hidronefrose definida como DAP maior que 5 mm, sendo

detectada hidronefrose em 100 fetos (0,59%), bilateral em 46% (DUDLEY *et al.*, 1997).

Investigadores aconselham a investigação de todos os casos de DAP maior ou igual a 5 mm em qualquer idade gestacional (DUDLEY *et al.*, 1997; JAMES *et al.*, 1998).

A medida da dilatação do trato urinário é importante para a correlação entre os achados do pré-natal e os resultados encontrados após o nascimento. Em 1986 foi proposta uma classificação morfológica da hidronefrose e definiu-se o grau de ectasia renal do trato urinário que pode ser considerado fisiológico (GRIGNON *et al.*, 1986). De acordo com a morfologia, a hidronefrose foi classificada em cinco graus, de acordo com a gravidade de dilatação. A pelve renal dilatada até 1 cm foi considerada grau I; quando excedeu 1 cm, sem dilatação calicial, foi considerada grau II; dilatação de cálices, independentemente do tamanho da pelve, foi classificada como grau III; grau IV incluiu dilatação de cálices, com córtex renal bem visibilizado com mais de 2 mm de espessura; grau V correspondeu à dilatação grave de cálices, com atrofia cortical associada.

FIGURA 3 - Classificação da dilatação do trato urinário fetal após 20 semanas de gestação

		Calyceal dilation	Size of pelvis
Grade I		Physiological	1 cm
Grade II		Normal calyces	1 - 1.5 cm
Grade III		Slight dilation	> 1.5 cm
Grade IV		Moderate dilation	> 1.5 cm
Grade V		Severe dilation + atrophic cortex	> 1.5 cm

Fonte: Grignon *et al.* (1986).

2.4.1.4 Avaliação ultrassonográfica do ureter

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

2.4.1.5 Avaliação ultrassonográfica da bexiga fetal

A bexiga fetal preenchida por urina fetal é identificada entre 13 e 15 semanas de gestação. A presença de urina na bexiga implica o funcionamento de pelo menos

um dos rins. A parede 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 visibilizada, diagnósticos como agenesia renal bilateral ou extrofia vesical devem ser considerados (COHEN *et al.*, 2004).

2.4.2 Marcadores bioquímicos da função renal fetal

A evolução lenta e a degradação secundária da função renal são características das uropatias obstrutivas, o que nem sempre é previsível. Os parâmetros ultrassonográficos possuem pouca sensibilidade em prever a função renal quando usados isoladamente.

O equilíbrio hidroeletrolítico do plasma fetal é mantido pela placenta, logo, o estudo do soro fetal não contribui para a análise da função renal intrauterina. Entretanto, a concentração de eletrólitos na urina fetal correlaciona-se diretamente com a função renal (LOPES, 1997).

A função renal do feto pode ser avaliada na 15ª semana de gestação. Esforços têm sido feitos para a determinação do grau de acometimento da função renal intrauterino. A partir da análise bioquímica da urina fetal, vários eletrólitos e proteínas têm sido dosados na urina fetal com o objetivo de se determinar aquele que melhor se correlaciona com a real função renal (JOHNSON *et al.*, 1994).

As indicações para análise bioquímica da urina fetal são: uropatias obstrutivas bilaterais altas, uropatias obstrutivas baixas, uropatias associadas a oligodrâmnio e uropatias unilaterais com o rim único (LOPES, 1997).

Estudos realizados em 1988 comparando certos marcadores bioquímicos na urina fetal de pacientes com função renal preservada e com função renal comprometida revelaram aumento das concentrações de creatinina nestes últimos e diminuição das concentrações urinárias de sódio, cloro, potássio e osmolaridade nos que apresentavam boa função renal (OLIVEIRA, F. R. D., 2001)

A urina fetal é ultrafiltrado do soro fetal. Fetos com a função renal preservada produzem urina hipotônica a partir da absorção seletiva de sódio e cloro no excesso de água livre (LOPES, 1997).

Existe direta correlação entre os níveis de maturação da função renal fetal e avaliação bioquímica da urina fetal. Com o evoluir da gestação e, conseqüentemente, maturação dos sistemas de excreção e absorção do rim fetal associado ao aumento da taxa de filtração glomerular, ocorre modificação na excreção urinária de eletrólitos componentes da urina. A presença de urina fetal hipotônica sugere função glomerular e tubular normais (NICOLAIDES *et al.*, 1992).

2.4.2.1 Sódio

O sódio é o maior cátion extracelular. A concentração plasmática de sódio fetal é semelhante à materna e não se altera com o evoluir da gestação (NICOLAIDES *et al.*, 1992).

À medida que a gestação evolui existe aumento da atividade dos túbulos proximais e da taxa de filtração glomerular, elevando a capacidade de reabsorção desse soluto. Isso se deve também à capacidade dos túbulos proximais responderem à angiotensina II.

A reabsorção de sódio pelo rim fetal, no final da gestação, varia entre 85 e 95% da carga filtrada. No entanto, a urina fetal é geralmente hipotônica em relação ao plasma, indicando capacidade reabsorção muito eficiente também no tubo coletor distal (ROBILLARD *et al.*, 1988). O valor do sódio na urina fetal diminui com a evolução da gestação (BAUK *et al.*, 1996; NICOLINI *et al.*, 1992).

Fetos com dano tubular decorrente de displasia renal possuem elevada concentração de sódio urinário (NICOLAIDES *et al.*, 1992).

A concentração de sódio na urina fetal inferior a 100 mmol/L indica boa função renal. Estudo realizado em 1992 mostrou progressiva diminuição da concentração

de sódio ao longo do desenvolvimento fetal, porém em fetos com displasia renal as concentrações de sódio eram significativamente maiores (NICOLINI *et al.*, 1992).

Pesquisas feitas em 1988 ressaltaram a diminuição da concentração de sódio de 135 para 120 mEq/L do início até o fim da gestação (OLIVEIRA, F. R. D., 2001).

2.4.2.2 Cálcio

O cálcio é o metal mais abundante no corpo humano e está diretamente relacionado às funções hormonais, neoplasias, crescimento e pode ser usado para avaliar a função renal (OLIVEIRA, F. R. D., 2001).

Apesar desse eletrólito ser reabsorvido pelos túbulos renais, a concentração urinária do cálcio não se altera, normalmente, durante a gestação, pois o aumento da reabsorção tubular de cálcio é contrabalançado pelo aumento da concentração de cálcio ionizado no plasma fetal e, conseqüentemente, no ultrafiltrado glomerular. O cálcio é importante elemento para o crescimento e desenvolvimento adequado do feto. Sua capacidade máxima de reabsorção é atingida em torno da 16^a semana de gestação. O peptídeo semelhante ao hormônio da paratireoide é o provável responsável pela manutenção do metabolismo do cálcio (NICOLAIDES *et al.*, 1992).

A elevada concentração de cálcio urinário é observada em fetos com disfunção renal, decorrente de alteração de sua reabsorção tubular e da perda simultânea de proteínas e do cálcio ionizado, inferindo dano da função renal do feto (LOPES, 1997).

Fetos com a função renal preservada apresentam concentração de cálcio urinário inferior a 8 mg/dL (NICOLINI; SPELZINI, 2001).

2.4.2.3 Potássio

Estudos mostraram que as concentrações de potássio não variaram no decorrer da gestação e exibiram concentração média de 4,2 mEq/L (OLIVEIRA, F. R. D., 2001).

2.4.2.4 Cloro

A concentração plasmática do cloro tem como função regular os rins, sendo a excreção urinária influenciada pela concentração plasmática (OLIVEIRA, F. R. D., 2001).

O cloro e o bicarbonato são os principais ânions no líquido extracelular, sendo a maior parte do sódio reabsorvida juntamente com esses ânions. O sistema renal de regulação ácido-base também regula a proporção dos íons cloreto para íons bicarbonatos no líquido extracelular.

Concentração de cloro inferior a 90 mEq/mL está relacionada à boa evolução perinatal, principalmente quando associado a outros parâmetros bioquímicos e ultrassonográficos (SANTOS, 2008).

2.4.2.5 Creatinina

A creatinina é um produto da degradação da fosfocreatina (creatina fosforilada) no músculo e é geralmente produzida em uma taxa praticamente constante pelo corpo - taxa diretamente proporcional à massa muscular da pessoa: quanto mais massa muscular, mais alta a taxa (OLIVEIRA, F. R. et al., 2002).

A creatinina desempenha papel fundamental na função e maturação dos rins fetais durante toda a gravidez. Valores de creatinina no líquido amniótico que melhor representam a maturidade fetal são 1,5 a 2,0 mg/dL. Existe correlação entre a concentração de creatinina encontrada no líquido amniótico e a idade gestacional e a maturidade fetal (OLIVEIRA, F. R. et al., 2002).

A concentração de creatinina aumenta progressivamente no líquido amniótico entre a 20^a e a 32^a semana de gestação. Na primeira metade da gestação os níveis de creatinina materno e no soro fetal são semelhantes. Após a 32^a semana de gestação, a concentração de creatinina fetal alcança valores duas a quatro vezes maiores que a da mãe (LIU; GONG, 1982).

Até a 20^a semana de gestação, que corresponde à primeira metade da gestação, o líquido amniótico passa por difusão através da pele. Com o decorrer da gestação a rota de entrada de creatinina no líquido amniótico passa a ser o rim. Estudos mostram que a concentração de creatinina correlaciona-se melhor com a maturidade fetal, quando comparado com o aumento da massa muscular fetal (MUSSAP *et al.*, 1996).

2.4.2.6 Osmolaridade

A osmolaridade é a quantidade de partículas dissolvidas em um determinado solvente. Quanto maior a osmolaridade, maior a pressão osmótica do soluto sobre o solvente. Pressão osmótica é a força de atração que o soluto exerce sobre o solvente, atraindo-o a fim de equilibrar as pressões osmóticas de dois lados de uma membrana semipermeável.

A urina fetal é hipotônica desde que o feto esteja bem hidratado. A água difunde-se muito facilmente através da placenta e o hormônio antidiurético é suprimido. A osmolaridade, por sua característica, pode indicar maturação renal (BRACE, 1995).

A osmolaridade urinária fetal é um dos parâmetros utilizados para definir quais fetos com uropatias obstrutiva têm função renal preservada, permitindo, assim, procedimento invasivo, derivação vesicoamniótica, com o objetivo de preservá-la. Valores abaixo de 210 mOsm/L são considerados normais (PEREIRA, ALAMANDA KFOURY *et al.*, 2005).

2.4.2.7 β 2-microglobulina

A β 2-microglobulina é um polipeptídeo com peso molecular de 11,815 kDa, da cadeia livre do complexo antigênico da classe I do *Human Leukocyte Antigens* (HLA). É liberada para o fluido extracelular como um monômetro livre depois de ser dissociado da cadeia pesada de HLA-3. Em humanos é sintetizada e liberada na circulação principalmente por um *pool* de linfócitos (OLIVEIRA, F. R. et al., 2002).

Foi inicialmente isolada em 1968 a partir da urina de pacientes com doença de Wilson e intoxicação por cádmio (OLIVEIRA, F. R. et al., 2002).

A função da β 2-microglobulina ainda é desconhecida, mas pode controlar a expressão e biossíntese de antígenos na superfície celular. Por causa do baixo peso molecular, 95% de toda β 2-microglobulina livre é eliminada por filtração glomerular. As células dos túbulos contornados proximais captam em seguida endocitose, 99,9% da β 2-microglobulina são filtrados, sendo esta depois degradada até aminoácidos. O aumento da β 2-microglobulina na urina é evidência de disfunção tubular.

Reabsorção prejudicada é vista em fetos com displasia renal bilateral ou uropatia obstrutiva bilateral grave, resultando em níveis anormais urinários de eletrólitos, β 2-microglobulina e osmolaridade (MULLER et al., 1993).

Amostras de urina fetal com concentrações de β 2-microglobulina inferior a 6 mg/L indicam boa função renal fetal (NICOLAIDES et al., 1992).

2.4.2.8 Uromodulina

A proteína de Tamm-Horsfall (THP, também conhecida como uromodulina), descoberta em 1950 por Igor Tamm e Horsfall Frank, é uma glicoproteína de 80-90 kDa ancorada a glicosilfosfatidilinositol (GPI), produzida pelo ramo espesso ascendente da alça de Henle e codificada pelo gene UMOD (SCHMITZ, 2012). Embora as funções fisiológicas ainda permaneçam desconhecidas, progresso tem

sido feito ao longo da última década, destacando-se a importância da uromodulina (UMOD) na fisiologia de várias doenças, como a doença cística medular renal, infecções do trato urinário e nefrolitíase. Existe interesse no comportamento da UMOD na lesão renal aguda, doença renal crônica e inflamação renal. Novos dados, ao contrário da visão convencional do papel da UMOD como instigador da lesão renal, foram obtidos em estudos recentes realizados em camundongos *knockout*. Eles revelaram papel protetor na lesão renal aguda, provavelmente a partir da regulação da inflamação intersticial, retardando o processo inflamatório (EL-ACHKAR; WU, 2012).

O aumento na produção e secreção de THP coincide com a maturação celular, ou seja, com a evolução da gestação. Após a 20ª semana de gestação, a concentração de THP começou a aumentar, com elevação exponencial após a 30ª semana (ZIMMERHACKL *et al.*, 1996).

A concentração de THP no líquido amniótico tem como única fonte o rim fetal, não sofrendo influência de outros fatores, como, por exemplo, os maternos. Os níveis detectados no líquido amniótico a partir da 20ª semana até o final da gestação variaram entre 0,4 e 4,0 mg/L (ZIMMERHACKL *et al.*, 1996).

Concentrações de THP acima de 0,4 mg/L representam adequado funcionamento do sistema tubular renal (ZIMMERHACKL *et al.*, 1996).

3 OBJETIVOS

Descrever os marcadores bioquímicos e ultrassonográficos de avaliação pré-natal da função renal dos fetos portadores de uropatia obstrutiva baixa, com base na ocorrência do óbito perinatal (neonatal). Serão considerados os seguintes parâmetros:

- a) Parâmetros ultrassonográficos: aspecto ecográfico dos rins fetais (ecogenicidade renal, hidronefrose), megaureter, megabexiga e volume de líquido amniótico.
- b) Parâmetros bioquímicos da urina fetal: β 2-microglobulina, uromodulina, osmolaridade, cálcio e creatinina.

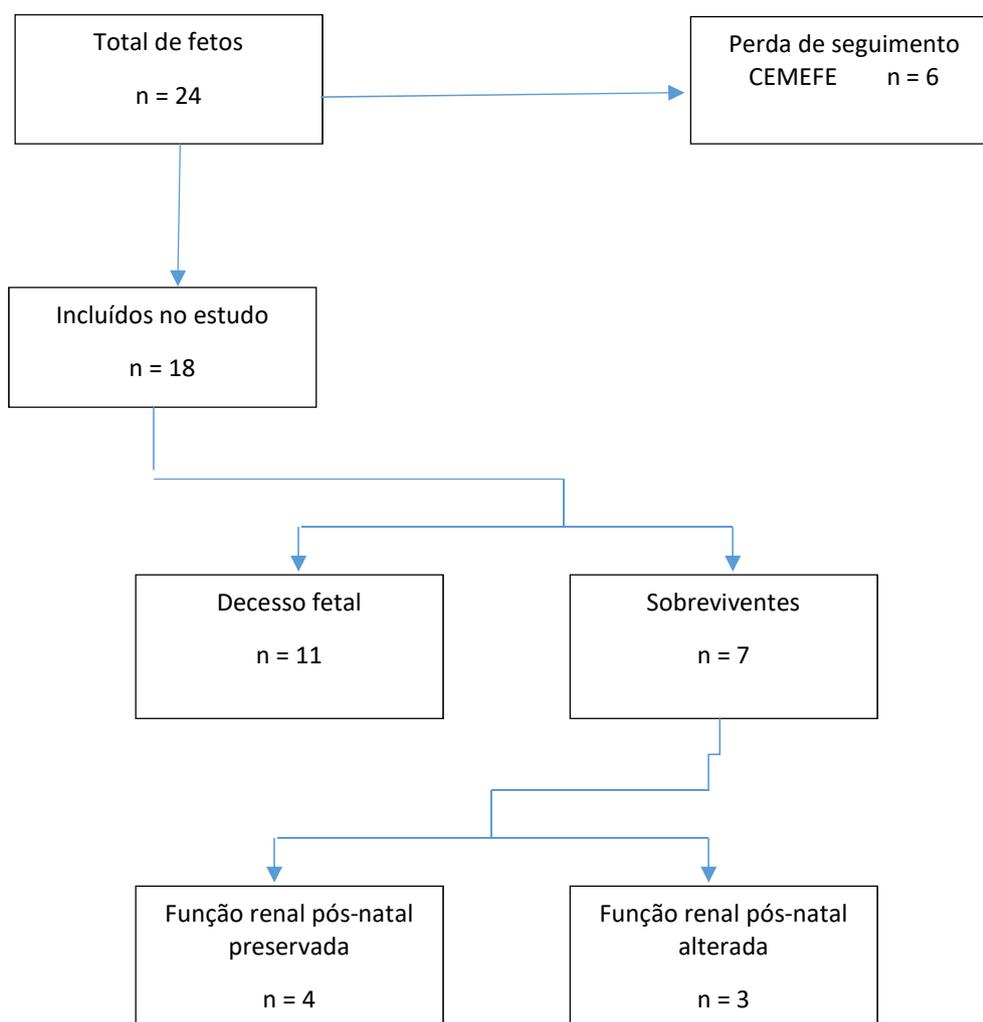
4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes

No período de janeiro de 2008 a janeiro de 2013, 24 gestantes cujos fetos tiveram o diagnóstico ultrassonográfico de uropatia obstrutiva baixa (obstrução de uretra) em ultrassonografia obstétrica foram acompanhadas no CEMEFE. As pacientes foram informadas sobre o estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). Em todos os casos foi realizada ultrassonografia obstétrica e coletada urina para análise bioquímica, de acordo com o protocolo do CEMEFE, com o objetivo de selecionar fetos para tratamento intrauterino. As pacientes foram acompanhadas até o parto.

Desse grupo de 24 gestantes, seis não continuaram no estudo, sendo o principal motivo a perda do seguimento ainda no pré-natal (FIG. 4). O tratamento intrauterino (inserção do cateter vesicoamniótico) foi contraindicado nos fetos em que a osmolaridade urinária foi superior a 210 mOsm/L. Os neonatos foram acompanhados no Setor de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas, para avaliação da função renal de acordo com o protocolo do serviço. Os que evoluíram para óbito foram analisados por meio de necropsia, com autorização da família, pelo Setor de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG. Os parâmetros ultrassonográficos e bioquímicos obtidos no pré-natal foram, então, comparados com a função renal pós-natal.

FIGURA 4 – Fluxograma de inclusão e acompanhamento do grupo estudado



4.2 Critérios de inclusão

Gestantes cujos fetos fossem portadores de uropatia obstrutiva baixa e com idade gestacional de até 32 semanas.

4.3 Critérios de exclusão

- a) Gestantes com contraindicação formal para realização de procedimentos invasivos;

- b) fetos com alterações cromossômicas;
- c) fetos polimalformados ao ultrassom.

Nenhum desses critérios determinou a exclusão de fetos no presente estudo.

4.4 Métodos estatísticos

4.4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo descritivo.

4.4.2 Análise estatística

As características antenatais (perfil ultrassonográfico e bioquímico) e o resultado neonatal dos conceptos acompanhados no estudo foram apresentados em conjunto e por grupos, de acordo com a função renal pós-natal, em termos de mediana e amplitude para as variáveis contínuas e de frequência para as variáveis categóricas. O teste não paramétrico de Mann Whitney foi utilizado para avaliar se havia diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados.

O nível de significância de 5% foi considerado na interpretação dos testes de hipóteses. Utilizou-se o programa de análise estatística *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 18 da *International Business Machines* (IBM) e MINITAB versão 15.

4.5 Metodologia

As pacientes encaminhadas, cujos fetos exibiam alterações do trato urinário e provável uropatia obstrutiva baixa à ultrassonografia obstétrica, foram matriculadas no CEMEFE para avaliação especializada, sendo submetidas à ultrassonografia seriada. Os exames foram realizados pela equipe de ultrassonografistas do

CEMEFE na Maternidade Otto Cirne do HC-UFMG, utilizando-se aparelho de ultrassom 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 o registro na base de dados o último exame feito antes do procedimento invasivo para obtenção da amostra urinária fetal para avaliação bioquímica. A técnica usada para avaliação e seguimento foi dividida em etapas, conforme descrição a seguir:

- a) Gestante em posição de decúbito dorsal, cabeceira elevada a 30°;
- b) avaliação ultrassonográfica usual do feto (estática fetal, diâmetro biparietal - DBP, Diâmetro occipitofrontal - DOF, Circunferência cefálica - CC, CA, fêmur - F, úmero - Um, ILA, localização da placenta);
- c) avaliação morfológica cautelosa, com o intuito de se excluírem malformações associadas;
- d) avaliação minuciosa da morfologia dos rins e do trato urinário fetal, pesquisando-se a existência de hidronefrose, megaureter e megabexiga. A lateralidade da lesão também era especificada. Para o estudo dos rins, foram determinados sua localização, contorno, ecogenicidade, volume, presença de cistos, seus tamanhos e sua distribuição. Definiu-se como hidronefrose DAP fetal maior ou igual a 5 mm ($DAP \geq 5$ mm). Megaureter foi definido pelo achado de dilatação tubular anecoica e irregular em topografia de ureter. Considerou-se como megabexiga a visibilização, em topografia de bexiga, de estrutura anecoica regular, com limites precisos, maior que 5 mm e/ou com espessura de parede vesical maior que 4 mm. Oligodrâmnio foi definido pelo índice de líquido amniótico (KJAER; NILAS) menor que o percentil 5 para a idade gestacional no momento do exame. Considerou como normal ILA entre os percentis 5 e 95. A técnica utilizada é descrita a seguir:
 - Corte transversal do abdome fetal logo abaixo do diafragma, visibilizando as imagens renais de cada lado da coluna fetal;
 - no plano transversal do rim fetal localiza-se a pelve renal, em seu ponto mais dilatado;
 - congelamento da imagem e medida anteroposterior da pelve, colocando o cursor nos pontos mais externos e também mais próximos da saída para o ureter proximal;

- avaliação e descrição do ureter e uretra;
- descrição da bexiga fetal no momento da medida do DAP (cheia ou vazia).

Os parâmetros ultrassonográficos avaliados e indicadores de gravidades foram:

- a) Índice de líquido amniótico (oligodrâmnio ou anidrâmnio);
- b) ecogenicidade renal (hiperecogenicidade);
- c) microcistos corticais;
- d) megabexiga fetal e/ou dilatação de ureteres;
- e) dilatação anteroposterior da pelve renal no plano transversos;
- f) dilatação dos cálices renais

Os fetos que se enquadravam nos critérios de gravidades de acordo com o protocolo do serviço de Medicina Fetal e após o consentimento informado assinado pela paciente foram submetidos à punção vesical para análise bioquímica da urina fetal, com a seguinte técnica:

- a) Paciente em decúbito dorsal, cabeceira elevada a 30°;
- b) antissepsia da parede abdominal no local da punção com povidona-iodo (PVPI);
- c) aplicação de anestésico no local da punção com xylocaína a 1%;
- d) punção vesical fetal com introdução de agulha (agulha raquidiana BD Spinal™, tamanho 20G x 60" longa – código 405211) guiada pela ultrassonografia;
- e) coleta da urina fetal para análise bioquímica;
- f) após coleta da amostra e retirada da agulha a paciente é mantida em observação.

As amostras de urina fetal obtidas foram congeladas e encaminhadas para o Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG e para o Laboratório do Hospital das Clínicas da UFMG. Os parâmetros bioquímicos analisados foram:

a) Avaliação da osmolaridade

Para análise das amostras foi utilizado osmômetro do Laboratório de Nefrologia Pediátrico HC-UFMG (OSMOMAT 030 – AUTOMATIC CRYOSCOPIC OSMOMETER), sendo o aparelho calibrado com o padrão de 300 mOsmol/Kg, do fabricante Gonatec GmbH (LOTE 7301C41). Foram considerados valores alterados acima de 210 mOsm/L.

b) β 2-microglobulina

Para verificar a existência de β 2-microglobulina na urina fetal, fez-se a análise das amostras no Laboratório de Nefrologia Pediátrico HC-UFMG, sendo utilizado o *kit* da empresa R&D SYSTEMS (*Human β 2-Microglobulin Quantikine IVD enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA*). Amostras de urina fetal com concentrações de β 2-microglobulina inferior a 6 mg/L indicam boa função renal fetal

c) Pesquisa de uromodulina

Na pesquisa de UMOD na urina fetal foi realizada a análise das amostras no Laboratório de Nefrologia Pediátrico HC-UFMG, sendo utilizado o *kit* da empresa BioVendor – *Research and Diagnostic Products (Human Uromodulin ELISA)*. Concentrações de THP acima de 0,4 mg/L representam adequado funcionamento do sistema tubular renal

d) Avaliação de cálcio

Foi utilizado o laboratório do Hospital das Clínicas de Minas Gerais HC-UFMG, conforme o protocolo do serviço. Fetos com a função renal preservada tinham concentração de cálcio urinário inferior a 8 mg/dL.

e) Avaliação de creatinina

O laboratório do Hospital das Clínicas de Minas Gerais HC-UFMG foi usado conforme o protocolo do serviço. Foram considerados normais os valores de 1,5 a 2,0 mg/dL na urina fetal.

Após o nascimento, os neonatos foram encaminhados para o berçário e acompanhados quanto à função renal de acordo com o protocolo da unidade neonatal e o Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas - UFMG. Para o estudo atual, foram considerados como função renal alterada os neonatos submetidos a diálises peritoneais.

4.6 Parecer ético

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG aprovou o estudo sob o número CAAE 0697.0.203.000-11 (ANEXO A) e as gestantes foram esclarecidas e assinaram o TCLE antes de serem avaliadas (APÊNDICE A).

5 RESULTADOS

No período em que este estudo foi desenvolvido, janeiro de 2008 a janeiro de 2013, 18 gestantes cujos fetos tiveram o diagnóstico ultrassonográfico de uropatia obstrutiva baixa (obstrução de uretra) em ultrassonografia obstétrica foram cadastradas e acompanhadas no CEMEFE e aceitaram participar do estudo assinando o TCLE. Foram coletadas amostras da urina fetal em 100% dos casos, com o objetivo de avaliar a função renal. Dos 18 casos, cinco (27,77%) foram selecionados para tratamento intrauterino a partir da inserção do cateter vesicoamniótico (TAB. 1).

A mediana da idade gestacional no diagnóstico das lesões obstrutivas foi de 21 semanas, sendo idade gestacional mínima de 16 semanas e a máxima de 28 (TAB. 1).

Durante o acompanhamento pré-natal houve decessos/óbitos de 11 casos, sendo oito (72,72%), neomortos, cuja principal causa foi a hipoplasia pulmonar. A mediana da idade gestacional dos neomortos foi de 34,5 semanas, sendo a idade gestacional mínima de 31 semanas e a idade gestacional máxima de 38. Houve um decesso fetal com 30 semanas, com osmolaridade alterada, em que não foi realizado estudo anatomopatológico por opção dos pais, não sendo possível definir a causa. Ocorreu rotura prematura pré-termo de membrana em dois casos, sendo um com 28 semanas e outro com 31, que evoluíram para óbito por hipoplasia pulmonar e complicações da prematuridade. Um feto com idade gestacional de 23 semanas, com indicação de inserção do cateter e osmolaridade urinária de 56 mOsm/L evoluiu com decesso sete dias após a punção vesical.

A TAB. 1 mostra a análise descritiva do grupo estudado. Pode-se observar que 18 (100%) casos apresentaram algum grau de hidronefrose, sendo predominante a hidronefrose moderada (nove casos), correspondendo a 50% dos casos. Houve alteração no volume de líquido amniótico em 15 casos (83,33%) e em apenas um

(5,56%) a bexiga apresentava-se normal. Foi avaliada a ecogenicidade renal fetal e 14 casos (77,78%) estavam hiperecogênicos. A osmolaridade urinária fetal estava alterada em cinco casos (27,78%). A creatinina (urina fetal) em 16 casos também estava modificada, acompanhada de modificações da UMOD em 12 casos (66,67%). Em dois pacientes (11,11%) detectou-se alteração da β 2-microglobulina. Registraram-se 11 óbitos (61,11%), evidenciando a gravidade do quadro. O total de quatro (57,14%) dos fetos sobreviventes (n=7) teve a função renal preservada.

A mediana da idade gestacional no diagnóstico das lesões obstrutivas nos sobreviventes foi de 25 semanas, sendo a mínima de 20 semanas e a máxima de 28 semanas. Nos sete casos (100%) a osmolaridade e a β 2-microglobulina estavam normais, com alteração da creatinina em seis episódios (85,71%), acompanhado de alteração da UMOD em quatro eventos (57,14%). O líquido amniótico estava alterado em cinco pacientes (71,43%), acompanhado de megabexiga em seis casos (85,71%) e em quatro (57,14%) foi inserido o cateter vesicoamniótico, conforme descrito na TAB. 2.

A TAB, 2 descreve os achados ultrassonográficos e o perfil bioquímico dos casos que evoluíram com decesso/óbito fetal. A mediana da idade gestacional no diagnóstico das lesões obstrutivas foi de 20 semanas, sendo a idade gestacional mínima de 16 semanas e a idade gestacional máxima de 28 semanas. A creatinina estava alterada em 11 casos (100%), além de alterações na concentração da UMOD em oito (72,73%) e da osmolaridade em cinco (45,45%). Em nove casos (81,82%) os rins fetais apresentavam-se hiperecogênicos, com alteração do líquido amniótico em 10 casos (90,91%). A hidronefrose esteve presente em 100% dos casos, sendo cinco (45,45%) graves, cinco (45,45%) moderadas e uma (9,09%) leve. Em 11 casos (100%) apurou-se megabexiga e em 10 (90,91%) houve dilatação dos ureteres.

A TAB. 3 descreve os achados ultrassonográficos e bioquímicos dos sobreviventes com a função renal preservada e alterada. Dos recém-nascidos (RN) com a função renal preservada, a creatinina estava alterada em três (75%) e alterada em 100% daqueles com a função renal pós-natal alterada. A osmolaridade e a concentração de β 2-microglobulina estavam normais em 100% dos RNs com a função renal pós-

natal preservada e alterada. A ecogenicidade renal fetal estava alterada em três (75%) dos RNs com a função renal pós-natal preservada e em dois (66,67%) com a função renal pós-natal alterada. O líquido amniótico apresentava-se alterado em 100% dos casos com a função renal preservada, sendo três (75%) de oligodrâmnio e um de anidrâmnio (25%). Nos RNs com a função renal pós-natal alterada (três), o líquido amniótico estava normal em dois (66,67%). Megaureter foi observado em dois casos (50%) em que a função renal pós-natal estava normal e em 100% dos casos (três) em que a função renal pós-natal estava alterada. A megabexiga estava presente em 100% dos pacientes (quatro) em que a função renal pós-natal estava preservada e em 66,67% (dois) em que a função renal pós-natal fetal apresentava-se alterada. O cateter vesicoamniótico foi inserido em três casos (75%) com a função renal pós-natal preservada e em um (33,33%) com a função renal pós-natal alterada.

Na TAB. 4 pode-se analisar cada caso e avaliar separadamente os achados ultrassonográficos e a análise bioquímica de cada feto.

Embora o perfil ultrassonográfico e a análise bioquímica da urina fetal tenham evidenciado variações importantes entre os grupos, não houve significância estatística ($p < 0,05$) entre o grupo que evoluiu com decesso e o grupo sobrevivente. Também não houve significância estatística no grupo sobrevivente com função renal pós-natal normal e alterada em relação a idade gestacional, ecogenicidade renal, volume de líquido amniótico, gravidade da hidronefrose, megabexiga ou megaureter, idade gestacional ao nascimento, valor da creatinina, uromodulina, β 2-microglobulina e osmolaridade urinária e inserção do cateter vesicoamniótico.

TABELA 1 - Análise descritiva dos casos (n = 18)

	Normal	Alterado	Mediana	Sim	Não
Creatinina (mg/dL)*	1 (5,88%)	16 (94,12%)	2,78 (0,18-19,32)	-	-
β2-microglobulina (mg/L)	16 (88,89%)	2 (11,11%)	5,5 (1,67-6,38)	-	-
Uromodulina (mg/L)	6 (33,33%)	12 (66,67%)	0,22 (0,04-2,1)	-	-
Osmolaridade (mOsm/L)	13 (72,22%)	5 (27,78%)	159 (56-274)	-	-
Cálcio (mg/dL)	17 (94,44%)	1 (5,56%)	4,03 (1,48-12,18)	-	-
IG – Pré-natal ⁴ (sem)	-	-	21 (16-28)	-	-
ID. Nascimento ⁵ (sem)	-	-	36 (23-38)	-	-
Parênquima Renal	4 (22,22%)	14 (77,78%)	-	-	-
Líquido Amniótico					
Diminuído	3 (16,67%)	8 (44,44%)	-	-	-
Ausente		7 (38,89%)			
Hidronefrose					
Leve	-	-	-	2 (11,11%)	0
Moderada				9 (50,00%)	
Grave				7 (38,39)	
Ureter	6 (33,33%)	12 (66,67%)	-	-	-
Bexiga	1 (5,56%)	17 (95,44%)	-	-	-
Cateter	-	-	-	5 (27,77%)	13 (72,22%)
Óbito	-	-	-	11 (61,11%)	7 (38,89%)
Função Renal PN ⁶	4 (57,14%)	3 (42,86%)	-	-	-

¹Desvio-padrão, ²Valor mínimo, ³Valor máximo, ⁴Idade gestacional, ⁵Idade ao nascimento e ⁶Função renal pós-natal.

*Não foi possível a análise em 1 amostra.

TABELA 2 – Características perinatais dos conceptos em relação à letalidade

Total de casos (n = 18)											
	Sobreviventes (n = 7)					Não sobreviventes (n = 11)					P
	Normal	Alterado	Mediana	Sim	Não	Normal	Alterado	Mediana	Sim	Não	
Creatinina (mg/dL)	1 (14,29%)	6 (85,71%)	2,7 (0,18-19,32)	-	-	0	11 (100%)	3,59 (0,2-5,7)	-	-	0,4817*
β ₂ -microglobulina (mg/L)	7 (100%)	0	5,130 (1,67-5,59)	-	-	9 (81,82%)	2 (18,18%)	5,520 (2,67-6,38)	-	-	0,3149*
Uromodulina (mg/L)	3 (42,86%)	4 (57,14%)	0,23 (0,091-1,22)	-	-	3 (27,27%)	8 (72,73%)	0,21 (0,04-2,1)	-	-	0,8883*
Osmolaridade (mOsm/l)	7 (100%)	0	146 (57-174)	-	-	6 (54,55)	5 (45,45%)	206 (56-274)	-	-	0,5427*
Cálcio (mg/dL)	7 (100%)	0	2,680 (1,48-5,85)	-	-	10 (90,91%)	1 (9,09%)	4,40 (2,09-12,18)	-	-	0,4260*
IG – Pré-natal ¹ (sem)	-	-	25 (20-28)	-	-	-	-	20 (16-28)	-	-	0,1223*
ID: Nascimento ² (sem)	-	-	37 (35-38)	-	-	-	-	34 (23-38)	-	-	**
Ecogenicidade Renal	2 (28,57%)	5 (71,43%)	-	-	-	2 (18,18%)	9 (81,82%)	-	-	-	**
Líquido Amniótico	2 (28,57%)	4 (57,14)	-	-	-	1 (9,09%)	4 (36,36)	-	-	-	**
Diminuído		1 (14,29%)					6 (54,55)				
Ausente											
Hidronefrose	-	-	-	-	0	-	-	-	-	0	**
Leve				1 (14,29%)					1 (9,09%)		
Moderada				4 (57,14%)					5 (45,45%)		
Grave				2 (28,57%)					5 (45,45%)		
Ureter	5 (71,43%)	2 (28,57%)	-	-	-	1 (9,09%)	10 (90,91%)	-	-	-	**
Bexiga	1 (14,29%)	6 (85,71%)	-	-	-	0	11 (100%)	-	-	-	**
Cateter	-	-	-	4 (57,14%)	3 (42,86%)	-	-	-	1 (9,09%)	10 (90,91%)	**

¹Idade gestacional no momento do cadastro no pré-natal, ²Idade gestacional ao nascimento

*Mann-Whitney Test

**Não se aplica

TABELA 3 - Características perinatais do grupo sobrevivente

Sobreviventes (n = 7)											
	Função renal pós-natal normal (n = 4)					Função renal pós-natal alterada (n = 3)					P
	Normal	Alterado	Mediana	Sim	Não	Normal	Alterado	Mediana	Sim	Não	
Creatinina (mg/dL)	1 (25%)	3 (75%)	2,3 (0,18-4,9)	-	-	0	3 (100%)	2,8 (0,48-19,32)	-	-	0,5959*
β 2-microglobulina (mg/L)	4 (100%)	0	5,130 (3,63-5,59)	-	-	3 (100%)	0	3,60 (1,67-5,52)	-	-	0,8170*
Uromodulina (mg/L)	1 (25%)	3 (75%)	0,22 (0,091-0,97)	-	-	2 (66,67%)	1 (33,33%)	0,88 (0,11-1,22)	-	-	0,5959*
Osmolaridade (mOsm/l)	4 (100%)	0	148 (145-168)	-	-	3 (100%)	0	106 (57-174)	-	-	0,5959*
Cálcio (mg/dL)	4 (100%)	0	3,50 (2,31-5,85)	-	-	3 (100%)	0	2,54 (1,48-4,15)	-	-	0,3768*
IG - Pré-natal ¹ (sem)	-	-	25,5 (21-28)	-	-	-	-	22 (20-26)	-	-	0,4795*
ID: Nascimento ² (sem)	-	-	37 (35-38)	-	-	-	-	37 (37-38)	-	-	0,7237*
Ecogenicidade Renal	1 (25%)	3 (75%)	-	-	-	1 (33,33%)	2 (66,67%)	-	-	-	**
Líquido Amniótico	0	3 (75%)	-	-	-	2 (66,67%)	1 (33,33%)	-	-	-	**
Diminuído		1 (25%)					0				
Ausente											
Hidronefrose				1 (25%)	0				0	0	**
Leve				1 (25%)					3 (100%)		
Moderada				2 (50%)					0		
Grave											
Ureter	2 (50%)	2 (50%)	-	-	-	0	3 (100%)	-	-	-	**
Bexiga	0	4 (100%)	-	-	-	1 (33,33%)	2 (66,67%)	-	-	-	**
Cateter	-	-	-	3 (75%)	1 (25%)	-	-	-	1 (33,33%)	2 (66,67)	**

¹Idade gestacional no momento do cadastro no pré-natal, ²Idade gestacional ao nascimento

*Mann-Whitney Test **Não se aplica

TABELA 4 – Achados ultrassonográficos e análise bioquímica urinária de cada concepto

Casos																		
Identificação	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17'	18
Variáveis																		
Creatinina (mg/dL)	4,19	3,59	0,33	1,96	1,07	5,67	2,82	1,22	4,93	4,19	0,18	0,48	4,48	2,11	4,48	n.d	2,70	19,32
β2-microglobulina (mg/L)	3,63	6,15	5,52	4,76	6,03	5,50	n.d	5,52	2,67	4,63	5,50	5,52	3,75	6,38	4,29	576	5,59	1,67
Uromodulina (mg/l)	0,232	0,414	1,202	0,97	0,212	0,040	1,222	0,050	0,050	2,101	0,20	0,111	0,060	0,223	0,313	0,191	0,09	0,88
Osmolaridade (mOsm/l)	150	92	257	146	252	206	57	274	71	224	145	174	56	179	136	272	168	106
Cálcio (mg/dL)	2,68	3,81	6,09	4,32	2,96	4,95	1,48	12,18	2,58	2,09	2,31	4,15	4,4	6,54	3,92	7,3	5,85	2,54
ID – gestacional (Semanas)	26	21	20	28	18	16	26	22	17	28	21	20	16	23	21	17	25	22
ID – nasc/decesso (Semanas)	37	34	38	35	30	28	37	35	37	38	37	37	23	35	31	34	38	38
Parênquima renal ¹	Hiper	Hiper	Hiper	Hiper	N	Hiper	N	N	Hiper	Hiper	Hiper	N						
Líquido amniótico ²	Oligo.	Oligo.	Anidr.	Anidr.	Anidr.	Oligo.	N.	Anidr.	N	Oligo.	Oligo.	Oligo.	Anidr.	Anidr.	Oligo.	Anidr.	Oligo.	N
Hidronefrose ³	Mod.	Mod.	Grave	Grave	Grave	Grave	Mod.	Grave	Mod.	Mod.	Leve	Mod.	Grave	Mod.	Leve	Grave	Mod.	Mod.
Bexiga ⁴	Mega	Mega	Mega	Mega	Mega	Mega	N	Mega	Mega	Mega	Mega	Mega	Mega	Mega	Mega	Mega	Mega	Mega
Inserção - cateter	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Função renal pós ⁵ natal	N	-	-	N	-	-	Alt.	-	-	-	N	Alt.	-	-	-	-	N	Alt.
Óbito	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Causa do óbito ⁶	-	HP	HP	-	*	RPM	HP / Outros	HP	HP	HP	-	-	**	HP	RPM	HP	-	***

¹ Parênquima renal: Hiper = Hiperecogênico e N = Normal ²Líquido amniótico: Oligo = Oligodrâmio, Anidr. = Anidramnio e N = Normal ³Hidronefrose: Mod = Moderada ⁴Bexiga: Mega = Megabexiga e N = Normal ⁵Função renal pós-natal: Alt. = Alterado e N= normal *causa desconhecida ** Decesso fetal uma semana após a punção vesical ***Recém-nascido faleceu em menos de 30 dias por complicações decorrente da patologia.

6 DISCUSSÃO

6.1 Da importância do estudo

As anomalias das vias excretoras urinárias constituem um grupo heterogêneo de lesões obstrutivas em diferentes níveis, graus, épocas de aparecimento e natureza de lesão. Elas compartilham, no entanto, um mecanismo fisiopatológico muitas vezes comum, o que promove obstrução que se transmite ao rim, determinando o seu comprometimento funcional. Podem estar associadas ao oligodrâmnio e à hipoplasia pulmonar, quando bilaterais e quando se verifica VUP.

A uropatia obstrutiva baixa está relacionada a prognóstico reservado se não for realizada alguma intervenção fetal. As VUPs são a causa mais comum de obstrução baixa com megabexiga em recém-nascidos com incidência de aproximadamente um em 5.000 a 8.000 nascidos vivos, sendo a principal causa de doença renal obstrutiva em crianças ([WARSHAW *et al.*, 1980](#)).

Ghanem *et al.* (2004) descreveram que fetos com obstrução grave apresentam quadro grave de insuficiência respiratória em decorrência da hipoplasia pulmonar. No estudo atual, em oito/11 casos que evoluíram para óbito a hipoplasia pulmonar esteve presente.

No decorrer dos anos, houve grande avanço tecnológico, melhores equipamentos de ultrassom com resoluções cada vez mais precisas, possibilitando maior número de diagnóstico de malformações fetais. Esses avanços não foram apenas nos equipamentos de ultrassom. Houve, sem dúvida, facilidade no acesso a informações pela internet por parte dos pacientes. O casal, diante de um diagnóstico, recorre primeiramente à internet, chega até o obstetra angustiado diante da vasta possibilidade de desfechos clínicos desfavoráveis. Cabe ao médico obstetra não somente acolher e estar ao lado, como esclarecer as dúvidas, tranquilizar nos casos de bom prognóstico, como também preparar o casal para situações clínicas alarmantes.

O presente estudo foi delineado com o intuito de contribuir para subsidiar a equipe multidisciplinar que assiste o feto, a gestante e a família de informações sobre prognóstico e possibilidades terapêuticas, a partir da análise de parâmetros ultrassonográficos durante o pré-natal e da análise bioquímica da urina fetal.

6.2 Da seleção de pacientes

As pacientes foram encaminhadas para o pré-natal do Centro de Medicina Fetal (HC/UFMG), com diagnóstico prévio de hidronefrose fetal por meio de exame ultrassonográfico. Algumas dessas gestantes eram oriundas de cidades distantes, às vezes de outros estados, o que foi um fator limitador para o adequado seguimento. A idade gestacional média no início de acompanhamento no CEMEFE foi de 21 semanas, sendo que o volume de líquido amniótico estava alterado em 15 (83,33%) dos 18 casos. Houve ausência de líquido amniótico - anidrânio - em sete dos fetos que apresentavam alteração no ILA, inferindo a gravidade do quadro, devido à alteração no período canalicular (17-25 semanas), possibilidade de desenvolvimento de hipoplasia pulmonar às vezes irreversível.

O encaminhamento tardio das pacientes foi outro fator que possivelmente contribuiu para os desfechos desfavoráveis. Em média, decorreram cinco semanas entre o diagnóstico de hidronefrose fetal (no local de origem da paciente) e o início do seguimento no pré-natal no CEMEFE na Maternidade Otto Cirne do HC-UFMG. Estudo realizado neste centro demonstrou que a derivação do trato urinário fetal apresentou resultados satisfatórios na abordagem das uropatia obstrutivas, em fetos devidamente selecionados precocemente ([LOPES, 1997](#)).

6.3 Dos resultados encontrados

Dos 18 fetos analisados, 11 evoluíram para óbito e sete sobreviveram. Este estudo analisou os pontos em destaque dos parâmetros investigados entre os dois grupos.

6.4 Dos marcadores ultrassonográficos da função renal pré-natal

Inicialmente o líquido amniótico era o único índice de desenvolvimento do rim fetal. Entretanto, estudos indicam que o volume de líquido é preditivo somente nos casos graves ([RUMACK, 2006](#)).

No presente estudo foi observada alta proporção de redução do volume de líquido amniótico (83,3%) nos dois grupos, sendo que entre os não sobreviventes verificou-se um caso/11 de volume de líquido normal. Dos 18 casos analisados, o volume de líquido amniótico estava normal em apenas em três (16,67%), sendo um entre os 11 não sobreviventes e dois entre os sete sobreviventes. Este dado indica que o volume de líquido é um importante parâmetro de prognóstico da evolução da doença fetal e deve ser considerado na definição do plano terapêutico. Estudo realizado no CEMEFE-HC mostrou oligodrômio em todos os casos com função renal alterada ([LOPES, 1997](#)).

A ecogenicidade renal fetal, outro marcador ultrassonográfico da função renal fetal, foi associada à displasia renal em alguns estudos, com sensibilidade de 73% e especificidade de 80%. A avaliação da ecogenicidade renal pode sofrer influência de fatores, tais como: capacidade do equipamento, subjetividade do examinador e principalmente oligodrômio ([PERALTA et al., 2009](#)). Em estudo realizado em 1984 por Mahony *et al.* o aumento da ecogenicidade em rins normais foi apurado em 20% e em 25% dos fetos com displasia renal não foi encontrada essa alteração

Na presente pesquisa, rins hiperecogênicos foram detectados em nove (81,82%) dos casos não sobrevivente e em cinco (71,43%) dos sobreviventes. A ecogenicidade alterada do parênquima renal comparado a estruturas vizinhas é considerado sinal de displasia renal, ou seja, lesão renal irreversível ([LOPES, 1997](#)).

O uso da ultrassonografia possibilitou melhor detecção de hidronefrose fetal, quadro que é definido pela dilatação da pelve renal fetal, calculado pela medida do DAP no plano transversal do rim. A literatura considera normal o diâmetro anteroposterior da pelve renal abaixo de 4 mm; hidronefrose leve ou pieloectasia, valores entre 5-

10 mm; moderado quando a dilatação encontra-se entre 10 e 15 mm; e grave em caso de dilatação acima de 15 mm (LEE et al., 2006; SIDHU et al., 2006).

Existe consenso no que se refere a dilatações acima de 10-15 mm, sendo altamente preditivo de doença significativa do trato urinário (COELHO, 2007).

No estudo atual, hidronefrose importante - dilatação de pelve renal acima de 10 mm - esteve presente em 16 casos (88,39%). Dos sobreviventes (n=7), hidronefrose moderada e grave foram observados em seis casos (85,71%) e em 10 (90,9%) dos que evoluíram para óbito. Dos sobreviventes com a função renal alterada, 100% (três) tinham hidronefrose grave e apenas 50% dos sobreviventes (dois) tinham função renal pós-natal normal. Esses achados são compatíveis com dados da literatura.

Megaureter é comum nos casos de obstrução baixa, principalmente nos quadros de VUP. Megabexiga com paredes espessadas é outro achado nos quadros obstrutivos (VUP). O megaureter esteve presente em 12 de 18 casos (66,67%). Importante destacar que o megaureter foi constatado em 10/11 casos dos fetos que não sobreviveram, mostrando que pode ser um importante critério de prognóstico. A megabexiga foi observada em 17 dos 18 casos (95,44%), porém sem significância em relação à mortalidade ou com a avaliação da função renal pós-natal. Os achados ultrassonográficos de megaureter e megabexiga auxiliam no diagnóstico de obstrução do trato urinário baixo (VUP) (PASTORE, 2010).

Em estudo recente, ressalta que o valor prognóstico do achado ultrassonográfico no período neonatal de megaureter bilateral esteve relacionado com aumento na chance de ocorrência de óbito fetal 14,5 vezes; 11,8 vezes na chance de ocorrência de doença renal crônica e 17,9 vezes na chance de ocorrência de doença renal crônica terminal (KRETTLI, 2013).

A presença de megabexiga no exame ultrassonográfico antenatal esteve relacionada com aumento do óbito em 15,4 vezes; de 24,7 vezes na chance de ocorrência de doença renal crônica; e de 35,8 vezes na chance de doença renal crônica terminal (KRETTLI, 2013).

6.5 Dos marcadores bioquímicos da função renal pré-natal

Embora o oligodrâmnio seja o indicador mais confiável da função renal fetal, volume adequado de líquido amniótico não garante a função renal fetal normal (RUMACK, 2006). A análise dos marcadores bioquímicos contidas no líquido amniótico pode ser utilizada para a função renal fetal. A avaliação direta da função renal fetal é, provavelmente, a abordagem precisa para a análise quantitativa da função renal fetal. A composição da urina fetal depende exclusivamente da função renal fetal. No entanto, a análise bioquímica da urina fetal é dificultada pela falta de valores de referência precisos (MULLER *et al.*, 1996).

A inserção do cateter vesicoamniótico é considerada em fetos que têm alto risco de evoluírem para o óbito ainda intraútero devido a oligodrâmnio grave ainda no segundo trimestre. A urina fetal com osmolaridade inferior a 210 mOsm/L é indicativo de boa função renal fetal. Não houve, no presente estudo, correlação entre a osmolaridade inferior a 210 mOsm/L e a função renal preservada na vida extrauterina.

Em 1981 foi documentado o primeiro caso bem-sucedido de inserção de cateter vesicoamniótico nos casos de VUP (HARRISON *et al.*, 1981). No entanto, ao longo das últimas três décadas, desde a introdução da intervenção fetal para uropatias obstrutivas, os dados sobre os resultados da cirurgia sugerem que ela está associada a alto risco de morbidade fetal e materna, sem benefícios comprovados para o resultado da função renal a curto e longo prazo. No estudo atual, não houve diferença estatística na inserção do cateter vesicoamniótico quando comparados os grupos sobreviventes e não sobreviventes com a função renal pós-natal normal. Talvez, o número reduzido de casos tenha influenciado no resultado.

A osmolaridade urinária fetal estava normal em 13 casos (72,22%), dos quais apenas cinco foram selecionados para derivação vesicoamniótica. Nos casos não selecionados para a derivação optou-se pelo acompanhamento semanal do líquido volume de líquido amniótico, uma vez que o risco de complicações referente ao procedimento superava o real benefício do procedimento cirúrgico (derivação vesicoamniótica). Dos casos selecionados para a derivação vesicoamniótica, o

cateter foi inserido em três (75%) do total de quatro RNs com a função renal preservada e em apenas um (33,33%) do total de três com a função pós-natal alterada. Pode-se dizer que a terapia intrauterina permitiu 57% de chances de sobrevivência, aumento significativo se considerar que esses fetos teriam 100% de possibilidade de evoluir para o óbito. Em outro estudo realizado nesse centro foram encontrados 40% de sobrevivência com a inserção do cateter, com boa função renal e pulmonar. Estes dados mostram que é preciso evoluir nos critérios de seleção dos fetos para tratamento intrauterino. Não houve relato documentado de complicações referentes ao procedimento cirúrgico (LOPES, 1997).

A creatinina, produto da degradação da fosfocreatina no músculo, é produzida em taxa constante pelo corpo. Desempenha papel fundamental na função e maturação dos rins fetais durante a gestação. Em 2002, Oliveira, Barros e Magalhães notaram correlação entre a concentração de creatinina encontrada no líquido amniótico e a maturidade fetal. Em 16 casos, representando 88,88% da amostra, a creatinina estava alterada. Dos RNs com a função renal pós-natal normal, três (75%) tinham alteração de creatinina no líquido amniótico. A correlação entre idade gestacional e a concentração de creatinina no líquido amniótico não foi comprovada no presente estudo, provavelmente pelo reduzido número da amostra e pela gravidade das lesões, ou seja, a fisiologia renal estava alterada. A persistência de creatinina elevada mesmo após o alívio de sua obstrução após o uso de do cateter vesicoamniótico possui alto risco de desenvolvimento de doença renal em estágio terminal (DEFOOR *et al.*, 2008).

O cálcio é importante elemento para o crescimento e desenvolvimento adequado do feto. Sua capacidade máxima de reabsorção está em torno da 16ª semana de gestação. Lopes, em seu estudo em 1992, demonstrou que a elevada concentração de cálcio urinário é observada em fetos com disfunção renal, decorrente de alteração de sua reabsorção tubular e da perda simultânea de proteínas e do cálcio ionizado. No presente estudo, o cálcio urinário, avaliado ainda na vida fetal, estava alterado em apenas um caso com a função renal alterada na vida extrauterina. Não houve significância estatística entre os grupos.

A β 2-microglobulina foi isolada em 1968 a partir da urina de pacientes com a doença de Wilson e intoxicação por cádmio. Sua função ainda é desconhecida. Estudos indicam que a elevada concentração de β 2-microglobulina está relacionada à disfunção renal. Não se encontrou aqui correlação entre o nível de β 2-microglobulina e a gravidade do quadro. Em apenas dois casos (18,18%) a β 2-microglobulina estava alterada.

Uma possível explicação para os valores normais de β 2-microglobulina, osmolaridade e cálcio na urina dos fetos analisados seria o fato de a amostra da urina no momento da punção refletir a função renal antiga.

Embora as funções da uromodulina ainda permaneçam desconhecidas, estudos recentes têm demonstrado a importância da UMOD na fisiologia da displasia renal, ITU e nefrolitíase. Em 2012, El-Achakar mostrou a importância da UMOD na lesão renal aguda, sendo a sua elevação relacionada a um efeito protetor na lesão renal a partir da regulação da resposta inflamatória intersticial, retardando, assim, o processo inflamatório. Dos 18 fetos analisados, a UMOD estava elevada em 12, correspondendo a 66,6% do total de amostra, sendo que estava normal em 100% dos RNs, ou seja, dos sobreviventes, e elevada em 81,82% dos fetos que evoluíram com decesso, refletindo melhor resposta inflamatória nos casos mais graves. A análise estatística dos grupos não demonstrou significância, provavelmente pelo número reduzido de casos.

7 CONCLUSÕES E SUGESTÕES

7.1 Conclusões

- a) Dos marcadores ultrassonográficos, o volume de líquido amniótico reflete a gravidade do quadro, inferindo-se importante disfunção renal.
- b) A β 2-microglobulina e a osmolaridade são importantes marcadores de função renal, especialmente quando normais, como marcadores importantes de função renal preservada.
- c) Nenhum parâmetro (ecográfico ou bioquímico) pode ser considerado ideal de forma isolada como marcador de prognóstico da função renal.

7.2 Sugestões

Nenhum dos parâmetros analisados mostrou-se capaz de prever a função renal pós-natal e a mortalidade dos fetos acometidos pela obstrução do trato urinário baixo. Vários fatores contribuíram para este resultado:

- a) As pacientes são encaminhadas tardiamente para o Centro de Medicina Fetal (CEMEFE/UFMG), com fetos comprometidos e provavelmente com quadro de hipoplasia pulmonar já instalado e irreversível.
- b) O número reduzido de pacientes pode ter contribuído para o resultado.
- c) O longo período de armazenamento da amostra (urina fetal) pode ter prejudicado a qualidade de sua análise.

Outros estudos com metodologia diferente e casuística maior devem ser realizados com o mesmo propósito deste.

REFERÊNCIAS

AL-GHANANEEM, A. M. et al. Formulation-based approach to support early drug discovery and development efforts: a case study with enteric microencapsulation dosage form development for a triarylmethane derivative TRAM-34; a novel potential immunosuppressant. **Drug Dev Ind Pharm**, v. 36, n. 5, p. 563-9, May 2010.

ARGER, P. H. et al. Routine fetal genitourinary tract screening. **Radiology**, v. 156, n. 2, p. 485-9, Aug 1985.

ASL, A. S.; MALEKNEJAD, S. Clinical outcome and follow-up of prenatal hydronephrosis. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 23, n. 3, p. 526-31, May 2012.

BAUK, F. A. et al. [A comparative study of the sodium, potassium, urea, creatinine, and uric acid concentrations in the human amniotic fluid between weeks 15-20 and 38-42]. **Rev Assoc Med Bras**, v. 42, n. 1, p. 7-10, Jan-Mar 1996.

BRACE, R. A. Progress toward understanding the regulation of amniotic fluid volume: water and solute fluxes in and through the fetal membranes. **Placenta**, v. 16, n. 1, p. 1-18, Jan 1995.

BRENNER, B. M.; RECTOR, F. C.; LEVINE, S. A. **Brenner & Rector's the kidney**. Saunders, 2004.

BURGHARD, R.; LEITITIS, J. U.; BRANDIS, M. Studies on fetal renal function. Comparison of microproteins in amniotic fluid and fetal urine. **Contrib Nephrol**, v. 67, p. 193-9, 1988.

CALLEN, P. W. **Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology**. Elsevier Health Sciences, 2011. ISBN 9781455726745.

CANNING, D. A. Fetal cystoscopy in the management of fetal obstructive uropathy: experience in a single European centre. **J Urol**, v. 173, n. 1, p. 238, Jan 2005.

CHAMBERLAIN, P. F. et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. **Am J Obstet Gynecol**, v. 150, n. 3, p. 245-9, Oct 1 1984.

COELHO, G. D. M. **CURSO CLÍNICO DA HIDRONEFROSE FETAL ISOLADA: ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO**. 2007. (MESTRADO). DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE.

COHEN, H. L. et al. Congenital abnormalities of the genitourinary system. **Semin Roentgenol**, v. 39, n. 2, p. 282-303, Apr 2004.

CORTEVILLE, J. E.; GRAY, D. L.; CRANE, J. P. Congenital hydronephrosis: correlation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome. **Am J Obstet Gynecol**, v. 165, n. 2, p. 384-8, Aug 1991.

CREASY, R. K. et al. **Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice: Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features**. Elsevier Health Sciences, 2013. ISBN 9780323186650.

DANIEL, S. S. et al. Amniotic fluid composition in the fetal lamb with intrauterine growth restriction. **Am J Obstet Gynecol**, v. 180, n. 3 Pt 1, p. 703-10, Mar 1999.

DEFOOR, W. et al. Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valves. **J Urol**, v. 180, n. 4 Suppl, p. 1705-8; discussion 1708, Oct 2008.

DICKE, J. M. et al. The type and frequency of fetal renal disorders and management of renal pelvis dilatation. **J Ultrasound Med**, v. 25, n. 8, p. 973-7, Aug 2006.

DUDLEY, J. A. et al. Clinical relevance and implications of antenatal hydronephrosis. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v. 76, n. 1, p. F31-4, Jan 1997.

DUVAL, J. M. et al. Ultrasonographic anatomy and physiology of the fetal kidney. **Anat Clin**, v. 7, n. 2, p. 107-23, 1985.

EL-ACHKAR, T. M.; WU, X. R. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? **Am J Kidney Dis**, v. 59, n. 3, p. 452-61, Mar 2012.

EXAMINATIONS, A. P. G. F. T. P. O. O. U. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. **J Ultrasound Med**, v. 29, n. 1, p. 157-66, Jan 2010.

FERNBACH, S. K.; MAIZELS, M.; CONWAY, J. J. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. **Pediatr Radiol**, v. 23, n. 6, p. 478-80, 1993.

GABBE, S. G. Routine versus indicated Scan. In: (Ed.). **Diagnostic Ultrasound Applied to Obstetrics and Gynecology**. Philadelphia: J. B. Lippincott: R. E. Sabbagha, 1994. p.67-8.

GAUDERER, M. W.; JASSANI, M. N.; IZANT, R. J., JR. Ultrasonographic antenatal diagnosis: will it change the spectrum of neonatal surgery? **J Pediatr Surg**, v. 19, n. 4, p. 404-7, Aug 1984.

GHANEM, M. A. et al. Long-term bladder dysfunction and renal function in boys with posterior urethral valves based on urodynamic findings. **J Urol**, v. 171, n. 6 Pt 1, p. 2409-12, Jun 2004.

GILBERT, W. M.; BRACE, R. A. The missing link in amniotic fluid volume regulation: intramembranous absorption. **Obstet Gynecol**, v. 74, n. 5, p. 748-54, Nov 1989.

GONCALVES, L. F.; JEANTY, P.; PIPER, J. M. The accuracy of prenatal ultrasonography in detecting congenital anomalies. **Am J Obstet Gynecol**, v. 171, n. 6, p. 1606-12, Dec 1994.

GRIGNON, A. et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. **Radiology**, v. 160, n. 3, p. 645-7, Sep 1986.

GRUPE, W. E. The dilemma of intrauterine diagnosis of congenital renal disease. **Pediatr Clin North Am**, v. 34, n. 3, p. 629-38, Jun 1987.

HARRISON, M. R. et al. Management of the fetus with a urinary tract malformation. **Jama**, v. 246, n. 6, p. 635-9, Aug 7 1981.

HODDICK, W. K. et al. Minimal fetal renal pyelectasis. **J Ultrasound Med**, v. 4, n. 2, p. 85-9, Feb 1985.

HOLMES, N.; HARRISON, M. R.; BASKIN, L. S. Fetal surgery for posterior urethral valves: long-term postnatal outcomes. **Pediatrics**, v. 108, n. 1, p. E7, Jul 2001.

JAMES, C. A. et al. Antenatally detected urinary tract abnormalities: changing incidence and management. **Eur J Pediatr**, v. 157, n. 6, p. 508-11, Jun 1998.

JARN, M.; HEIKKILA, M.; LINDEN, M. Bioinspired synthesis of superhydrophobic coatings. **Langmuir**, v. 24, n. 19, p. 10625-8, Oct 7 2008.

JOHNSON, M. P. et al. In utero surgical treatment of fetal obstructive uropathy: a new comprehensive approach to identify appropriate candidates for vesicoamniotic shunt therapy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 170, n. 6, p. 1770-6; discussion 1776-9, Jun 1994.

KJAER, M. M.; NILAS, L. Pregnancy after bariatric surgery--a review of benefits and risks. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 92, n. 3, p. 264-71, Mar 2013.

KRETTLI, W. S. D. C. **Estudo longitudinal da associação entre achados ultrassonográficos antenatais do sistema nefrourinário com a ocorrência de desfechos clínicos nos períodos pos-natal, infância e adolescência, em pacientes com anomalias congênitas do rim e do trato urinário.** 2013. 93 (Doutorado). Ginecologia e Obstetrícia Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte.

KRISHNAN, A. et al. The anatomy and embryology of posterior urethral valves. **J Urol**, v. 175, n. 4, p. 1214-20, Apr 2006.

LANGER, B. et al. Antenatal diagnosis of upper urinary tract dilation by ultrasonography. **Fetal Diagn Ther**, v. 11, n. 3, p. 191-8, May-Jun 1996.

LAURIA, M. R.; GONIK, B.; ROMERO, R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. **Obstet Gynecol**, v. 86, n. 3, p. 466-75, Sep 1995.

LEE, R. S. et al. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. **Pediatrics**, v. 118, n. 2, p. 586-93, Aug 2006.

LEIBOVITCH, L. et al. Short-term outcome among term singleton infants with intrapartum oligohydramnios. **Acta Paediatr**, v. 101, n. 7, p. 727-30, Jul 2012.

LIU, Y.; GONG, G. L. Clinical observation of amniotic fluid creatinine as an index of fetal maturity. **Chin Med J (Engl)**, v. 95, n. 9, p. 697-702, Sep 1982.

LOCATELLI, A. et al. Serial assessment of amniotic fluid index in uncomplicated term pregnancies: prognostic value of amniotic fluid reduction. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 15, n. 4, p. 233-6, Apr 2004.

LOPES, A. P. B. M. **Tratamento das Uropatias Obstrutivas Fetais Utilizando Cateter Desenvolvido no Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG.** 1997. 119 Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

MACEDO, M. L. S. D. et al. Resultado perinatal de fetos com malformações do trato urinário. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 25, p. 725-730, 2003.

MAHONY, B. S.; CALLEN, P. W.; FILLY, R. A. Fetal urethral obstruction: US evaluation. **Radiology**, v. 157, n. 1, p. 221-4, Oct 1985.

MAHONY, B. S. et al. Fetal renal dysplasia: sonographic evaluation. **Radiology**, v. 152, n. 1, p. 143-6, Jul 1984.

MANNING, F. A.; HARRISON, M. R.; RODECK, C. Catheter shunts for fetal hydronephrosis and hydrocephalus. Report of the International Fetal Surgery Registry. **N Engl J Med**, v. 315, n. 5, p. 336-40, Jul 31 1986.

MEHLER, K. et al. Respiratory and general outcome in neonates with renal oligohydramnios--a single-centre experience. **Nephrol Dial Transplant**, v. 26, n. 11, p. 3514-22, Nov 2011.

MOORE, K. **Embriologia Clínica**. Elsevier Health Sciences Brazil, 2013. ISBN 9788535268140.

MOORE, K. L. **The Developing Human: Clinically Oriented Embryology**. Elsevier/Saunders, 2013. ISBN 9781437720020.

MORIN, L. et al. Minimal hydronephrosis in the fetus: clinical significance and implications for management. **J Urol**, v. 155, n. 6, p. 2047-9, Jun 1996.

MOURIQUAND, P. D.; TROISFONTAINES, E.; WILCOX, D. T. Antenatal and perinatal uro-nephrology: current questions and dilemmas. **Pediatr Nephrol**, v. 13, n. 9, p. 938-44, Nov 1999.

MULLER, F. et al. Development of human renal function: reference intervals for 10 biochemical markers in fetal urine. **Clin Chem**, v. 42, n. 11, p. 1855-60, Nov 1996.

MULLER, F. et al. Fetal urinary biochemistry predicts postnatal renal function in children with bilateral obstructive uropathies. **Obstet Gynecol**, v. 82, n. 5, p. 813-20, Nov 1993.

MUSSAP, M. et al. Low molecular mass proteins and urinary enzymes in amniotic fluid of healthy pregnant women at progressive stages of gestation. **Clin Biochem**, v. 29, n. 1, p. 51-6, Feb 1996.

NASIR, A. A. et al. Posterior urethral valve. **World J Pediatr**, v. 7, n. 3, p. 205-16, Aug 2011.

NICOLAIDES, K. H. et al. Fetal urine biochemistry in the assessment of obstructive uropathy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 166, n. 3, p. 932-7, Mar 1992.

NICOLINI, U. et al. Fetal urine biochemistry: an index of renal maturation and dysfunction. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 99, n. 1, p. 46-50, Jan 1992.

NICOLINI, U.; SPELZINI, F. Invasive assessment of fetal renal abnormalities: urinalysis, fetal blood sampling and biopsy. **Prenat Diagn**, v. 21, n. 11, p. 964-9, Nov 2001.

OLIVEIRA, F. R.; BARROS, E. G.; MAGALHAES, J. A. Biochemical profile of amniotic fluid for the assessment of fetal and renal development. **Braz J Med Biol Res**, v. 35, n. 2, p. 215-22, Feb 2002.

OLIVEIRA, F. R. D. **Líquido amniótico: Perfil Bioquímico do desenvolvimento Renal Fetal**. 2001. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul.

OPINION, A. C. ACOG Committee Opinion. Number 297, August 2004. Nonmedical use of obstetric ultrasonography. **Obstet Gynecol**, v. 104, n. 2, p. 423-4, Aug 2004.

PASTORE, A. R. **Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia**. 2. Rio de Janeiro: Giovanni Guido Cerri, 2010. 1390 ISBN 978-85-372-0322-4.

PERALTA, C. F. et al. [Fetal bilateral obstructive uropathies: ultrasound findings during pregnancy and postnatal outcomes]. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 11, p. 540-6, Nov 2009.

PEREIRA, A. K. **Uropatias fetais: avaliação dos critérios de diagnóstico morfológico e funcional**. 1999. Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte.

PEREIRA, A. K. et al. Derivação vésico-amniótica no tratamento intra-uterino das uropatias obstrutivas: revisão e análise crítica da experiência de um Centro de Medicina Fetal. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 27, 2005.

PETERS, C. A. et al. The role of the kidney in lung growth and maturation in the setting of obstructive uropathy and oligohydramnios. **J Urol**, v. 146, n. 2 (Pt 2), p. 597-600, Aug 1991.

PITKIN, R. M.; ZWIREK, S. J. Amniotic fluid creatinine. **Am J Obstet Gynecol**, v. 98, n. 8, p. 1135-9, Aug 15 1967.

ROBILLARD, J. E. et al. Renal hemodynamics and functional adjustments to postnatal life. **Semin Perinatol**, v. 12, n. 2, p. 143-50, Apr 1988.

RODECK, C. H.; WHITTLE, M. J. **Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice**. Churchill Livingstone, 2009. ISBN 9780443104084.

RUMACK, C. M. **Tratado de Ultra-sonografia Diagnostica, 2v.** ELSEVIER (MEDICINA), 2006. ISBN 9788535217117.

SAITO, M.; CABRAL, A. C.; ISFER, E. V. Sistema Urogenital. In: (Ed.). **Diagnóstico pré-natal e Contuda.** 1. São Paulo: Revinter, 1996. p.166 218.

SANTOS, L. C. **MEDICINA FETAL.** Rio de Janeiro: MEDBOOK, 2008. 568 ISBN 9788599977194.

SCHMITZ, P. G. **Rins.** McGraw Hill Brasil, 2012. ISBN 9788580551426.

SIDHU, G.; BEYENE, J.; ROSENBLUM, N. D. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a systematic review and meta-analysis. **Pediatr Nephrol**, v. 21, n. 2, p. 218-24, Feb 2006.

SIEMENS, D. R. et al. Antenatal hydronephrosis: thresholds of renal pelvic diameter to predict insignificant postnatal pelviectasis. **Tech Urol**, v. 4, n. 4, p. 198-201, Dec 1998.

TOIVIAINEN-SALO, S. et al. Fetal hydronephrosis: is there hope for consensus? **Pediatr Radiol**, v. 34, n. 7, p. 519-29, Jul 2004.

TRNKA, P. et al. Congenital urinary tract obstruction: defining markers of developmental kidney injury. **Pediatr Res**, v. 72, n. 5, p. 446-54, Nov 2012.

VANDERHEYDEN, T.; KUMAR, S.; FISK, N. M. Fetal renal impairment. **Semin Neonatol**, v. 8, n. 4, p. 279-89, Aug 2003.

WARSHAW, B. L. et al. Renal transplantation in children with obstructive uropathy. **J Urol**, v. 123, n. 5, p. 737-41, May 1980.

ZIMMERHACKL, L. B. et al. Tamm-Horsfall protein as a marker of tubular maturation. **Pediatr Nephrol**, v. 10, n. 4, p. 448-52, Aug 1996.

ANEXO E APÊNDICE

ANEXO A – PARECER ÉTICO



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

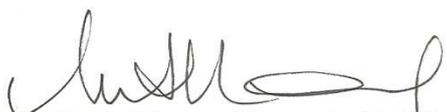
Projeto: CAAE – 0697.0.203.000-11

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.



Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezado(a) paciente,

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa intitulada “Comparação entre parâmetros bioquímicos e ultrassonográficos de avaliação pré-natal de função renal em fetos portadores de uropatias obstrutivas”.

Você está em acompanhamento no Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas/ UFMG porque o seu recém-nascido apresenta um problema no sistema urinário identificado ao ultrassom. Faz parte do acompanhamento colher uma amostra da urina dele para avaliar se o rim está funcionando. Essa coleta é feita através de uma punção pelo seu abdômen guiado pelo ultrassom. Esse procedimento, embora necessário para o seguimento do(a) seu(sua) filho(a), envolve riscos de 1% para você e para ele, sendo as complicações principais a rotura de membranas, infecção, trabalho de parto prematuro.

A participação na pesquisa é voluntária. Você pode se recusar de participar do estudo ou mesmo retirar o seu consentimento a qualquer momento sem que isso altere o seu tratamento ou de seu(sua) filho(a) no Hospital das Clínicas. Se você concordar em participar do estudo isso não implicará qualquer vantagem pessoal ou financeira para você ou seu(sua) filho(a).

Garantimos que a sua identidade ou do(a) seu(sua) filho(a) não será revelado no estudo, nem mesmo na divulgação dos resultados. Os resultados serão utilizados para conhecimentos médicos a respeito da doença do seu recém-nascido.

Independentemente de estar no estudo, você poderá recorrer ao pronto-atendimento da maternidade no caso de qualquer anormalidade.

Eu, _____, entendi tudo que foi explicado e concordo em participar no estudo “Comparação entre parâmetros bioquímicos e ultrassonográficos de avaliação pré-natal de função renal em fetos portadores de uropatias obstrutivas”. Eu assinei e recebi cópia desta autorização
Ass: _____

Pesquisadores:

Fernando Macedo Bastos – Telefone: (31) 8880.6778

Alamanda Kfoury Pereira - Telefone (31) 8855.1906

Eura Martins Lage – Telefone (31) 8875.6036

Centro de Medicina Fetal – HC - UFMG – 3409 .9422

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG) (31) 3409.4592
Av. Antônio Carlos, 6.627 Unidade Administrativa II, 2º andar – *Campus* Pampulha.
Belo Horizonte – MG – CEP 31270-901.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER



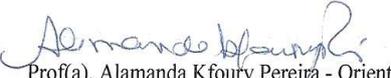
FOLHA DE APROVAÇÃO

COMPARAÇÃO ENTRE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E
ULTRASSONOGRÁFICOS DE AVALIAÇÃO PRÉ-NATAL DE FUNÇÃO RENAL
EM FETOS PORTADORES DE UROPATIAS OBSTRUTIVAS

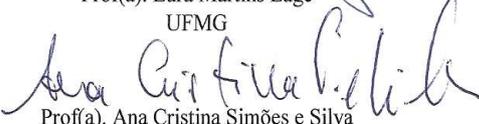
FERNANDO MACEDO BASTOS

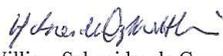
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PERINATOLOGIA.

Aprovada em 29 de agosto de 2014, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Alamanda Kfoury Pereira - Orientador
UFMG


Prof(a). Eura Martins Lage
UFMG


Prof(a). Ana Cristina Simões e Silva
UFMG


Prof. William Schneider da Cruz Trettli
UFMG

Belo Horizonte, 29 de agosto de 2014.