Lisandra Stein Bernardes

**Análise da vascularização renal ao *Power Doppler*
tridimensional em fetos com dilatação de vias urinárias :
correlação com prognóstico renal pós-natal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de: Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Dr. Rodrigo Ruano

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bernardes, Lisandra Stein

Análise da vascularização renal ao *Power Doppler* tridimensional em fetos com dilatação de vias urinárias : correlação com prognóstico renal pós-natal / Lisandra Stein Bernardes. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Rodrigo Ruano.

Descritores: 1.Ultrassonografia 2.Insuficiência renal 3.Hidronefrose 4.Feto

USP/FM/DBD-501/10

Aos pais dos bebês aqui avaliados, por seu tempo e paciência.

Apesar da angústia do momento, optaram pela esperança
de ajudar aqueles que viverão o mesmo futuramente.

Ao meu filho, que me ensinou o amor sublime:
sua existência tinge de cores este trabalho.

Aos meus avós, exemplos de uma vida plenamente vivida...

Aos meus pais, pelo amor, carinho e dedicação...

Aos meus irmãos, grandes companheiros...

Ao meu marido, meu amor, companheiro eterno em todos os passos da vida:

Este trabalho não seria possível sem seu apoio.

Agradecimentos:

As pessoas aqui listadas foram direta ou indiretamente responsáveis por este trabalho. Ele não teria acontecido sem vocês: meu sincero MUITO OBRIGADA!

Agradecimentos

À amiga Berenice, que esteve ao meu lado no aprendizado, na derrota e na conquista. As discussões acaloradas e inteligentes tornaram o trabalho mais rico a cada dia.

Às amigas Lucienne, Mariana e Lia, que sempre mantiveram-se presentes apesar da distância física.

Aos amigos Andréia David Sapienza, Felipe Fitipaldi e Renata Lopes Ribeiro, por serem exemplos de competência.

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Marcelo Zugaib, por acreditar no trabalho e permitir que ele aconteça.

Ao Dr. Rodrigo Ruano, pela preciosa orientação.

Agradecimentos

À Professora Dra. Alexandra Benachi, por todo o ensino, apoio, orientação e paciência nesses anos de aprendizado. Cada dia de convivência torna maior minha admiração.

À Dra. Rossana PV Francisco, pelo apoio, sabedoria e dedicação, não só agora mas desde os anos de residência. Seu apoio e orientação foram fundamentais ao meu crescimento.

Ao Professor Dr. Ives Dumez, que me acolheu com tanto carinho, por toda a ajuda e oportunidades.

Ao Professor Dr. Victor Bunduki, por me guiar, desde os primeiros passos, e por permitir e incentivar esta grande oportunidade de formação acadêmica e pessoal.

Ao Dr. Julien Saada e à Dra. Sophie Delahaye, pelo ensino, pela paciência e pelo exemplo. Meus anos de formação foram enriquecidos por ter tido vocês como preceptores.

À Dra. Marie-Cecile Aubry, pelo precioso ensino. Seu exemplo e seus ensinamentos me acompanham a cada dia.

Ao Dr. Rémi Salomon e o Dr. Stephen Lortad-Jacob, pelo seguimento dos pacientes e discussões.

Às obstetrizas da maternidade do hospital Necker- Enfants Malades, por me ensinarem a humanidade no parto e na doença. Vocês são exemplos de competência.

À Inez e à Miriam, pela competência e pelo carinho.

Agradecimentos

Aos Doutores Maria Okumura, Victor Bunduki, Rossana P. V. Francisco, Eliane Azeka Hase e Maria de Lourdes Brizot pelas correções e sugestões, fundamentais para o desenvolvimento do trabalho

Aos assistentes da clínica obstétrica do HC-FMUSP, pelo ensino em todos esses anos.

Agradecimentos

À CAPES e ao COFECUB, pelo apoio financeiro (projeto CAPES/COFECUB 671/08).

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Sueli Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas	
1- Introdução	1
2- Objetivos	5
3- Revisão de literatura	7
3.1 – Prognóstico	9
3.2 – Avaliação antenatal da função renal	11
3.2.1 Ultrassonografia	12
3.2.2 – Avaliação bioquímica	17
3.2.2.1 – Urina fetal	17
3.2.2.2 – Sangue fetal	20
3.3 – Histologia	23
3.4 – Doppler	24
3.4.1 – <i>Power Doppler</i> tridimensional	26
4- Métodos	31
4.1 – Desenho do estudo	32
4.2 – Pacientes	32
4.3 – Ética	35
4.4 – Métodos	36
5- Resultados	41
5.1 - Caracterização da vascularização renal à análise tridimensional nos fetos sem alterações de vias urinárias	42
5.2 - Variação intraobservador	45
5.3 - Variação interobservador	48
5.4 - Caracterização dos fetos com alterações de vias urinárias	53
5.5 - Caracterização da vascularização renal à análise tridimensional nos fetos com alterações de vias urinárias	56
5.6 - Análise dos subgrupos	57
5.7 - Análise dos índices corrigidos pela profundidade	58
6 – Discussão	61
6.1 – Parâmetros influenciando o valor dos índices vasculares	63
6.2 – Índices diminuídos nos casos com insuficiência renal	65
6.3 – Doppler bidimensional	66
6.4 – Rotação na aquisição tridimensional	67
6.5 - Insuficiência renal pós-natal	68
6.6 – Diagnósticos diferenciais	69
6.7 – Perspectivas futuras	70
7- Conclusões	71
8- Referências	73

Lista de abreviaturas

IF – Índice de Fluxo

IF_{CP} – Índice de Fluxo Corrigido pela Profundidade

IV – Índice de Vascularização

IV_{CP} – Índice de Vascularização Corrigido pela Profundidade

IVF – Índice de vascularização e fluxo

IVF_{CP} – Índice de Vascularização e Fluxo Corrigido pela Profundidade

PRF – *Pulse Repetition Frequency* (Frequência de repetição de pulsos)

VOCAL – *Virtual Organ Computer-Aided Analysis* (Análise virtual de órgãos auxiliada por computador)

Bernardes LS. *Análise da vascularização renal ao Power Doppler tridimensional em fetos com dilatação de vias urinárias: correlação com prognóstico renal pós-natal* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 80p.

INTRODUÇÃO: Não há, até o momento, método ideal de avaliação da função renal em fetos com dilatação de vias urinárias. A ultrassonografia é utilizada como um método não invasivo e alguns parâmetros, como o índice de líquido amniótico, foram descritos na predição de insuficiência renal. Entretanto, a sensibilidade é baixa e a detecção de alterações, muitas vezes, ocorre tardiamente na gestação. A avaliação bioquímica da urina ou sangue fetais acrescenta risco à gestação e, apesar de melhorar a detecção de insuficiência renal, tem sensibilidade e especificidade baixas. O *Power Doppler* tridimensional é um método capaz de quantificar fluxo em órgãos parenquimatosos e tem sido utilizado na quantificação de fluxo sanguíneo de órgãos fetais e placenta. Como fetos com obstrução de vias urinárias e insuficiência renal apresentam diminuição no número de glomérulos, a quantificação do fluxo renal ao *Power Doppler* tridimensional poderia aprimorar a avaliação da função renal desses fetos. **OBJETIVOS:** quantificar o fluxo renal ao *Power Doppler* tridimensional em fetos com suspeita de obstrução de vias urinárias e naqueles com morfologia renal normal, avaliar a influência da profundidade nos índices vasculares e comparar os índices nos fetos que evoluíram com e sem insuficiência renal no período pós-natal. **MÉTODOS:** fetos com hidronefrose bilateral e/ou dilatação vesical foram prospectivamente comparados com fetos sem malformações em relação à quantificação do fluxo renal ao *Power Doppler* tridimensional. Os parâmetros avaliados foram IV, IVF, IF e a profundidade. Após o nascimento, as crianças foram seguidas por uma equipe de nefrologia e urologia e, de acordo com a função renal, foram classificadas em 2 grupos: insuficiência renal e função renal normal. A vascularização renal foi avaliada em cada grupo e comparada ao grupo controle. **RESULTADOS:** vinte e três fetos com dilatação de vias urinárias e setenta e três com morfologia renal normal foram considerados para a análise estatística. Cinco crianças (21,7%) apresentaram insuficiência renal após o nascimento. IV e IVF foram significativamente mais baixos nos casos que apresentaram insuficiência renal do que naqueles com função renal normal ($p=0,009$ e $0,036$, respectivamente). Os três índices corrigidos pela profundidade (IV_{CP} , IF_{CP} e IVF_{CP}) variaram com a idade gestacional e a variação inter-observador melhorou quando eles foram utilizados. A porcentagem do IV_{CP} e do IVF_{CP} em relação à controles de mesma idade gestacional foi menor nos casos que desenvolveram insuficiência renal do que naqueles que evoluíram com função renal normal. **CONCLUSÕES:** IV e IVF foram significativamente mais baixos em fetos que evoluíram com insuficiência renal pós-natal, porém a profundidade foi um fator interferente importante. Desta forma, IV_{CP} e IVF_{CP} são potencialmente melhores na avaliação de fetos com suspeita de obstrução de vias urinárias. Como os índices corrigidos pela profundidade variam de acordo com a idade gestacional, é necessária a construção de curvas de normalidade por idade gestacional para que os referidos índices possam ser avaliados na prática clínica.

Descritores: 1.Ultrassonografia 2.Insuficiência renal 3.Hidronefrose 4.Feto

Bernardes LS. *Three-dimensional power Doppler evaluation in fetuses with urinary tract dilatation: correlation to post-natal renal prognosis* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 80p.

INTRODUCTION: There is no ideal method for prenatal evaluation of renal function whether there is a urinary tract dilatation in the fetus. Although ultrasound is a non-invasive method and some parameters have been described to evaluate fetal renal function, as amniotic fluid index, there is a lack of sensitivity to renal failure when ultrasound is used alone. Furthermore, ultrasound changes may appear late in pregnancy. Biochemical evaluation of fetal urine or blood may expose the fetus to some risk, and still lack sensitivity and specificity for renal failure. Three-dimensional Power Doppler evaluation has been used to quantify blood flow in fetal organs and placenta. As urinary tract obstruction lead to decrease in renal glomeruli and consequently to a decrease in parenchymal renal flow, three-dimensional quantification of renal flow may improve the evaluation of fetal renal function in fetuses with renal dilatation. **OBJECTIVES:** To evaluate the ability of three-dimensional evaluation of renal vascularization to predict postnatal renal prognosis in fetuses with suspicion of urinary obstruction and to analyze depth influence in vascular indexes. **METHODS:** Fetuses with bilateral hydronephrosis and/or bladder dilatation had renal vascularization evaluated by three-dimensional ultrasound and VOCAL and were prospectively compared to healthy fetuses. Parameters evaluated were VI, VFI, FI and the distance between the probe and the renal cortex. Follow up by urologists and nephrologists allowed us to allocate these fetuses in two groups: renal impairment and normal renal function. Renal vascularization was evaluated in each group and compared to controls. **RESULTS:** Twenty-three fetuses with urinary dilatation and seventy-three fetuses with normal renal morphology were considered for statistical analysis. Five fetuses (21,7%) developed renal impairment. VI and VFI were significantly lower in fetuses that developed renal impairment than in those with normal renal function ($p=0.009$ and 0.036 respectively). Depth-corrected indexes (VI_{DC} , FI_{DC} and VFI_{DC}) varied with gestational age and inter-observer variability was improved when depth was taken into account. The percentage of VI_{DC} and VFI_{DC} of cases in relation to gestational age matched controls were lower in fetuses that developed post-natal renal impairment than in fetuses with normal renal function. **CONCLUSION:** Although VI and VFI were significantly lower in fetuses that developed post-natal renal impairment, depth seemed to be an important confounding variable. Thus, VI_{DC} and VFI_{DC} were potentially useful in this context. However, since depth-corrected indexes are related to gestational age, nomograms are needed to further evaluate the role of these parameters in predicting renal impairment.

Descriptors: 1. Ultrasonography 2. Renal insufficiency 3. Hydronephrosis 4. Fetus

Introdução

1- Introdução

Malformações congênitas acometem cerca de 3% da população geral(1, 2), sendo as de vias urinárias as mais frequentes, correspondendo a cerca de 10% dos casos(3, 4). São pouco severas e unilaterais na maior parte das vezes(5). Porém quando estão presentes bilateralmente podem levar à insuficiência renal, em graus variáveis, e a óbito neonatal por insuficiência renal e hipoplasia pulmonar(3, 6-11).

A predição da função renal nos fetos com malformação de vias urinárias vem sendo estudada desde a década de 80, a fim de possibilitar aconselhamento dos pais e propiciar seleção adequada daqueles com indicação de intervenções terapêuticas intra-útero(6, 12-16). Os primeiros trabalhos avaliaram o uso da ultrassonografia na predição do grau de acometimento renal de fetos com malformações bilaterais ou obstrução baixa de vias urinárias. Concluíram que a quantidade de líquido amniótico é um dos melhores parâmetros na avaliação da função renal pós-natal, conceito que permanece vigente ainda nos dias de hoje. Entretanto, a acurácia da avaliação ultrassonográfica na predição pré-natal da função renal ainda está aquém do desejado(17).

Na tentativa de melhorar a predição da função renal desses fetos, na década de 80 foram realizados os primeiros estudos avaliando a dosagem bioquímica na urina e sangue fetais. Tais estudos encontraram sensibilidade próxima de 70% e especificidade de 80%, valores superiores aos encontrados quando a ultrassonografia é usada isoladamente(18, 19). Desde então, essa avaliação tem sido indicada na

seleção dos fetos com obstrução de vias urinárias que se beneficiariam de intervenção fetal. Igualmente, a avaliação bioquímica da função renal fetal é utilizada para constatar a insuficiência renal severa e autorizar aborto terapêutico nos países em que a lei permite. Entretanto, o procedimento de coleta de urina ou sangue fetal tem risco em torno de 1% de rotura de membranas e perda fetal(20). Esse risco pode ser inaceitável para alguns pais, principalmente em regiões em que o abortamento terapêutico não é permitido.

Recentemente, a técnica de avaliação quantitativa da vascularização pelo *Power Doppler* tridimensional vem sendo aplicada na avaliação de diferentes órgãos no adulto e no feto(21-24). Essa técnica pode ser utilizada de forma não invasiva na predição do prognóstico pós-natal de algumas doenças fetais como a hérnia diafragmática e restrição de crescimento fetal(23, 25). O método consiste em fazer aquisição tridimensional do órgão a ser analisado, avaliando-se a vascularização ao *Power Doppler*. Em seguida, após o delineamento do órgão, são calculados os índices vasculares, os quais têm correlação com o fluxo sanguíneo real presente no órgão(26, 27).

Histologicamente, fetos com obstrução bilateral de vias urinárias ou obstrução baixa apresentam diminuição do número dos glomérulos e displasia no tecido subjacente, havendo diminuição do fluxo sanguíneo renal que poderia ser detectada pela técnica do *Power Doppler*, por meio da quantificação dos índices supracitados(28, 29). No entanto, a aplicação dessa técnica na predição de

insuficiência renal pós-natal em fetos com malformação de vias urinárias nunca foi estudada.

Nossa hipótese é que fetos com alteração da função renal teriam fluxo sanguíneo renal diminuído, que poderia ser quantificado pela ultrassonografia *Power Doppler* tridimensional e ser usado para prever a função renal pós-natal desses casos, sem adição de riscos à gestação.

Objetivos

2- Objetivos:

O presente estudo que incluiu fetos com e sem malformações renais teve por objetivos:

a) Avaliar a vascularização renal em fetos com morfologia renal normal, utilizando a técnica do *Power Doppler* tridimensional.

- Verificar se existe correlação entre os índices vasculares e a idade gestacional.

- Verificar se existe correlação entre os índices vasculares e a distância entre a sonda e o rim.

- Avaliar a reprodutibilidade do método.

b) Avaliar a vascularização renal em fetos com dilatação de vias urinárias, utilizando o *Power Doppler* tridimensional.

c) Comparar os índices estudados nos seguintes grupos de indivíduos:

- Fetos com dilatação do sistema urinário que evoluíram com insuficiência renal no período pós-natal;

- Fetos com dilatação do sistema urinário que evoluíram com função renal normal no período pós-natal;

- Fetos com morfologia normal à ultrassonografia.

Revisão de Literatura

3- Revisão de Literatura

As malformações de vias urinárias correspondem a uma parte importante das malformações fetais diagnosticadas no período antenatal(30-32). Em cerca de 60% dos casos há dilatação do sistema coletor com ou sem obstrução (válvula de uretra posterior, refluxo vesicoureteral, estenose da junção pieloureteral). Trinta por cento das malformações de vias urinárias são císticas (rins multicísticos, doença policística autossômica recessiva ou dominante), e os dez por cento restantes correspondem a malformações raras, frequentemente associadas a outras malformações(31, 33, 34).

Quando a malformação de vias urinárias causa dilatação do sistema coletor e há suspeita de obstrução, pode ocorrer em três níveis: na porção proximal do ureter (obstrução pieloureteral), na porção distal do ureter, próximo à bexiga (obstrução ureterovesical) e na uretra (válvula de uretra posterior ou atresia uretral) (Figura 1). As duas primeiras irão acarretar dilatações unilaterais, do lado acometido, enquanto a obstrução uretral irá, mais frequentemente, ocasionar dilatação vesical acompanhada de dilatação bilateral de vias urinárias. Muito raramente, obstruções uretrais podem ter como manifestação dilatação unilateral do sistema coletor. Nesses casos, há proteção paradoxal da função no rim contra lateral(9, 32, 33, 35, 36).

Figura 1 – Imagem ilustrativa dos níveis de obstrução de vias urinárias (Adaptado de Dumez et al.(35))

3.1 - Prognóstico

Nos casos de obstrução alta unilateral em fetos com rim contra lateral normal, a função renal global é normal, pois o outro rim assegura a filtração glomerular e a reabsorção tubular(37). Nos casos de obstrução baixa ou acometimento bilateral, pode haver diversos graus de perda de função renal. Dessa forma, a avaliação precisa da função renal deve ser almejada. Frequentemente, quando a obstrução é grave, os fetos encontram-se em oligoâmnio ou anâmnio. Nesses casos, além de insuficiência renal, há hipoplasia pulmonar e, conseqüentemente, insuficiência respiratória após o nascimento(35, 38-40).

O prognóstico dos fetos com obstrução urinária depende de diversos fatores (diagnóstico pós-natal, nível da obstrução e presença de malformações associadas,

entre outros). Em casos de malformação ou agenesia renal unilateral, o risco de insuficiência renal é mínimo quando o rim contra lateral é normal(37, 41). Em casos de malformação bilateral ou baixa, o nível da obstrução e a presença de malformações associadas estão entre os principais fatores prognósticos(35, 42, 43).

Em um dos primeiros estudos sobre o tema, Wilson et al. avaliaram 30.516 exames de ultrassonografia realizados entre julho de 1982 e dezembro de 1984, no Grace Hospital (Vancouver - Canadá), e encontraram 89 fetos (2,9/1000) com alteração no sistema coletor, sendo que 65 apresentavam alterações bilaterais ou baixas(6). Ao avaliarem a mortalidade desses fetos, verificaram que, daqueles com obstrução alta bilateral, 95% estavam vivos no momento do seguimento (1-2 anos). Contrariamente, 67% dos fetos com obstrução baixa apresentaram alteração renal severa e óbito por insuficiência renal ou hipoplasia pulmonar.

El-Ghoneimi et al. avaliaram 30 crianças com válvula de uretra posterior de manifestação antenatal e verificaram que houve 20% de insuficiência renal no seguimento (média de seguimento: quatro anos) (44).

Da mesma forma, Ylinen et al. avaliaram 56 crianças com válvula de uretra posterior diagnosticada no período antenatal, e verificaram 30% de insuficiência renal no seguimento (seguimento médio de 12,5 anos) (45).

Anumba et al. acompanharam 113 casos de crianças com obstrução urinária baixa, no Reino Unido, em um período de 14 anos(3). A prevalência de insuficiência renal nesses casos foi de 40%.

Contrariamente aos fetos com obstrução urinária baixa, nos quais a prevalência de insuficiência renal e a mortalidade são altas, aqueles com obstrução alta apresentam baixos índices de insuficiência renal. Ismaili et al. descreveram 27 fetos com estenose da junção pielocalicial (unilateral ou bilateral) avaliados no período antenatal(36). Somente dois (7%) apresentaram deterioração da função renal no período pós-natal, necessitando cirurgia, porém sem insuficiência renal até a idade de dois anos.

3.2 – Avaliação antenatal da função renal fetal

Como o prognóstico dos fetos com obstrução de vias urinárias é variado, a caracterização do grau de insuficiência renal fetal é importante no aconselhamento parental e decisão da conduta a ser realizada(46). Essa caracterização atualmente é feita usando-se a ultrassonografia em uma avaliação inicial. Nos casos intermediários, nos quais a ultrassonografia não é capaz de predizer isoladamente a função renal pós-natal, pode haver indicação do estudo da bioquímica fetal por meio da coleta de urina ou sangue fetais.

3.2.1 - Ultrassonografia:

Os principais fatores ultrassonográficos capazes de predizer o prognóstico da função renal são: idade gestacional no momento do diagnóstico (idades gestacionais precoces provavelmente denotam obstrução severa, com um maior acometimento renal) e quantidade de líquido amniótico (14, 15, 47, 48).

Em um dos primeiros estudos visando estudar os fatores prognósticos de fetos com suspeita de obstrução, Glick et al. avaliaram 41 fetos referenciados ao centro de medicina fetal da Universidade da Califórnia por suspeita de obstrução de vias urinárias e que apresentavam hidronefrose(13). A amostra final foi constituída dos 20 fetos nos quais foi utilizada derivação vesico-amniótica. Os parâmetros ultrassonográficos avaliados pelos autores foram a quantidade de líquido amniótico e o aspecto do parênquima renal (normal, hiperecogênico, cístico ou hiperecogênico e cístico) no primeiro exame. Dos dez fetos que apresentaram avaliação ultrassonográfica normal, sete tiveram função renal normal e três, insuficiência renal após o nascimento. Dos seis fetos que apresentaram rins hiperecogênicos, dois tiveram função renal normal e quatro apresentaram insuficiência renal após o nascimento. Todos os fetos com insuficiência renal apresentaram oligoâmnio, enquanto essa incidência no momento do diagnóstico foi de 30% nos fetos com função renal normal.

Reuss et al., em 1988, estudaram, retrospectivamente, a predição de insuficiência renal por ultrassonografia em 14 fetos com obstrução alta de vias

urinárias e 17 com obstrução baixa de vias urinárias (42). Os fatores ultrassonográficos avaliados foram: a) medida ântero-posterior da pelve renal; b) presença de dilatação ureteral (acima de três mm); c) presença de dilatação vesical e espessamento da bexiga; d) presença de ascite por obstrução urinária; e) quantidade de líquido amniótico e f) presença de alterações associadas. Nesse estudo, o principal fator preditivo do prognóstico foi o nível da obstrução. Oitenta por cento dos fetos com obstrução alta tiveram função renal normal no seguimento, enquanto somente 11% dos fetos com obstrução baixa tiveram função renal normal no seguimento.

Mandelbrot et al., em 1991, avaliaram 43 fetos com obstrução bilateral ou baixa. Os aspectos ultrassonográficos avaliados foram: nível da dilatação (baixo, médio ou alto), quantidade de líquido amniótico e avaliação do parênquima renal (normal, fino, com displasia)(49). O estudo demonstrou que a quantidade de líquido amniótico teve sensibilidade de 30% na detecção de insuficiência renal pós-natal, porém a presença de oligoâmnio severo teve alta especificidade (100%). A sensibilidade e a especificidade do aspecto do parênquima renal se revelaram piores do que as do líquido amniótico. Outro fator importante para a predição de insuficiência renal foi o nível da obstrução. Obstruções altas tiveram prognóstico melhor do que as médias e baixas.

Reimberg et al., em 1992, avaliaram a presença de oligoâmnio em oito fetos com válvula de uretra posterior e encontraram sensibilidade de 66% e especificidade de 80% na detecção de insuficiência renal pós-natal(38).

Hutton et al., em 1994, avaliaram retrospectivamente 67 meninos com válvula de uretra posterior operados no serviço de urologia pediátrica do hospital universitário St James (Leeds – Reino Unido)(47). Desses, 32 tiveram o diagnóstico feito no período antenatal. O estudo demonstrou que a idade gestacional no momento do diagnóstico foi fator importante na predição do prognóstico renal dessas crianças. Aquelas nas quais o diagnóstico foi feito antes de 24 semanas de amenorréia apresentaram 53% de óbito ou insuficiência renal. Por outro lado, somente uma das 14 crianças que tiveram o diagnóstico feito após 24 semanas apresentou insuficiência renal.

Hutton et al. estudaram, posteriormente, o parênquima renal e a medida ântero-posterior da pelve renal na predição de insuficiência renal em 17 fetos portadores de válvula de uretra posterior que tiveram a avaliação ultrassonográfica realizada entre 15 e 23 semanas(16). Dos 17 fetos avaliados, quatro morreram no período neonatal por insuficiência renal ou hipoplasia pulmonar e 13 sobreviveram com seguimento médio de 5,7 anos. O estudo mostrou que fetos com dilatação moderada ou discreta da pelve renal (até nove milímetros de diâmetro ântero-posterior) tiveram 25% de insuficiência renal e nenhum óbito, enquanto aqueles com dilatação superior a 10 milímetros tiveram 75% de insuficiência renal ou óbito ($p=0,05$). Dois fetos apresentavam cistos renais e oligoâmnio no momento da avaliação e ambos morreram de hipoplasia pulmonar no período neonatal.

Oliveira et al., em 2002, avaliaram, prospectivamente, 22 fetos com obstrução de vias urinárias(40). Os parâmetros pré-natais avaliados foram idade gestacional ao

diagnóstico, presença de megaureter e de megabexiga, presença de cistos renais, oligoâmnio e presença de alterações bilaterais no parênquima renal (não foi definido o tipo de alteração no estudo). Dos 22 fetos seguidos, 50% desenvolveram insuficiência renal crônica (seguimento variando de 8 a 148 meses). Em análise univariada, todos os parâmetros avaliados se associaram à insuficiência renal pós-natal. Entretanto, em análise multivariada, a presença de oligoâmnio foi o único fator correlacionado a risco de insuficiência renal pós-natal (RR=10,6; IC 95% 2,7 – 77).

Zaccara et al., em 2005, avaliaram, prospectivamente, 28 fetos com uropatia obstrutiva bilateral ou baixa, com o intuito de verificar se a quantidade de líquido amniótico isoladamente era capaz de predizer o prognóstico pós-natal nefrológico(50). Verificaram que, quando o índice de líquido amniótico se encontrava abaixo do quinto percentil, houve tendência de morte neonatal por hipoplasia pulmonar e insuficiência renal. Os autores argumentam que o índice de líquido amniótico, além de menos invasivo, teria capacidade de predição semelhante à da análise bioquímica do sangue ou urina fetais.

Miguellez et al., em 2006, avaliaram 35 fetos que apresentavam dilatação bilateral de vias urinárias e dilatação vesical no período antenatal(48). O parênquima renal foi classificado como normal, hiperecogênico ou cístico. Trinta e três por cento dos fetos que evoluíram com insuficiência renal e 20% dos que tiveram função renal normal apresentaram parênquima hiperecogênico na avaliação antenatal (sem diferença estatística). Nesse estudo, a presença de oligoâmnio foi o parâmetro ultrassonográfico que mais diferiu nos dois grupos. O oligoâmnio estava presente em

44% dos fetos que evoluíram para insuficiência renal, porém ausente em todos os tiveram função renal pós-natal normal.

Em conclusão, os estudos que avaliaram a predição da função renal por ultrassonografia mostram resultados controversos. Recente metanálise realizada por Morris et al. concluiu que os melhores parâmetros seriam o aspecto do parênquima renal (sensibilidade de 57% e especificidade de 87%) e a presença de oligoâmnio (sensibilidade de 17% e especificidade de 79%)(17). Entretanto, como discutido pelos autores na metanálise, diversos estudos incluíram fetos abortados e a medida de função renal foi feita pelo aspecto do parênquima renal à histologia, o que leva a viés na aferição do desfecho final. Outro possível viés discutido é o fato de a maior parte dos estudos apresentar pequeno número de casos. Sendo assim, o uso isolado da ultrassonografia para predizer a função renal fetal continua controverso.

O estudo bioquímico da urina e sangue fetais pode aumentar a sensibilidade e a especificidade na predição de insuficiência renal. Entretanto, o procedimento de coleta de material fetal é invasivo, com risco de perda fetal em torno de 1%(20). Atualmente a avaliação ultrassonográfica indica a punção de coleta porém, isoladamente, não é capaz de predizer o prognóstico neonatal. Exceto em casos de oligoâmnio precoce, nos quais o prognóstico é definido pela hipoplasia pulmonar decorrente do oligoâmnio e não pela função renal pós-natal.

3.2.2 - Avaliação bioquímica:

Os rins fetais permanentes (metanefros) iniciam a filtração do sangue e produção de urina após nove semanas de amenorréia. Inicialmente, a urina produzida tem altos valores de eletrólitos (sódio) e proteínas ($\beta 2$ microglobulina), pois a reabsorção tubular ainda não é madura. Com o progredir da gestação, a reabsorção tubular aumenta e os níveis dessas substâncias na urina ficam menores(51).

Dois tipos de exames bioquímicos são atualmente utilizados na avaliação da função renal fetal: estudo da urina fetal, que avalia primariamente a função tubular de reabsorção, e estudo do sangue fetal, que avalia a filtração glomerular(18, 19, 52).

3.2.2.1 - Urina fetal

A bioquímica urinária fetal começou a ser estudada na década de 80. Glick et al., em 1985, avaliaram retrospectivamente a urina de 20 fetos nos quais foi introduzido cateter vesico-amniótico(53). Verificaram que os níveis urinários de sódio e cloro encontravam-se mais altos nos fetos que evoluíram com insuficiência renal no período pós-natal.

Nicolaides et al., em 1992, publicaram estudo retrospectivo no qual foram avaliados valores de diversos eletrólitos (sódio, cálcio, uréia e creatinina) na urina de fetos com obstrução renal(18). Posteriormente, correlacionaram os valores desses eletrólitos com a função renal com um ano de vida. Houve correlação entre altos valores de sódio e cálcio na urina fetal e presença de insuficiência renal com um ano

de vida (valor preditivo positivo 91,93%, e valor preditivo negativo 77,7% quando esses dois eletrólitos são avaliados conjuntamente).

Muller et al., em 1993, estudaram prospectivamente, 100 pacientes cujos fetos apresentavam uropatia bilateral(19). Valores de sódio, cloro, cálcio, fosfato, amônia, uréia, creatinina, proteínas e $\beta 2$ microglobulina foram avaliados em coleta de urina da pelve renal. Esses valores foram correlacionados à dosagem de creatinina no segundo ano de vida (normal se inferior a 50 micromol/litro). Foi encontrada alta sensibilidade para valores de sódio superiores a 50 mmol/l ($> 70\%$), porém baixa especificidade ($< 70\%$). A única substância que isoladamente apresentou alta sensibilidade e especificidade foi a $\beta 2$ microglobulina. Quando esta foi superior a dois mg/L, a sensibilidade foi de 80% e a especificidade, de 83%.

Johnson et al., em 1995, sugeriram que a urina vesical poderia não refletir a verdadeira função renal, pois, em fetos com obstrução de vias urinárias, a urina vesical fica estagnada e deixa de refletir a produção recente(54). Três esvaziamentos vesicais consecutivos, com 48 horas de intervalo seriam ideais para melhor avaliação das mudanças na bioquímica urinária e da composição urinaria recente. Os autores estudaram 29 fetos com obstrução baixa de vias urinárias e a primeira avaliação da urina fetal foi comparada à última avaliação. Verificou-se que fetos que evoluíram com função renal normal apresentaram melhora nos valores de sódio e osmolaridade, enquanto aqueles que evoluíram com insuficiência renal apresentaram manutenção ou piora desses valores da primeira para a terceira punção. O estudo conclui que punções múltiplas aumentam a sensibilidade e a especificidade para insuficiência

renal. Entretanto, a taxa de complicações devido às punções não foi descrita e a realização de múltiplas punções aumenta o risco de complicações pelo procedimento, sendo por esse motivo pouco utilizada atualmente.

Em 1996, Muller et al. demonstraram que os valores normais dos eletrólitos na urina fetal variam com a idade gestacional(51). A concentração de sódio e β_2 microglobulina diminui com o aumento da reabsorção tubular que acompanha a maturação renal fetal. Dessa forma, os valores normais devem ser interpretados de acordo com a idade gestacional.

Miguel et al., em 2006, avaliaram sódio e cloro urinário em 19 fetos com obstrução urinária baixa que sobreviveram durante o período neonatal(48). Nove deles apresentaram insuficiência renal e 10 evoluíram com função renal normal. A medida do sódio apresentou sensibilidade de 44% e especificidade de 100% para detecção de insuficiência renal, e o cloro, sensibilidade de 56% e especificidade de 76%.

Alguns autores questionam o uso da avaliação urinária fetal na predição de insuficiência renal pós-natal, uma vez que os diferentes estudos sobre o tema apresentam resultados variáveis. Além disso, o estudo da bioquímica urinária se restringe à estimativa da função tubular. Destarte, a coleta de urina acrescentaria pouco à avaliação ultrassonográfica isolada(54-60).

Em 1990, Elder et al. relataram casos de fetos com obstrução de vias urinárias nos quais a avaliação urinária foi sugestiva de insuficiência renal, mas que tiveram função renal pós-natal normal(55). Bensman, em 1996, publicou artigo de revisão discutindo que os resultados dos estudos sobre a avaliação urinária da função renal fetal na época eram muito preliminares para que seu uso fosse instituído rotineiramente(57). Revisando a fisiopatologia da avaliação urinária fetal, mostrou que a avaliação urinária estuda sobretudo a função tubular e não avalia a função glomerular, que é mais importante na predição de insuficiência renal nesses fetos.

Mais recentemente, Morris et al. publicaram revisão sistemática sobre a acurácia da análise urinária fetal na predição da função renal pós-natal(61). Foram avaliados 23 artigos, totalizando 572 fetos com obstrução de vias urinárias. Nessa avaliação, o sódio e o cálcio se mostraram os melhores parâmetros na predição de insuficiência renal pós-natal, quando avaliados em relação à curva de normalidade para a idade gestacional. Entretanto, sua acurácia não foi suficiente para que fosse indicado seu uso na prática clínica.

3.2.2.2 - Sangue fetal

Como discutido anteriormente, o estudo da bioquímica urinária fetal reflete a função tubular renal, pois avalia substâncias normalmente filtradas nos glomérulos e reabsorvidas nos túbulos(52, 57). Como os estudos que avaliaram a histologia de rins de fetos com obstrução urinária demonstram que há diminuição dos vasos glomerulares e displasia do tecido subjacente(15, 28), pensou-se que a avaliação de

substâncias no sangue fetal que reflitam a função glomerular pudesse melhorar a precisão da avaliação da função renal. A substância ideal deve ser filtrada e reabsorvida pelos rins fetais e não pode atravessar a barreira hematoplacentária (as substâncias que atravessam a barreira são parcialmente depuradas pelos rins maternos e podem não refletir a função renal fetal). A creatinina, substância utilizada para avaliar a função renal após o nascimento, atravessa a barreira hematoplacentária e, por esse motivo, não pode ser utilizada com essa finalidade(62, 63).

A $\beta 2$ microglobulina é uma proteína de peso molecular superior ao da creatinina, que é completamente filtrada pelos glomérulos e é reabsorvida nos túbulos distais. Por seu peso molecular maior, não atravessa a barreira hematoplacentaria(52). Atualmente, é uma das substâncias mais utilizadas para avaliar a função renal no sangue fetal.

Em um dos primeiros estudos que avaliou o uso da $\beta 2$ microglobulina sérica na predição da função renal, Berry et al. avaliaram 15 fetos com malformação de vias urinárias, dos quais cinco tiveram função renal normal no seguimento pós-natal e 10 evoluíram para interrupção da gestação, óbito neonatal ou insuficiência renal(64). Os valores de $\beta 2$ microglobulina encontravam-se acima de 5mg/L em nove dos 10 fetos com insuficiência renal e abaixo desse valor em todos os fetos com função renal normal, mostrando sensibilidade de 90% e especificidade de 100% na predição da função renal.

Cobet et al., em 1996, estudaram a dosagem de $\beta 2$ microglobulina em sangue de 10 fetos com anomalia renal bilateral severa cuja gestação foi interrompida e em 126 fetos que tiveram cariótipo sérico colhido por outras indicações, sem que houvesse alterações renais à avaliação ultrassonográfica(65). Os valores de $\beta 2$ microglobulina variaram de 2,93 mg/L a 7,94 mg/l nos fetos sem alteração renal e não variaram com a idade gestacional (17 a 37 semanas). Dos 10 fetos com alteração renal severa, oito tiveram valores de $\beta 2$ microglobulina acima de cinco mg/L. O estudo concluiu que o uso da $\beta 2$ microglobulina poderia ser um parâmetro adicional na avaliação da função renal fetal, porém o valor de corte para insuficiência renal deveria ser rediscutido. Fetos sem alterações apresentaram valores superiores a 5mg/L, havendo intersecção desses valores com os dos fetos com insuficiência renal.

Tassis et al., em 1997, dosaram a $\beta 2$ microglobulina sérica em 14 fetos com obstrução de vias urinárias e em 53 controles e observaram que aqueles que evoluíram para insuficiência renal apresentaram valores mais altos do que os fetos normais(66). Entretanto, fetos com doença unilateral também apresentaram valores discretamente mais altos do que os normais, sugerindo que a compensação da filtração glomerular ainda não é completa na vida fetal(67).

Dommergues et al., em 2000, avaliaram a quantidade de $\beta 2$ microglobulina em sangue colhido por cordocentese em 15 fetos que apresentaram diversas patologias renais, observando que aqueles com valores de $\beta 2$ microglobulina inferiores a cinco apresentaram função renal normal ao nascimento(52).

Sendo assim, níveis altos de $\beta 2$ microglobulina sérica se associam à má função renal após o nascimento, com especificidade variando de 70 a 100% e sensibilidade em torno de 70%(52, 65, 68).

3.3 - Histologia

O estudo histológico dos rins de fetos que apresentam obstrução de vias urinárias mostra lesões características, que acometem os rins em graus variáveis. Classicamente, o parênquima apresenta lesões microcísticas tubulares associadas à hipoplasia cortical e dilatação dos túbulos coletores. Além disso, há diminuição na formação de novos glomérulos e os existentes encontram-se esclerosados. Pode existir uma fibrose intersticial cortical e a diferenciação do blastema metanéfrico pode estar alterada. Dessa forma, as células tendem a se diferenciar preferencialmente em células miofibroblásticas, ao invés de seguirem sua diferenciação normal em tecido glomerular(44).

A avaliação das lesões histológicas permite classificarmos o rim acometido por obstruções em 'bom prognóstico' e 'mau prognóstico' em relação à função renal pós-natal. Em rins de 'bom prognóstico' a arquitetura renal encontra-se preservada, com medula e córtex bem definidos. A zona nefrogênica está presente, a maturação glomerular é normal e há pouca dilatação glomerular. Além disso, na medula, os ductos coletores encontram-se apenas moderadamente dilatados. Há fibrose pericalicial, porém sem acometimento do córtex e da medula. Já os casos de 'mau prognóstico' apresentam destruição da arquitetura renal, com presença intensa de

cistos e edema tissular entre os cistos. Há ausência de diferenciação córtico-medular e fibrose envolvendo área cortical e medular(29, 69).

Bunduki et al., em 1998, avaliaram o uso da biópsia renal fetal na predição do prognóstico pós-natal de fetos com obstrução de vias urinárias(70). Entretanto, apesar de a histologia se associar à gravidade da insuficiência renal, a taxa de obtenção de material é baixa (57%), sobretudo nos casos com dilatação (50% nesse grupo). Isso faz com que o método seja pouco utilizado atualmente.

3.4 - Doppler

Como vimos anteriormente, a avaliação da função renal no período antenatal é difícil e nem sempre específica. Podemos, atualmente, dividir os fetos com uropatia obstrutiva em três grupos. Um primeiro grupo, de fetos que apresentam quantidade de líquido amniótico normal e aspecto do parênquima renal normal. Esses fetos terão, muito provavelmente, função renal normal após o nascimento. Um segundo grupo de fetos nos quais a quantidade de líquido amniótico se encontra muito diminuída ou ausente e a função renal avaliada por bioquímica é muito alterada. Esses fetos terão, muito provavelmente, a função renal alterada após o nascimento e, em países nos quais é permitida a interrupção da gestação por motivos médicos (como a França, por exemplo), o abortamento pode ser realizado. E um terceiro grupo, intermediário, de fetos nos quais o aspecto ultrassonográfico não permite a definição do prognóstico e os valores da bioquímica são limítrofes. O aconselhamento correto desses fetos nem sempre é possível no período pré-natal.

Mesmo quando a avaliação bioquímica é feita, os valores frequentemente se encontram em níveis intermediários. Nesses casos, é muito difícil a definição do prognóstico(19, 35).

Como a lesão histológica das obstruções renais é a diminuição do número de glomérulos e o aumento do tecido mesenquimal com aumento do número de fibroblastos, é possível que esses fetos tenham índices de resistência aumentados das artérias renais, quando essas são avaliadas ao Doppler.

Iura e colaboradores, em 2005, avaliaram os valores de Doppler nas artérias renais em 36 gestações normais entre 20 e 36 semanas(71). A velocidade sistólica máxima aumentou com o decorrer da gestação, demonstrando que há possivelmente uma queda na resistência das artérias renais com o desenvolvimento fetal. Nesse estudo, não foi construída uma curva de valores esperados por idade gestacional.

Esses mesmos autores avaliaram, no mesmo ano, 15 gestantes cujos fetos apresentavam alterações renais diagnosticadas no período antenatal(72). Os autores observaram que há diminuição nos valores da velocidade máxima do fluxo na artéria renal nos fetos que evoluíram de forma desfavorável (insuficiência renal ou morte intra-uterina). Porém o pequeno número de casos faz com que a aplicação clínica ainda seja limitada.

3.4.1 - *Power Doppler* tridimensional

Outra forma de avaliação de fluxo é o *Power Doppler* tridimensional, que vem sendo utilizado desde a década de 90 para a quantificação de fluxo em diversos órgãos do corpo. Contrariamente ao Doppler convencional, o *Power Doppler* permite a visualização de fluxos de baixa velocidade e é muito pouco dependente do ângulo de avaliação. Por isso, vem sendo utilizado na avaliação do parênquima de alguns órgãos fetais e no adulto, entre eles, os rins.

Inicialmente foi utilizado somente em avaliações anatômicas subjetivas. A partir de 1999, tornou-se possível a quantificação do fluxo sanguíneo em um volume tridimensional, com cálculo de índices vasculares que representam o fluxo sanguíneo real do órgão(26). A técnica consiste em fazer a aquisição de um volume utilizando-se sonda tridimensional, delinear o volume de interesse utilizando a técnica VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided Analysis) e solicitar cálculo dos índices por análise computadorizada.

A informação obtida pelo *Power Doppler* tridimensional é definida por Voxels (menor unidade de volume, semelhante aos Pixels na ultrassonografia bidimensional). Voxels de fundo representam o volume sem informação (espaço anecoico). Voxels em escala de cinza contêm toda a informação na escala de cinza. E a informação colorida está representada pelos Voxels coloridos. Para acentuarmos a diferença entre as amplitudes das ondas ultrassonográficas refletidas (intensidade de fluxo), os Voxels coloridos podem ser ‘balanceados’, ou seja, multiplicados por um valor variando de 1 a 32, de acordo com a amplitude da onda adquirida.

Na aquisição do *Power Doppler* tridimensional, o computador calcula o número de Voxels de fundo, a escala de cinza, a variação de cor e o volume na imagem selecionada. A partir desses dados iniciais, podem ser calculados três índices que avaliam a vascularização, o fluxo, e a mistura de ambos:

- a) Índice de vascularização (IV): $(\text{voxels coloridos}) / \{(\text{total de voxels}) - (\text{voxels de fundo})\}$;
- b) Índice de fluxo (IF): $(\text{voxels coloridos balanceados}) / (\text{voxels coloridos})$;
- c) Índice de vascularização e fluxo (IVF): $(\text{voxels coloridos balanceados}) / \{(\text{total de voxels}) - (\text{voxels de fundo})\}$.

Os índices avaliados estão representados na figura 2.

Figura 2 – Representação esquemática dos índices vasculares ao *Power Doppler* tridimensional. O cubo representa o volume. Os pontos coloridos representam os voxels. A intensidade de cada Voxel depende da amplitude do sinal, que é relacionada à escala de cores. A flecha amarela indica a amplitude média do sinal. Os pontos amarelos representam os voxels balanceados pela intensidade de fluxo (mostrada na escala em amarelo) – Adaptado de Pairleitner et al.(26).

A análise da vascularização por meio do *Power Doppler* tridimensional vem sendo estudada na avaliação de diferentes órgãos fetais e predição de prognóstico em algumas malformações como a hérnia diafragmática(25).

Ruano et al., em 2006, avaliaram o IV, IF e IVF em pulmões de 58 fetos controles e 21 com diagnóstico pré-natal de hérnia diafragmática(25). Encontraram índices significativamente mais baixos nos fetos que evoluíram para óbito neonatal ou que apresentaram hipertensão pulmonar do que naqueles que evoluíram sem hipertensão pulmonar no período neonatal.

Guiot et al., em 2008, avaliaram os índices de vascularização em placentas de 30 fetos com restrição de crescimento intrauterino e 15 com peso adequado para a idade gestacional(73). Verificaram que fetos com restrição de crescimento e diástole zero apresentaram índices significativamente menores do que o grupo controle.

Bartha et al., em 2009, estudaram a vascularização cerebral usando o *Power Doppler* tridimensional em 100 fetos sem restrição de crescimento e 25 com restrição de crescimento intrauterino(23). Verificaram que aqueles com restrição de crescimento intrauterino e centralização fetal apresentaram índices significativamente maiores ao *Power Doppler* tridimensional.

Em estudos realizados em fantasmas para avaliar a quantificação dos índices de vascularização (IV, IF e IVF), observa-se aumento dos três índices com o aumento do fluxo, do número de vasos e da concentração de partículas(74). Na avaliação ‘in vivo’, recente estudo realizado por Morel et al. avaliou a correlação entre o fluxo sanguíneo real e os índices vasculares em cotilédones placentários de 7 ovelhas submetidas a um sistema de clampeamento gradual das artérias uterinas(27). Houve correlação dos três índices estudados com o fluxo sanguíneo real placentário.

A regulagem do aparelho de ultrassonografia sabidamente influencia a quantificação dos índices vasculares. Dentre os parâmetros principais, estão a PRF (pulse repetition frequency), a velocidade de fluxo e o ganho. Por esse motivo, é preconizada a utilização de parâmetros ultrassonográficos fixos quando o objetivo é a quantificação dos índices vasculares pelo *Power Doppler* tridimensional(74-80).

Outro parâmetro que sabidamente influencia os valores dos índices vasculares é a distância entre a sonda e o órgão avaliado (profundidade), pois há atenuação do *Power Doppler* com a profundidade. Conforme observado por Rainne-Fenning et al., o IV e o IVF diminuem linearmente com a profundidade, enquanto o IF diminui de maneira não linear(74). Desta forma, a profundidade deve ser considerada na análise dos índices vasculares.

Apenas um estudo avaliou o uso do *Power Doppler* tridimensional em rins fetais até o momento. Chang et al., em 2003, avaliaram transversalmente 106 fetos sem malformação renal, com idade gestacional variando de 20 a 40 semanas de amenorreia(81). Construíram curva de normalidade da vascularização renal fetal ao *Power Doppler* tridimensional, observando discreto aumento dos índices com o aumento da idade gestacional. No entanto, a PRF utilizada foi de 1,0. Valores altos de PRF não permitem a visualização de fluxos de baixa velocidade, como o fluxo presente no córtex dos rins. Por esse motivo, para melhor caracterização do fluxo do córtex renal, teria sido mais interessante o uso de PRF abaixo de 0,5.

Como vimos anteriormente, fetos com obstrução de vias urinárias apresentam lesões características, presentes em maior ou menor grau, dependendo da gravidade do acometimento renal. Classicamente, o parênquima apresenta lesões microcísticas tubulares associadas à hipoplasia cortical e dilatação dos túbulos coletores. Além disso, os glomérulos encontram-se esclerosados e há diminuição em sua formação. Essa diminuição se correlaciona com pior função renal(44). Assim, o estudo da quantidade de fluxo renal cortical poderia melhorar a predição de insuficiência renal nos fetos com obstrução de vias urinárias. Sendo o *Power Doppler* tridimensional um método ultrassonográfico capaz de quantificar fluxo em órgãos fetais, a hipótese testada no presente estudo é que rins de fetos com dilatação de vias urinárias que têm insuficiência renal teriam índices vasculares menores do que rins de fetos com função renal normal.

Métodos

4- Métodos

4.1 - Desenho do estudo: Caso-controle prospectivo, de maio de 2007 a julho de 2009.

4.2 - Pacientes

Foram avaliados pacientes com e sem dilatação de vias urinárias do ambulatório de medicina fetal do hospital Necker-Enfants Malades, no período de maio de 2007 a julho de 2009, conforme divisão a seguir:

Controles - Pacientes cujos fetos não apresentavam alterações de vias urinárias ao exame de ultrassonografia morfológica.

Casos – Pacientes cujos fetos apresentavam dilatação pélvica bilateral, calicial e/ou da bexiga ao exame de ultrassonografia morfológica.

4.2.1. Critérios de inclusão no estudo (casos e controles):

1. Gestação única;
2. Ausência de doença sistêmica;

3. Idade gestacional entre 20 e 40 semanas, calculada pela data da última menstruação quando esta concordava em até cinco dias com exame de ultrassonografia realizado no primeiro trimestre ou em até 10 dias com o exame realizado no segundo trimestre. Nos casos em que a idade gestacional pela data da última menstruação era incompatível com o exame de ultrassonografia, ela foi definida pelo exame realizado no primeiro trimestre ou por dois exames consecutivos e concordantes realizados no segundo trimestre;

4. Concordância em participar do estudo.

4.2.1.1 Critérios de inclusão específicos dos controles

1. Exame morfológico fetal normal.

4.2.1.2 Critérios de inclusão específicos dos casos

1. Presença de dilatação bilateral da pelve renal (medida ântero-posterior da pelve renal > 4 mm no segundo trimestre ou > 7 mm no de terceiro trimestre) ou da bexiga (medida longitudinal da bexiga persistentemente acima do percentil 95)(14, 82).

4.2.2 Critérios de exclusão

1. Posição fetal persistentemente desfavorável (dorso posterior);

2. Índice de pulsatilidade (IP) das artérias umbilicais acima do percentil 95(83);

3. Impossibilidade de obtenção de seguimento pós-natal.

4.2.2.1 Critérios de exclusão específicos dos casos

1. Seguimento pós-natal inferior a 24 semanas de vida.

4.2.3 Seguimento dos pacientes

4.2.3.1 Seguimento dos controles

Após o nascimento, os recém-nascidos foram submetidos à palpação das lojas renais e observação da diurese para rastreamento de possível doença renal. Foram considerados sem doença renal os recém-nascidos que tiveram alta sem intercorrências nefrourológicas e cujo exame clínico não mostrou alterações.

Foram também considerados sem doença renal os fetos que não nasceram no hospital Necker-Enfants Malades e cujos pais referiram não haver ocorrido intercorrências nefrourológicas na internação e após a alta hospitalar.

4.2.3.2 Seguimento dos casos

Após o nascimento, os recém-nascidos foram avaliados pela equipe de urologia do hospital Necker-Enfants Malades para avaliação do diagnóstico e do tipo de seguimento necessário. A função renal foi definida pela equipe de nefrologistas pediátricos do hospital Necker-Enfants Malades. Foi realizada ultrassonografia de vias urinárias, cistoscopia e cintilografia quando necessário. Todos os casos tiveram

dosagem de creatinina realizada no período neonatal. Casos com doença evolutiva tiveram seguimento com dosagem de creatinina(84).

Os casos foram divididos em dois subgrupos, de acordo com a função renal:

- Grupo com insuficiência renal:

Crianças que no seguimento apresentaram clearance de creatinina inferior ou igual a 60 ml/min por 1.73 m²(85), avaliado fora de episódios de infecção ou internação hospitalar.

- Grupo sem insuficiência renal:

Crianças que, no seguimento pós-natal, tiveram clearance de creatinina superior a 60 ml/min por 1.73 m²(85), ou aquelas cuja ultrassonografia de seguimento demonstrou regressão persistente das alterações, e nas quais não houve necessidade de reavaliação da dosagem de creatinina após o período neonatal.

4.3 - Ética

O Projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPpesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pelo CEROG (*Comité d'Éthique de la Recherche en Gynecologie et Obstétrique* - França) e todas as pacientes participantes do estudo foram devidamente esclarecidas por informação

oral e leitura do consentimento livre e esclarecido, e autorizaram por escrito a participação na pesquisa.

4.4 - Métodos

Cada gestante foi submetida a uma avaliação dos rins fetais, utilizando-se o aparelho Voluson 730 expert, General-Eletric, Áustria, da Clínica Obstétrica do hospital Necker-Enfants Malades.

Aquisição da imagem volumétrica dos rins fetais: foi realizada aquisição volumétrica dos rins fetais bilateralmente, sendo que cada rim foi avaliado individualmente. A aquisição foi realizada em corte parassagital, com a artéria renal posicionada perpendicularmente à sonda, no plano de corte principal (Figura 3). A regulação do aparelho foi idêntica em todas as avaliações:

- Regulação da imagem bidimensional: harmônica: média; persistência: 2; frequência de linhas : baixa; contraste: 7 ; realce: 2; rejeição: 0; escala de cinza: 2.

- Regulação do *Power Doppler*: PRF: 0,3; WmF: baixa; qualidade: normal; força espectral : 100%; frequência: baixa.

Quando o feto apresentava-se em posição não propícia, foi reposicionado com movimentos sutis ou foi agendado novo exame. O ângulo utilizado para aquisição volumétrica variou de 30° a 60°, tendo sido adaptado ao tamanho do rim avaliado.

Figura 3 – Corte longitudinal de rim fetal com vascularização ao *Power Doppler*. As setas pequenas apontam os limites do rim. A seta maior aponta a artéria renal.

Avaliação da profundidade: foi aferida a menor distância entre a sonda e o córtex do rim avaliado (em milímetros), imediatamente após a aquisição volumétrica do rim (Figura 4).

Avaliação do índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo: o volume foi estimado pela técnica rotacional (VOCALTM). A imagem volumétrica foi rodada a cada 30° (seis vezes). Uma vez realizado o delineamento dos contornos do rim por essa técnica, foram calculados o índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo (Figuras 5 e 6).

Figura 4 – Medida da profundidade.

Figura 5 – Aspecto da imagem após delineamento dos rins pela técnica VOCAL

Figura 6 – Cálculo do índice de vascularização (IV), índice de fluxo (IF) e índice de vascularização e fluxo (IVF) após delineamento dos rins pela técnica VOCAL.

Análise estatística

Primeiramente, foram avaliados os índices vasculares no grupo controle (CON). Foi utilizada análise de correlação de Spearman para averiguarmos a existência de correlação entre os índices (índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo) e a idade gestacional e a profundidade.

Posteriormente, as variações intraoperador e interoperador dos três índices vasculares foram analisadas pelo método de Bland & Altman e pela correlação intraclasse (86, 87).

Foi realizada a descrição dos índices vasculares no grupo dos casos.

Os índices vasculares (índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo) foram testados para os três grupos: controle (CON), função renal normal (IR-) e insuficiência renal (IR+). Foram utilizados o teste t de Student e o de Mann-Whitney para a avaliação das variáveis contínuas, quando apropriado, de acordo com a distribuição normal das variáveis.

Os resultados foram apresentados em média e desvio padrão para variáveis paramétricas e em mediana (mínimo/ máximo) para variáveis não paramétricas.

Foram considerados significativos os resultados com $p < 0,05$.

Os softwares utilizados para a avaliação estatística foram o Statview versão 5.0 e o Microsoft Excel 2003.

Resultados

5- Resultados

5.1 - Caracterização da vascularização renal à análise tridimensional nos fetos sem alterações de vias urinárias.

Foram avaliados 78 fetos no grupo controle. Cinco foram excluídos por falta de seguimento. A amostra final foi constituída de 73 fetos.

Idade gestacional

A idade gestacional no momento da avaliação variou de 20 a 38 semanas (média= 28.8 semanas +/- 4,8 semanas). A distribuição dos controles segundo a idade gestacional está representada na figura 7.

Figura 7 – Gráfico representativo do número de fetos sem malformação de vias urinárias (controles) por idade gestacional avaliados no estudo.
NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Análise tridimensional da vascularização renal

Foram considerados os valores mais altos de cada índice em cada feto. Foi avaliado se existe correlação dos índices com a idade gestacional ou com a distância entre a sonda e o rim. Os resultados estão representados na tabela 1.

Tabela 1 – Valores do índice de vascularização (IV), índice de fluxo (IF) e índice de vascularização e fluxo (IVF) em rins de 73 fetos sem alterações renais, e coeficiente de correlação dos índices com a idade gestacional e com a distância entre a sonda e o rim. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

	Mediana (Mínimo – máximo)	Média (desvio padrão)	Coeficiente de correlação Idade gestacional (p)	Coeficiente de correlação Distância da sonda ao rim (p)
IV	13,16(3,04– 36,95)	14,67 (+/-7,27)	0,028 (p=0,76)	-0,36 (p=0,0001) *
IF	41,7(13,83– 50,74)	41,23 (+/- 6,31)	0,067 (p=0,48)	-0,51 (p<0,0001) *
IVF	5,01 (0,93 – 19,85)	6,38 (+/- 3,91)	0,096 (p=0,31)	-0,38 (p<0,0001) *

Como podemos observar na tabela 1, não há correlação dos índices avaliados com a idade gestacional. Há correlação inversa significativa dos três índices com a distância entre a sonda e o rim.

Influência da profundidade

Como houve correlação dos índices com profundidade, criamos um índice denominado 'Corrigido pela profundidade' ($_{CP}$), representado pelo índice dividido pela profundidade ($IV / \text{profundidade} = IV_{CP}$; $IF / \text{profundidade} = IF_{CP}$; $IVF / \text{profundidade} = IVF_{CP}$). A profundidade variou de 12,3 mm a 67 mm (média = 30mm +/- 7,4mm). Houve correlação negativa entre a idade gestacional e a profundidade (coeficiente de correlação = - 0,2; p=0,04). A tabela 2 mostra os valores dos índices corrigidos pela profundidade e a análise de correlação com a idade gestacional.

Tabela 2 – IV_{CP} , IF_{CP} e IVF_{CP} e avaliação da correlação com a idade gestacional em 73 fetos sem alteração de vias urinárias. NEM – maio de 2007 a julho de 2009

	Mediana (Mínimo-máximo)	Média (desvio padrão)	Coefficiente de correlação Idade gestacional (p)
IV_{CP}	0,50 (0,07 – 2,27)	0,62 (+/- 0,42)	0,24 (p=0,04) *
IF_{CP}	1,64 (0,46 – 4,01)	1,71 (+/- 0,74)	0,34 (p=0,003) *
IVF_{CP}	0,18 (0,02 – 1,12)	0,27 (+/- 0,21)	0,24 (p=0,04) *

NOTA: IV_{CP} = Índice de vascularização corrigido pela profundidade; IF_{CP} = Índice de fluxo corrigido pela profundidade; IVF_{CP} = Índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade.

Como podemos observar na tabela 2, há correlação dos três índices com a idade gestacional.

5.2 – Avaliação da variação intraobservador

Para avaliar a concordância intraoperador foram utilizadas 73 avaliações. Em cada avaliação, foram realizadas duas medidas consecutivas de cada parâmetro. Foram utilizadas correlações intraclassa acompanhadas de gráficos de Bland-Altman para verificação de possíveis padrões (Figuras 8, 9 e 10).

Figura 8 – Gráfico representativo da diferença entre os índices de vascularização pelo índice de vascularização médio: gráfico de Bland-Altman para a variação intraexaminador do índice de vascularização. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Figura 9 – Gráfico representativo da diferença entre os índices de fluxo pelo índice de fluxo médio: gráfico de Bland-Altman para a variação intraexaminador do índice de fluxo. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Figura 10 – Gráfico representativo da diferença entre os índices de vascularização e fluxo pelo índice de vascularização e fluxo médio: gráfico de Bland-Altman para a variação intraexaminador do índice de vascularização e fluxo. NEM – maio de 2007 a julho de 2009

Observamos que os gráficos 8 a 10 não mostram nenhum padrão específico na variação intraobservador dos índices avaliados.

A Tabela 3 representa as medidas de concordância intraexaminador.

Tabela 3 - Medidas de concordância intraexaminadores do índice de vascularização (IV), índice de fluxo (IF) e índice de vascularização e fluxo (IVF) em rins de fetos de 20 a 38 semanas sem dilatação de vias urinárias. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Medida		Correlação intra-classe	IC (95%)	
			Inferior	Superior
Intraexaminadores	Índice de vascularização	0,90	0,84	0,94
	Índice de fluxo	0,7	0,56	0,80
	Índice de vascularização e fluxo	0,87	0,80	0,92

A Tabela 3 mostra que, para todas as medidas realizadas, a concordância está acima de 0,7, o que indica que há reprodutibilidade intra-operador das medidas realizadas.

5.3 - Variação interobservador

5.3.1 Índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo

Para avaliar a concordância interoperador, foram utilizadas 60 avaliações realizadas por dois operadores. Cada operador realizou uma aquisição tridimensional do rim com medida do índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo. Imediatamente após a aquisição tridimensional, o operador mediu a distância entre a sonda e o rim avaliado. Foram utilizadas correlações intraclasse acompanhadas de gráficos de Bland-Altman para verificação de possíveis padrões (Figuras 11, 12 e 13).

Figura 11 – Gráfico representativo da diferença da medida dos índices de vascularização pelo índice de vascularização médio: gráfico de Bland-Altman para a variação interexaminadores do índice de vascularização. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Figura 12 – Gráfico representativo da diferença das medidas do índice de fluxo pelo índice de fluxo médio: gráfico de Bland-Altman para a variação interexaminadores do índice de fluxo. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Figura 13 – Gráfico representativo da diferença das medidas do índice de vascularização e fluxo pelo índice de vascularização e fluxo médio: gráfico de Bland-Altman para a variação interexaminadores do índice de vascularização e fluxo. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Pelos Gráficos 11 a 13, observamos tendência a aumento da variação inter-observador quando os índices avaliados são maiores. A Tabela 4 representa as medidas de concordância interexaminador.

Tabela 4 - Medidas de concordância interexaminadores para o índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo em rins de fetos de 20 a 38 semanas sem dilatação de vias urinárias. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Medida		Correlação	IC (95%)	
		intra-classe	Inferior	Superior
Interexaminadores	Índice de vascularização	0,46	0,24	0,64
	Índice de fluxo	0,66	0,49	0,79
	Índice de vascularização e fluxo	0,49	0,28	0,67

Observamos que as concordâncias interobservadores são intermediárias para os parâmetros avaliados.

5.3.2 Índices corrigidos pela profundidade

Para avaliar a concordância interoperador dos índices corrigidos pela profundidade, utilizamos correlações intraclass acompanhadas de gráficos de Bland-Altman para verificação de possíveis padrões (Figuras 14, 15 e 16).

Figura 14 – Gráfico representativo da diferença das medidas do índice de vascularização corrigido pela profundidade pelo índice de vascularização corrigido pela profundidade médio: gráfico de Bland-Altman para a variação interexaminadores do índice de vascularização corrigido pela profundidade. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Figura 15 – Gráfico representativo da diferença das medidas do índice de fluxo corrigido pela profundidade pelo índice de fluxo corrigido pela profundidade médio: gráfico de Bland-Altman para a variação interexaminadores do índice de fluxo corrigido pela profundidade. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Figura 16 – Gráfico representativo da diferença das medidas do índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade pelo índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade: gráfico de Bland-Altman para a variação interexaminadores do índice de vascularização e fluxo corrigido pela profundidade. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Pelos Gráficos 14 a 16, observamos que há aumento da diferença entre as medidas nas medidas maiores, principalmente do índice de vascularização e fluxo.

A Tabela 5 representa as medidas de concordância interexaminador.

Tabela 5 - Medidas de concordância interexaminadores para o índice de vascularização, índice de fluxo e índice de vascularização e fluxo corrigidos pela profundidade em rins de fetos de 20 a 38 semanas sem dilatação de vias urinárias. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Medida	Correlação intra-classe	IC (95%)	
		Inferior	Superior
Índice de vascularização _{CP}	0,67	0,50	0,79
Interexaminadores Índice de fluxo _{CP}	0,85	0,76	0,91
Índice de vascularização e fluxo _{CP}	0,71	0,56	0,82

Observamos que, após a correção dos índices pela profundidade, a variação inter-observador apresenta melhor correlação intraclass. A correlação é mediana para o índice de vascularização (0,67), porém é boa para os índices de fluxo e de vascularização e fluxo (0,71 e 0,85, respectivamente).

5.4 - Caracterização dos fetos com alterações de vias urinárias.

Foram avaliados inicialmente 29 fetos com dilatação de vias urinárias.

Um feto foi excluído por ter sido submetido à interrupção médica de gestação.

Três fetos não puderam ter a avaliação tridimensional realizada devido à posição fetal desfavorável.

Um feto foi excluído por falta de seguimento.

Um feto foi excluído por seguimento insuficiente (quatro semanas).

Foram incluídos 23 fetos na avaliação final.

Os diagnósticos pós-natais estão representados na tabela 6.

Tabela 6 – Diagnóstico pós-natal dos 23 fetos com dilatação de vias urinárias incluídos no estudo. NEM – maio de 2007 a julho de 2009

<i>Diagnóstico pós-natal</i>	<i>Número de pacientes</i>
Pieloectasia de regressão espontânea	6
Refluxo vesicoureteral bilateral	5
Válvula de uretra posterior	3
Síndrome de junção pieloureteral bilateral	3
Duplicação pielocalicial + ureterocele	2
Pieloectasia persistente sem refluxo e sem obstrução	1
Síndrome de Prune-Belly	1
Sinus urogenital com obstrução vesical	1
Síndrome de junção pieloureteral à direita + rim multicístico à esquerda	1

A idade gestacional no momento da avaliação variou de 20 a 40 semanas de amenorreia (média 29,7 semanas; desvio padrão 6,59 semanas).

Um feto apresentava dilatação isolada da bexiga, sem dilatação do sistema pielocalicial. Dez fetos apresentavam associação de dilatação vesical e dilatação do

sistema pielocalicial. Doze fetos apresentavam dilatação do sistema pielocalicial sem dilatação vesical.

Seguimento e desfecho

O tempo de seguimento pós-natal variou de 25 a 79 semanas (média = 43,72 +/- 18,8 semanas).

Um paciente morreu no período neonatal devido à insuficiência renal grave.

Outros quatro pacientes evoluíram com insuficiência renal (clearance de creatinina 48,8; 44,4; 26,7 e 39,9 ml/min por 1.73 m², respectivamente com 25,2, 33,6, 50 e 51 semanas de vida). O diagnóstico pós-natal e seguimento dos cinco pacientes com insuficiência renal estão representados na tabela 7.

Dezoito fetos (78,2%) mantiveram a função renal normal.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, conforme a função renal no momento da avaliação:

- Fetos que evoluíram com insuficiência renal no seguimento pós-natal (IR+): cinco pacientes;

- Fetos que evoluíram com função renal normal no seguimento pós-natal (IR): dezoito pacientes.

Tabela 7 - Diagnóstico pós-natal e seguimento dos cinco pacientes do estudo que evoluíram com insuficiência renal pós-natal. NEM – maio de 2007 a julho de 2009

<i>Diagnóstico pós-natal</i>	<i>Tempo de seguimento (semanas)</i>	<i>Clearance de Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)</i>
Pieloectasia sem refluxo e sem obstrução	25,2	48,8
Refluxo vesicoureteral grau V bilateral	33,6	44,4
Refluxo vesicoureteral grau V bilateral	50	26,7
Refluxo vesicoureteral grau III bilateral	51	39,9
Válvula de uretra posterior	Óbito neonatal 16 dias	

5.5 - Caracterização da vascularização renal à análise tridimensional nos fetos com alterações de vias urinárias.

A tabela 8 mostra a distribuição dos três índices avaliados nos fetos com dilatação de vias urinárias.

Tabela 8 – Valores dos índices vasculares avaliados nos fetos com dilatação de vias urinárias. NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Índice vascular	Mediana (Mínimo – Máximo)	Média (desvio padrão)
Índice de vascularização	11,99 (0,79 – 23,97)	12,89 (+/-6,47)
Índice de fluxo	42,79 (26,77 – 55,75)	41,92 (+/- 6,47)
Índice de vascularização e fluxo	5,74 (0,21 – 21,22)	6,24 (+/- 4,37)

5.6 - Análise dos subgrupos

Os dois grupos de pacientes (IR+ e IR-) foram comparados entre si e com os controles (CON). O número de pacientes em cada grupo está apresentado a seguir:

- Insuficiência renal (IR+): cinco pacientes;
- Função renal normal (IR-): 18 pacientes;
- Controle (CON): 73 fetos.

O índice de vascularização variou de 0,79 a 12,01 no grupo IR+ (média = 6,97 +/- 5,3), de 5,67 a 23,97 no grupo IR- (média = 14,62 +/- 5,24), e de 3,04 a 36,59 (14,67 +/- 7,26) no grupo CON. O índice de fluxo variou de 26,77 a 49,17 no grupo IR+ (média = 37,82 +/- 9,99), de 36,18 a 55,75 no grupo IR- (média = 43,51 +/- 5,51), e de 13,83 a 50,74 (média = 41,23 +/- 6,31) no grupo CON. O índice de vascularização e fluxo variou de 0,21 a 5,11 no grupo IR+ (média = 2,81 +/- 2,3), de 2,44 a 21,22 no grupo IR- (média = 7,35 +/- 4,31), e de 0,93 a 19,85 (média = 6,38 +/- 3,91) no grupo CON. A tabela 9 representa a média dos índices avaliados e a diferença estatística entre os grupos.

Tabela 9 – Índice de vascularização (IV), índice de fluxo (IF) e índice de vascularização e fluxo (IVF) nos três subgrupos avaliados (teste t Student). NEM – maio de 2007 a julho de 2009

	Média				P	
	CON	IR-	IR+	IR- x IR+	CON x IR+	CON x IR-
Índice de vascularização	14,67	14,62	6,97	0,009*	0,023*	0,97
Índice de fluxo	41,23	43,51	37,82	0,1	0,263	0,163
Índice de vascularização e fluxo	6,38	7,35	2,81	0,036*	0,048*	0,356

Podemos observar, na tabela 9, que o IV e o IVF apresentam-se significativamente mais baixos nos casos com insuficiência renal, quando comparados àqueles casos sem insuficiência renal e aos controles.

5.7 - Análise dos índices corrigidos pela profundidade

Como os índices divididos pela profundidade tiveram correlação com a idade gestacional, optamos pelo pareamento pela idade gestacional para avaliação dessas variáveis. Dessa forma, para cada caso com alteração de vias urinárias, foi escolhido o primeiro feto controle avaliado com idade gestacional semelhante. Caso não houvesse controle com idade gestacional semelhante, foi escolhido o primeiro controle com idade gestacional + ou – uma semana, e caso não houvesse + ou – duas semanas.

Foram avaliados 21 casos e 21 controles, e estudados os índices corrigidos pela profundidade dos casos em relação aos controles (IV_{CP} caso dividido por IV_{CP} controle, IF_{CP} caso dividido por IF_{CP} controle e IVF_{CP} caso dividido por IVF_{CP} controle).

Dos casos avaliados, quatro apresentaram insuficiência renal e dezessete, função renal normal.

As figuras 17 e 18 representam a distribuição de idade gestacional dos casos e nos controles avaliados.

Figura 17 - Gráfico representativo do número de fetos por idade gestacional dos casos com malformação de vias urinárias avaliados no estudo dos índices divididos pela profundidade - NEM - maio de 2007 a julho de 2009

Figura 18 – Gráfico representativo do número de casos por idade gestacional dos fetos sem malformação de vias urinárias (controles) avaliados no estudo dos índices divididos pela profundidade - NEM – maio de 2007 a julho de 2009

Para cada caso, o índice dividido pela profundidade foi dividido pelo índice sobre a profundidade de seu controle. Dessa forma, foi calculada a porcentagem do índice do caso em relação ao seu controle. Por exemplo:

$$\frac{IV_{CP} \text{ caso}}{IV_{CP} \text{ controle}} \quad \frac{IF_{CP} \text{ caso}}{IF_{CP} \text{ controle}} \quad \frac{IVF_{CP} \text{ caso}}{IVF_{CP} \text{ controle}}$$

A tabela 10 representa as porcentagens dos índices corrigidos pela profundidade dos casos em relação aos seus controles, nos subgrupos de pacientes com e sem insuficiência renal.

Tabela 10 – Porcentagens dos índices corrigidos pela profundidade dos casos em relação aos controles em fetos que evoluíram com e sem insuficiência renal, e avaliação de diferença estatística entre eles (Mann-Whitney). NEM - maio de 2007 a julho de 2009

	Função renal normal (med (min-max))	Insuficiência renal (med (min-max))	p
Porcentagem do IV_{CP} caso em relação ao IV_{CP} controle	1,07 (0,19-3,42)	0,447 (0,08-0,57)	0,03*
Porcentagem do IF_{CP} caso em relação ao IF_{CP} controle	1,11 (0,41-3,33)	0,82 (0,39-1,29)	0,28
Porcentagem do IVF_{CP} caso em relação ao IVF_{CP} controle	1,245 (0,21-4,09)	0,35 (0,05-0,59)	0,009*

Observamos, na tabela 10, que os casos com insuficiência renal apresentaram IV_{CP} e IVF_{CP} significativamente mais baixos do que seus controles quando comparados aos casos sem insuficiência renal.

Discussão

6- Discussão

A avaliação da função renal fetal no período antenatal tem importância central para o aconselhamento dos pais, para a programação de tratamento pré-natal e parto e para a definição de em quais fetos seria aceito um pedido de interrupção de gestação em países que permitem a interrupção de gestação em fetos com doenças graves.

A análise da função renal fetal tem sido motivo de discussões e controvérsias nos últimos anos. Apesar de diversos métodos terem sido utilizados com o objetivo de estudar o funcionamento dos rins na vida antenatal (ultrassonografia, bioquímica sérica fetal, bioquímica urinária fetal), não existe método ideal até o momento, principalmente nos fetos com prognóstico intermediário(17, 54-61). Sendo assim, o uso de métodos complementares aos atualmente utilizados poderia melhorar a acurácia da predição de insuficiência renal nos fetos com doença renal bilateral.

Este é o primeiro estudo que avalia o uso do *Power Doppler* tridimensional na avaliação do fluxo renal em fetos com dilatação de vias urinárias. Encontramos diminuição de dois índices (índice de vascularização (IV) e índice de vascularização e fluxo (IVF)), em fetos que evoluíram com insuficiência renal pós-natal, quando comparados a controles e àqueles que evoluíram com função renal pós-natal normal. Observamos, pela primeira vez em fetos, que a profundidade tem influência nos índices vasculares, conforme já havia sido demonstrado *in vitro* e em cotilédones placentários de ovelhas(27). Encontramos melhora da variação interobservador

quando a profundidade é considerada na avaliação. Pela primeira vez na literatura, descrevemos os índices corrigidos pela profundidade e observamos que eles se correlacionam com a idade gestacional.

6.1 Parâmetros influenciando o valor dos índices vasculares

Apesar de inovadora nos rins fetais, a avaliação de fluxos ao *Power Doppler* tridimensional já foi motivo de estudos em outros órgãos fetais, principalmente pulmões e placenta(23, 25, 73). Conforme demonstrado por esses estudos e por aqueles realizados em fantasmas, apesar de a técnica ser factível as medidas dos índices vasculares variam amplamente com a variação da regulagem do aparelho(75-79, 88), e esse é um limite importante em estudos que avaliam vascularização em órgãos fetais. Os parâmetros que mais interferem no cálculo dos índices vasculares são a PRF e o ganho(76, 80). Por esse motivo, optamos por manter os parâmetros ultrassonográficos fixos (inclusive o ganho), evitando a variação artefactual dos índices estudados. Dessa forma, garantimos que a diferença dos índices observada em diferentes fetos não foi devido à variação gerada por diferenças na regulagem do aparelho.

Outro parâmetro que tem grande influência nos índices vasculares é a distância entre a sonda e o órgão avaliado (profundidade). Estudos realizados em fantasmas e em ovelhas demonstraram que as medidas do *Power Doppler* são influenciadas pela profundidade e que o aumento da profundidade se correlaciona, de forma negativa, com os índices vasculares(27, 74, 79). Entretanto nenhum estudo, até

o presente, avaliou a influência desse parâmetro na avaliação dos índices vasculares em órgãos fetais.

Como os fetos são móveis e o tecido subcutâneo varia de mulher para mulher, o estudo da influência da profundidade é fundamental para a avaliação da vascularização em órgãos fetais. Por esse motivo, medimos a profundidade imediatamente após a aquisição tridimensional do rim e estudamos a influência desse parâmetro nos índices vasculares.

Houve correlação dos três índices estudados com a profundidade, o que demonstra que a influência observada ‘in vitro’ também ocorre quando rins fetais são avaliados. Além disso, a variação interoperador foi melhor quando os índices foram corrigidos pela profundidade, o que corrobora a hipótese de que essa variável influencia as medidas dos índices vasculares e deve ser considerada quando órgãos fetais são estudados ao *Power Doppler* tridimensional.

Diferentemente dos índices vasculares brutos, os índices corrigidos pela profundidade se correlacionaram com a idade gestacional. Por não ser objetivo do presente estudo, o número de fetos controles foi insuficiente para a construção de curvas de normalidade por idade gestacional, o que representa um limite do nosso estudo.

Porém a avaliação dos índices IV_{CP} e IVF_{CP} demonstrou que eles se apresentaram significativamente mais baixos, em relação aos controles, nos fetos

com dilatação de vias urinárias que evoluíram com insuficiência renal pós-natal do que naqueles que evoluíram com função renal normal. Dessa forma, esses índices poderão vir a ter utilidade na prática clínica. Porém, para que possam ser utilizados, é necessária a construção de curvas de normalidade por idade gestacional de cada índice corrigido pela profundidade. A construção dessas curvas é objetivo de tese de doutorado que está sendo realizada neste departamento.

6.2 Índices que se encontraram diminuídos nos casos com insuficiência renal

Observamos que houve diminuição do IV e do IVF, mas não do IF, nos fetos que evoluíram com insuficiência renal comparados aos controles e àqueles sem insuficiência renal. O IV e o IVF correspondem aos voxels coloridos e coloridos balanceados, respectivamente, divididos pelo total de voxels, e o IF corresponde aos voxels coloridos balanceados divididos pelo total de voxels coloridos(26). Dessa forma, o IF não avalia o total de cor (movimento sanguíneo) em relação ao fundo sem movimento (cinza), e sim a intensidade dos voxels em relação ao total de voxels coloridos. Usando modelo de quantificação do fluxo em cotilédones de ovelhas, Morel et al. observaram que houve correlação dos três índices estudados (IV, IF e IVF) com o fluxo real observado. Entretanto, o IV e do IVF se correlacionaram melhor com os valores reais de fluxo do que o IF, o que vai de acordo com o observado em nosso estudo(27). Isso pode ser explicado pelo fato de o IF não levar em consideração o tecido imóvel subjacente.

Um único estudo publicado anteriormente avaliou os índices de vascularização ao *Power Doppler* tridimensional em rins de 106 fetos sem alteração de vias urinárias(81). Entretanto, nesse estudo, a PRF utilizada foi de 1,0. A PRF (Pulse Repetition Frequency ou escala de velocidade) representa a velocidade com que os pulsos ultrassonográficos são emitidos para a captação ao Doppler. Quando a emissão de pulsos tem velocidade alta, o aparelho é incapaz de detectar fluxos de baixa velocidade. Como o fluxo no córtex renal tem baixa velocidade, o uso de PRFs altas como 1,0 não permite a detecção desse tipo de fluxo. Em nosso estudo, a PRF utilizada foi de 0,3, o que permitiu a visualização de fluxos de baixa velocidade presentes no córtex renal. Histologicamente, há diminuição do número de glomérulos no parênquima de fetos com obstrução de vias urinárias que evoluem com insuficiência renal, há substituição tecidual por cistos tubulares e fibrose(44). Por esse motivo, a possibilidade de avaliação do fluxo presente no parênquima renal utilizando-se PRF mais baixa, representaria, de forma mais fidedigna, a diminuição dos glomérulos e do fluxo cortical renal nos fetos com insuficiência renal por obstrução de vias urinárias.

6.3 Doppler bidimensional

Como o *Power Doppler* tridimensional é uma técnica que exige treinamento e é mais demorada do que o Doppler bidimensional, uma das preocupações de nossa equipe foi verificar se o Doppler bidimensional poderia ser utilizado com o objetivo de avaliar a função renal fetal, e trazer resultados semelhantes ao uso do *Power Doppler* tridimensional, conforme demonstrado por Iura et al. (72). Para isso,

avaliamos, em estudo ainda não publicado e complementar a este, a velocidade máxima, o índice de pulsatilidade e o índice de resistência nas artérias renais nos fetos com dilatação de vias urinárias e em controles. Contrariamente a Iura et al., não encontramos diferença significativa de nenhum desses parâmetros nos fetos que evoluíram com e sem insuficiência renal pós-natal.

Diferentemente da avaliação do fluxo ao Doppler bidimensional, que avalia o fluxo na artéria renal, a aquisição tridimensional engloba o fluxo presente no parênquima renal. Como à histologia os fetos com obstrução de vias urinárias apresentam diminuição do número de glomérulos(29, 44, 69), a diminuição do fluxo no parênquima renal estaria mais bem representada na aquisição tridimensional de todo o parênquima do que no Doppler bidimensional das artérias renais, justificando o fato de não haver alteração ao Doppler bidimensional(89).

6.4 Rotação na aquisição tridimensional

Em nosso estudo foi utilizada rotação de 30 graus no delineamento dos rins pela técnica VOCAL. Estudos comparando rotações de 30, 15 e 9 graus para a construção de volumes pela técnica VOCAL observaram discreto aumento não significativo na reprodutibilidade quando utilizado maior número de rotações (a correlação intraclasse varia de 0,92 para rotações de trinta graus a 0,96 para rotações de nove graus)(90, 91). Dessa forma, optamos pela utilização de rotações de trinta graus, que proporcionam um tempo de exame menor com acurácia muito semelhante à de rotações de 15 ou 9 graus.

6.5 Insuficiência renal pós-natal

Observamos que cinco crianças com dilatação de vias urinárias na vida intra uterina evoluíram com insuficiência renal no período pós-natal (21,7% de nossa população). Essa taxa de insuficiência renal é baixa se comparada à descrita na literatura. Miguelez et al. verificaram 45% de mortalidade e 40% de insuficiência renal em fetos com obstrução baixa de vias urinárias(48). De forma semelhante, Anumba et al. observaram 57% de insuficiência renal 24 meses após o nascimento em fetos com obstrução baixa de vias urinárias(3). Entretanto, os estudos precedentes analisaram somente fetos com obstrução baixa de vias urinárias e, em nosso estudo, incluímos fetos com dilatação de vias urinárias alta, média e baixa diagnosticada no período pré-natal. Isso, aliado ao fato de termos excluído os fetos com acometimento grave que tiveram interrupção médica da gestação, fez com que as taxas de insuficiência renal fossem mais baixas em nosso estudo.

A perda da função renal em crianças que tiveram dilatação de vias urinárias no período antenatal é progressiva e pode ocorrer até a adolescência(11). Assim, qualquer forma de avaliação da função renal a curto prazo é limitada pelo seu potencial de incluir crianças que posteriormente terão insuficiência renal no grupo ‘função renal normal’.

Em nosso estudo, foram excluídas crianças com seguimento inferior a 24 semanas de vida (seis meses), pelo fato de esse período ser o mínimo necessário para a caracterização da função renal e da patologia subjacente. Já o seguimento na

primeira infância possibilita a avaliação do risco de óbito por insuficiência renal precoce, e de necessidade de diálise nessa fase.

Um de nossos objetivos futuros é o seguimento a longo prazo dessas crianças para verificar se a predição de insuficiência renal nos primeiros anos de vida continua válida para seguimentos a longo termo.

6.6 Diagnósticos diferenciais

Optamos pela inclusão de fetos com todo o tipo de acometimento bilateral e não somente com obstrução baixa. O diagnóstico diferencial em fetos com dilatação de vias urinárias é frequentemente muito difícil, às vezes impossível, na vida intra-uterina. Recentemente demonstramos, em estudo retrospectivo avaliando 54 fetos com dilatação bilateral de vias urinárias, que a avaliação antenatal é sensível para o diagnóstico de válvula de uretra posterior (sensibilidade de 94%), porém é muito pouco específica (especificidade de 42%), sendo o principal diagnóstico diferencial o refluxo vesico-ureteral, doença que é não obstrutiva e não foi incluída nos estudos realizados por Miguelez et al., e por Anumba et al.(92). Dessa forma, a avaliação da vascularização renal em fetos com diversas causas de dilatação de vias urinárias torna o método utilizável mais facilmente na avaliação antenatal de rotina.

6.7 Perspectivas futuras

O presente estudo demonstrou, pela primeira vez na literatura, que os índices vasculares medidos ao *Power Doppler* tridimensional (IV e IVF) estão diminuídos em fetos com dilatação de vias urinárias que evoluíram com insuficiência renal pós-natal. Além disso, observamos correlação negativa dos índices com a profundidade, confirmando ‘in vivo’ a influência da profundidade descrita ‘in vitro’(79).

A construção de curvas de normalidade dos índices divididos pela profundidade por idade gestacional possibilitará a avaliação do uso desses índices na estimativa da função renal de fetos com dilatação de vias urinárias e outras malformações. A associação desses índices com os métodos atualmente utilizados poderá melhorar a acurácia na avaliação da função renal em fetos com malformações de vias urinárias, e permitir o uso de técnicas menos invasivas na avaliação da função renal.

Conclusões

7- Conclusões:

O presente estudo permitiu concluir que:

1- Em fetos com morfologia renal normal à ultrassonografia, o IV variou de 3,04 a 36,95, o IF variou de 13,83 a 50,74 e o IVF variou de 0,93 a 19,85.

2- Não houve correlação entre os índices vasculares (IV, IF e IVF) e a idade gestacional.

3- Houve correlação negativa entre os três índices vasculares e a distância entre a sonda e o rim.

4- A análise da vascularização renal fetal ao *Power Doppler* tridimensional apresentou reprodutibilidade intermediária para os índices brutos, porém a reprodutibilidade foi boa para os índices corrigidos pela distância.

5- Em fetos com dilatação de vias urinárias o IV variou de 0,79 a 23,97, o IF variou de 26,77 a 55,75 e o IVF variou de 0,21 a 21,22.

6- O índice de vascularização e o índice de vascularização e fluxo foram significativamente mais baixos em fetos com dilatação de vias urinárias que evoluíram com insuficiência renal pós-natal, quando comparados ao grupo controle e aos fetos com dilatação de vias urinárias que evoluíram com função renal normal no período pós-natal.

Referências

8- Referencias

1. Sekhobo JP, Druschel CM. An evaluation of congenital malformations surveillance in New York State: an application of Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines for evaluating surveillance systems. *Public Health Rep* 2001 Jul-Aug;116(4):296-305.
2. De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. [Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of congenital malformations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005 Feb;34(1 Pt 1):8-16.
3. Anumba DO, Scott JE, Plant ND, Robson SC. Diagnosis and outcome of fetal lower urinary tract obstruction in the northern region of England. *Prenat Diagn* 2005 Jan;25(1):7-13.
4. Ramos JL, Carvalho MH, Zugaib M. [Socio demographic characterization and perinatal outcome of pregnancies with ultrasonographic diagnosis of major fetal malformation in a referral centre]. *Rev Assoc Med Bras* 2009 Jul-Aug;55(4):447-51.
5. Gloor JM, Ogburn PL, Jr., Breckle RJ, Morgenstern BZ, Milliner DS. Urinary tract anomalies detected by prenatal ultrasound examination at Mayo Clinic Rochester. *Mayo Clin Proc* 1995 Jun;70(6):526-31.
6. Wilson RD, Morrison MG, Wittmann BK, Coleman GU. Clinical follow-up of fetal urinary tract anomalies diagnosed prenatally by ultrasound. *Fetal Ther* 1988;3(3):141-51.
7. Shroff R, Wright E, Ledermann S, Hutchinson C, Rees L. Chronic hemodialysis in infants and children under 2 years of age. *Pediatr Nephrol* 2003 Apr;18(4):378-83.
8. Anochie I, Eke F. Obstructive uropathy in childhood, as seen in University of Port Harcourt Teaching Hospital, Nigeria. *Niger J Med* 2004 Apr-Jun;13(2):136-9.
9. Eckoldt F, Heling KS, Woderich R, Wolke S. Posterior urethral valves: prenatal diagnostic signs and outcome. *Urol Int* 2004;73(4):296-301.
10. Rahman MH, Karim MA, Hoque E, Hossain MM. Chronic renal failure in children. *Mymensingh Med J* 2005 Jul;14(2):156-9.
11. Kousidis G, Thomas DF, Morgan H, Haider N, Subramaniam R, Feather S. The long-term outcome of prenatally detected posterior urethral valves: a 10 to 23-year follow-up study. *BJU Int* 2008 Sep;102(8):1020-4.
12. Glazer GM, Filly RA, Callen PW. The varied sonographic appearance of the urinary tract in the fetus and newborn with urethral obstruction. *Radiology* 1982 Aug;144(3):563-8.
13. Glick PL, Harrison MR, Golbus MS, Adzick NS, Filly RA, Callen PW, et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis II: Prognostic criteria and selection for treatment. *J Pediatr Surg* 1985 Aug;20(4):376-87.
14. Corteville JE, Gray DL, Crane JP. Congenital hydronephrosis: correlation of fetal ultrasonographic findings with infant outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Aug;165(2):384-8.
15. Daikha-Dahmane F, Dommergues M, Muller F, Narcy F, Lacoste M, Beziau A, et al. Development of human fetal kidney in obstructive uropathy: correlations with ultrasonography and urine biochemistry. *Kidney Int* 1997 Jul;52(1):21-32.

16. Hutton KA, Thomas DF, Davies BW. Prenatally detected posterior urethral valves: qualitative assessment of second trimester scans and prediction of outcome. *J Urol* 1997 Sep;158(3 Pt 2):1022-5.
17. Morris RK, Malin GL, Khan KS, Kilby MD. Antenatal ultrasound to predict postnatal renal function in congenital lower urinary tract obstruction: systematic review of test accuracy. *BJOG* 2009 Sep;116(10):1290-9.
18. Nicolaides KH, Cheng HH, Snijders RJ, Moniz CF. Fetal urine biochemistry in the assessment of obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Mar;166(3):932-7.
19. Muller F, Dommergues M, Mandelbrot L, Aubry MC, Nihoul-Fekete C, Dumez Y. Fetal urinary biochemistry predicts postnatal renal function in children with bilateral obstructive uropathies. *Obstet Gynecol* 1993 Nov;82(5):813-20.
20. Mujezinovic F, Alfirovic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007 Sep;110(3):687-94.
21. Hasbun J, Alcalde JL, Sepulveda W. Three-dimensional power Doppler sonography in the prenatal diagnosis of a true knot of the umbilical cord: value and limitations. *J Ultrasound Med* 2007 Sep;26(9):1215-20.
22. Wataganara T, Sutanthaviboon A, Ngercham S, Vantanasiri C. Three-dimensional power Doppler in the diagnosis and surgical management of thoraco-omphalopagus conjoined twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Aug;32(2):236-7.
23. Barthä JL, Moya EM, Hervias-Vivancos B. Three-dimensional power Doppler analysis of cerebral circulation in normal and growth-restricted fetuses. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009 Sep;29(9):1609-18.
24. de Paula CF, Ruano R, Campos JA, Zugaib M. Quantitative analysis of placental vasculature by three-dimensional power Doppler ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks of gestation. *Placenta* 2009 Feb;30(2):142-8.
25. Ruano R, Aubry MC, Barthe B, Mitanchez D, Dumez Y, Benachi A. Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power Doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Dec;195(6):1720-8.
26. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Aug;14(2):139-43.
27. Morel O, Pachy F, Chavatte-Palmer P, Bonneau M, Gayat E, Laigre P, et al. Correlation between utero-placental three-dimensional power Doppler indices and the uterine real blood flow: Evaluation in a pregnant sheep experimental model. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Jul 8.
28. Gasser B, Mauss Y, Ghnassia JP, Favre R, Kohler M, Yu O, et al. A quantitative study of normal nephrogenesis in the human fetus: its implication in the natural history of kidney changes due to low obstructive uropathies. *Fetal Diagn Ther* 1993 Nov-Dec;8(6):371-84.
29. Qureshi F, Jacques SM, Seifman B, Quintero R, Evans MI, Smith C, et al. In utero fetal urine analysis and renal histology correlate with the outcome in fetal obstructive uropathies. *Fetal Diagn Ther* 1996 Sep-Oct;11(5):306-12.

30. Barakat AY, Baasiri GM, Mounla NA. The incidence of congenital abnormalities of the kidney and urogenital system in Lebanon. *J Med Liban* 1989;38(1):43-50.
31. Barakat AJ, Butler MG, Cobb CG, Coursey JW, Shah D. Reliability of ultrasound in the prenatal diagnosis of urinary tract abnormalities. *Pediatr Nephrol* 1991 Jan;5(1):12-4.
32. Sanghvi KP, Merchant RH, Gondhalekar A, Lulla CP, Mehta AA, Mehta KP. Antenatal diagnosis of congenital renal malformations using ultrasound. *J Trop Pediatr* 1998 Aug;44(4):235-40.
33. Raboei E, Abou-Seoud M, Abou-Nassef N, Mehboob F, Saggaf A, Luoma R. Prenatal ultrasound screening of the urinary tract is useful. *Pediatr Surg Int* 2002 Sep;18(5-6):432-4.
34. Luoma R, Raboei E. [Prenatal ultrasound screening and urinary tract findings]. *Duodecim* 2002;118(11):1121-5.
35. Dumez Y. [Fetal renal impairment syndrome]. *Ann Urol (Paris)* 2004 Aug;38(4):173-9.
36. Ismaili K, Avni FE, Wissing KM, Hall M. Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephrouropathies. *J Pediatr* 2004 Jun;144(6):759-65.
37. Vu KH, Van Dyck M, Daniels H, Proesmans W. Renal outcome of children with one functioning kidney from birth. A study of 99 patients and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2008 Aug;167(8):885-90.
38. Reinberg Y, de Castano I, Gonzalez R. Prognosis for patients with prenatally diagnosed posterior urethral valves. *J Urol* 1992 Jul;148(1):125-6.
39. Cusick EL, Didier F, Droulle P, Schmitt M. Mortality after an antenatal diagnosis of foetal uropathy. *J Pediatr Surg* 1995 Mar;30(3):463-6.
40. Oliveira EA, Rabelo EA, Pereira AK, Diniz JS, Cabral AC, Leite HV, et al. Prognostic factors in prenatally-detected posterior urethral valves: a multivariate analysis. *Pediatr Surg Int* 2002 Dec;18(8):662-7.
41. Woolf AS, Hillman KA. Unilateral renal agenesis and the congenital solitary functioning kidney: developmental, genetic and clinical perspectives. *BJU Int* 2007 Jan;99(1):17-21.
42. Reuss A, Wladimiroff JW, Scholtmeijer RJ, Stewart PA, Sauer PJ, Niermeijer MF. Prenatal evaluation and outcome of fetal obstructive uropathies. *Prenat Diagn* 1988 Feb;8(2):93-102.
43. Ismaili K, Avni FE, Piepsz A, Wissing KM, Cochat P, Aubert D, et al. Current management of infants with fetal renal pelvis dilation: a survey by French-speaking pediatric nephrologists and urologists. *Pediatr Nephrol* 2004 Sep;19(9):966-71.
44. El-Ghoneimi A, Desgrippes A, Luton D, Macher MA, Guibourdenche J, Garel C, et al. Outcome of posterior urethral valves: to what extent is it improved by prenatal diagnosis? *J Urol* 1999 Sep;162(3 Pt 1):849-53.
45. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikstrom S. Prognostic factors of posterior urethral valves and the role of antenatal detection. *Pediatr Nephrol* 2004 Aug;19(8):874-9.

46. Kilby M, Khan K, Morris K, Daniels J, Gray R, Magill L, et al. PLUTO trial protocol: percutaneous shunting for lower urinary tract obstruction randomised controlled trial. *BJOG* 2007 Jul;114(7):904-5, e1-4.
47. Hutton KA, Thomas DF, Arthur RJ, Irving HC, Smith SE. Prenatally detected posterior urethral valves: is gestational age at detection a predictor of outcome? *J Urol* 1994 Aug;152(2 Pt 2):698-701.
48. Miguelez J, Bunduki V, Yoshizaki CT, Sadek Ldos S, Koch V, Peralta CF, et al. Fetal obstructive uropathy: is urine sampling useful for prenatal counselling? *Prenat Diagn* 2006 Jan;26(1):81-4.
49. Mandelbrot L, Dumez Y, Muller F, Dommergues M. Prenatal prediction of renal function in fetal obstructive uropathies. *J Perinat Med* 1991;19 Suppl 1:283-7.
50. Zaccara A, Giorlandino C, Mobili L, Brizzi C, Bilancioni E, Capolupo I, et al. Amniotic fluid index and fetal bladder outlet obstruction. Do we really need more? *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 2):1657-60.
51. Muller F, Dommergues M, Bussieres L, Lortat-Jacob S, Loirat C, Oury JF, et al. Development of human renal function: reference intervals for 10 biochemical markers in fetal urine. *Clin Chem* 1996 Nov;42(11):1855-60.
52. Dommergues M, Muller F, Ngo S, Hohlfeld P, Oury JF, Bidat L, et al. Fetal serum beta2-microglobulin predicts postnatal renal function in bilateral uropathies. *Kidney Int* 2000 Jul;58(1):312-6.
53. Golbus MS, Filly RA, Callen PW, Glick PL, Harrison MR, Anderson RL. Fetal urinary tract obstruction: management and selection for treatment. *Semin Perinatol* 1985 Jul;9(2):91-7.
54. Johnson MP, Corsi P, Bradfield W, Hume RF, Smith C, Flake AW, et al. Sequential urinalysis improves evaluation of fetal renal function in obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Jul;173(1):59-65.
55. Elder JS, O'Grady JP, Ashmead G, Duckett JW, Philipson E. Evaluation of fetal renal function: unreliability of fetal urinary electrolytes. *J Urol* 1990 Aug;144(2 Pt 2):574-8; discussion 93-4.
56. Lipitz S, Ryan G, Samuell C, Haeusler MC, Robson SC, Dhillon HK, et al. Fetal urine analysis for the assessment of renal function in obstructive uropathy. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jan;168(1 Pt 1):174-9.
57. Bensman A. [Prognosis of prenatal uropathies: should fetal urine tests be continued?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;25(5):510-4.
58. Guez S, Assael BM, Melzi ML, Tassis B, Nicolini U. Shortcomings in predicting postnatal renal function using prenatal urine biochemistry in fetuses with congenital hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 1996 Oct;31(10):1401-4.
59. Nicolini U, Spelzini F. Invasive assessment of fetal renal abnormalities: urinalysis, fetal blood sampling and biopsy. *Prenat Diagn* 2001 Nov;21(11):964-9.
60. Lopez C, Faure JM, Deschamps F, Boulot P, Averous M. [Role of fetal urine sampling in the prenatal diagnosis of malformative uropathies]. *Prog Urol* 2002 Dec;12(6):1261-7.
61. Morris RK, Quinlan-Jones E, Kilby MD, Khan KS. Systematic review of accuracy of fetal urine analysis to predict poor postnatal renal function in cases of congenital urinary tract obstruction. *Prenat Diagn* 2007 Oct;27(10):900-11.
62. Nava S, Bocconi L, Zuliani G, Kustermann A, Nicolini U. Aspects of fetal physiology from 18 to 37 weeks' gestation as assessed by blood sampling. *Obstet Gynecol* 1996 Jun;87(6):975-80.

63. Gozzo ML, Noia G, Barbaresi G, Colacicco L, Serraino MA, De Santis M, et al. Reference intervals for 18 clinical chemistry analytes in fetal plasma samples between 18 and 40 weeks of pregnancy. *Clin Chem* 1998 Mar;44(3):683-5.
64. Berry SM, Lecolier B, Smith RS, Bercau G, Dombrowski MP, Puder KS, et al. Predictive value of fetal serum beta 2-microglobulin for neonatal renal function. *Lancet* 1995 May 20;345(8960):1277-8.
65. Cobet G, Gummelt T, Bollmann R, Tennstedt C, Brux B. Assessment of serum levels of alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin, and retinol binding protein in the fetal blood. A method for prenatal evaluation of renal function. *Prenat Diagn* 1996 Apr;16(4):299-305.
66. Tassis BM, Trespidi L, Tirelli AS, Bocconi L, Zoppini C, Nicolini U. In fetuses with isolated hydronephrosis, urinary beta 2-microglobulin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) have a limited role in the prediction of postnatal renal function. *Prenat Diagn* 1996 Dec;16(12):1087-93.
67. Tassis BM, Trespidi L, Tirelli AS, Pace E, Boschetto C, Nicolini U. Serum beta 2-microglobulin in fetuses with urinary tract anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Jan;176(1 Pt 1):54-7.
68. Ciardelli V, Rizzo N, Farina A, Vitarelli M, Boni P, Bovicelli L. Prenatal evaluation of fetal renal function based on serum beta(2)-microglobulin assessment. *Prenat Diagn* 2001 Jul;21(7):586-8.
69. Poucell-Hatton S, Huang M, Bannykh S, Benirschke K, Masliah E. Fetal obstructive uropathy: patterns of renal pathology. *Pediatr Dev Pathol* 2000 May-Jun;3(3):223-31.
70. Bunduki V, Saldanha LB, Sadek L, Miguelez J, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal renal biopsies in obstructive uropathy: feasibility and clinical correlations--preliminary results. *Prenat Diagn* 1998 Feb;18(2):101-9.
71. Iura T, Makinoda S, Fujita S, Matsuzawa S, Waseda T, Ohshima K, et al. Analysis of renal artery hemodynamics in normal fetuses using the color Doppler method. *Fetal Diagn Ther* 2005 Mar-Apr;20(2):86-90.
72. Iura T, Makinoda S, Tomizawa H, Watanabe Y, Waseda T, Inoue H, et al. Hemodynamics of the renal artery and descending aorta in fetuses with renal disease using color Doppler ultrasound--longitudinal comparison to normal fetuses. *J Perinat Med* 2005;33(3):226-31.
73. Guiot C, Gaglioti P, Oberto M, Piccoli E, Rosato R, Todros T. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Feb;31(2):171-6.
74. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Sep;32(4):540-50.
75. Raine-Fenning NJ, Welsh AW, Jones NW, Bugg G. Methodological considerations for the correct application of quantitative three-dimensional power Doppler angiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Jul;32(1):115-7; author reply 7-8.
76. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, et al. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-

- dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Sep;32(4):551-9.
77. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Dec;22(6):633-9.
78. Welsh AW, Fisk NM. Observer variation study and the potential of power Doppler energy. *Fertil Steril* 2002 Apr;77(4):854; author reply -5.
79. Gudmundsson S, Valentin L, Pirhonen J, Olofsson PA, Dubiel M, Marsal K. Factors affecting color Doppler energy ultrasound recordings in an in-vitro model. *Ultrasound Med Biol* 1998 Jul;24(6):899-902.
80. Martins WP, Raine-Fenning NJ, Ferriani RA, Nastri CO. Quantitative three-dimensional power Doppler angiography: a flow-free phantom experiment to evaluate the relationship between color gain, depth and signal artifact. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Mar;35(3):361-8.
81. Chang CH, Yu CH, Ko HC, Chen WC, Chang FM. Quantitative three-dimensional power Doppler sonography for assessment of the fetal renal blood flow in normal gestation. *Ultrasound Med Biol* 2003 Jul;29(7):929-33.
82. Maizels M, Alpert SA, Houston JT, Sabbagha RE, Parilla BV, MacGregor SN. Fetal bladder sagittal length: a simple monitor to assess normal and enlarged fetal bladder size, and forecast clinical outcome. *J Urol* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1995-9.
83. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990;18(3):165-72.
84. Masson P, De Luca G, Tapia N, Le Pommélet C, Es Sathi A, Touati K, et al. [Postnatal investigation and outcome of isolated fetal renal pelvis dilatation]. *Arch Pediatr* 2009 Aug;16(8):1103-10.
85. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987 Jun;34(3):571-90.
86. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999 Jun;8(2):135-60.
87. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995 Oct 21;346(8982):1085-7.
88. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR. The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique. *Ultrasound Med Biol* 2003 Dec;29(12):1685-90.
89. Bude RO, Rubin JM, Adler RS. Power versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. *Radiology* 1994 Sep;192(3):777-80.
90. Peixoto-Filho FM, Sa RA, Lopes LM, Velarde LG, Marchiori E, Ville Y. Three-dimensional ultrasound fetal urinary bladder volume measurement: reliability of rotational (VOCAL) technique using different steps of rotation. *Arch Gynecol Obstet* 2007 Oct;276(4):345-9.
91. Cheong KB, Leung KY, Chan HY, Lee YP, Yang F, Tang MH. Comparison of inter- and intraobserver agreement between three types of fetal volume

measurement technique (XI VOCAL, VOCAL and multiplanar). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Mar;33(3):287-94.

92. Bernardes LS, Aksnes G, Saada J, Masse V, Elie C, Dumez Y, et al. Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Oct;34(4):419-23.