

# **Obstrução do trato urinário inferior fetal: Diagnóstico, abordagem e seguimento**

**Daniel José Vilardouro Veras**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado integrado)

Orientadora: Doutora Fernanda Taliberti Pereto Meyer

**fevereiro de 2025**

**Folha em branco**

## **Declaração de Integridade**

Eu, Daniel José Vilardouro Veras que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43811 do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 26/02/2025

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente  
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

**Folha em branco**

## **Agradecimentos**

À minha mãe por ter sempre primado a minha educação, pelas conversas e por me ter acompanhado em cada ano da minha formação, desta dissertação e da minha vida.

Ao meu pai, por ter sido sempre a minha salvaguarda e a minha referência.

À Dra. Fernanda Meyer, por ter aceite o meu convite para orientação da minha dissertação de Mestrado e pela disponibilidade e confiança demonstrada.

À Dra. Maria Eduarda Marques e à Dra. Graça Gabriel pela ajuda e tempo despendido.

Aos colegas que me acompanharam e tanto me ouviram ao decorrer da realização deste trabalho.

A toda a minha família e amigos e os que considero ambos. Obrigado pelas aventuras.

À Covilhã e à UBI, um bem-haja.

**Folha em branco**

## Resumo

A obstrução do trato urinário inferior é uma das mais frequentes anomalias congênitas do trato urinário. Trata-se de uma perturbação geniturinária fetal complexa, que abrange um grupo heterogêneo de anomalias. Esta condição ocorre quando a saída da bexiga fetal encontra-se bloqueada. A obstrução desencadeia uma sequência de eventos que pode resultar na interrupção do fluxo urinário normal do feto, levando a oligodrômio, entre outras complicações. Estas contribuem para uma maior morbimortalidade neonatal e podem acarretar efeitos negativos, a longo prazo, no funcionamento renal, além de aumentar o risco de prematuridade e hipoplasia pulmonar neonatal.

Avanços no diagnóstico e na gestão dessas anomalias são cruciais para melhorar os desfechos fetais. Uma compreensão mais aprofundada da fisiopatologia, aliada ao desenvolvimento de ferramentas diagnósticas e terapêuticas, possibilita, atualmente, a oferta de terapias *in utero* para determinadas malformações. Além disso, a previsão precisa da gravidade da doença influencia significativamente a eficácia das intervenções fetais e constitui um dos fatores mais determinantes do prognóstico pré-natal e pós-natal. Contudo, a raridade desta condição, a falta de uniformização no diagnóstico e abordagem, bem como o precário seguimento dos desfechos pós-natais, prejudicam esses fundamentos e logo o estado de conhecimento atual.

Contextualizando a epidemiologia e causas de LUTO pré-natal, esta monografia tem como principais objetivos caracterizar os métodos e sinais de diagnóstico e identificar possíveis ações e os seus prognósticos quando na presença de LUTO pré-natal.

Para a introdução e contextualização complementar desta revisão da literatura, foi realizada, de forma não sistemática, uma análise de um conjunto de artigos científicos publicados nas bases de dados “PubMed” e “Scopus”, utilizando os termos de pesquisa “LUTO”, “CAKUT” e “hydronephrosis”, além de operadores booleanos (“AND” e “OR”).

Para a realização dos objetivos estabelecidos, foram utilizados os seguintes termos e operadores booleanos:

((“lower urinary tract obstruction” OR “fetal lower urinary tract obstruction” OR LUTO) AND (diagnos\* OR “diagnos\* and examination\*” OR “diagnostic techniques and procedures” OR treatment\* OR therap\* OR “follow-up” OR methods OR “treatment outcome”) NOT (adult\* OR aged OR elderly)).

Para este fim, foram selecionados apenas artigos de revisão, revisão sistemática e meta-análises, pois procurou-se analisar conteúdos concisos e relevantes. Considerando maior interesse pelos últimos 20 anos, foram aferidos 44 artigos.

## **Palavras-chave**

Obstrução do Trato Urinário Inferior;Anomalias Congénitas;Diagnóstico Pré-Natal;Intervenções Fetais;Seguimento Pós-Natal

## Abstract

The obstruction of the lower urinary tract is one of the most frequent congenital anomalies of the urinary system. It is a complex fetal genitourinary disorder encompassing a heterogeneous group of abnormalities. This condition occurs when the fetal bladder's outlet becomes blocked. The obstruction triggers a sequence of events that may disrupt the fetus's normal urinary flow, leading to oligohydramnios and other complications. These complications contribute to increased neonatal morbidity and mortality and can have long-term negative effects on renal function, while also heightening the risk of prematurity and neonatal pulmonary hypoplasia.

Advances in the diagnosis and management of these anomalies are crucial for improving fetal outcomes. A deeper understanding of the pathophysiology, combined with the development of diagnostic and therapeutic tools, currently enables the provision of *in utero* therapies for specific malformations. Furthermore, an accurate assessment of disease severity significantly impacts the efficacy of fetal interventions and is one of the most critical determinants of prenatal and postnatal prognosis. However, the rarity of this condition, the lack of standardized diagnostic and management approaches, and the insufficient follow-up of postnatal outcomes undermine these foundations and, consequently, the current state of knowledge.

In the context of prenatal LUTO epidemiology and causes, this monograph aims to characterize diagnostic methods and indicators and identify possible actions and their prognoses in the presence of prenatal LUTO.

For the introduction and complementary contextualization of this literature review, a non-systematic analysis was conducted on a set of scientific articles published in the "PubMed" and "Scopus" databases, using the terms "LUTO," "CAKUT," and "hydronephrosis," along with Boolean operators ("AND" and "OR").

To achieve the established objectives, the following terms and Boolean operators were used:

((("lower urinary tract obstruction" OR "fetal lower urinary tract obstruction" OR LUTO) AND (diagnos\* OR "diagnos\* and examination\*" OR "diagnostic techniques and procedures" OR treatment\* OR therap\* OR "follow-up" OR methods OR "treatment outcome")) NOT (adult\* OR aged OR elderly))

For this purpose, only review articles, systematic review articles and meta-analysis were selected, as the aim was to analyze concise and relevant content. Considering a greater interest in the last 20 years, 44 articles were assessed.

## **Keywords**

Lower Urinary Tract Obstruction; Congenital Anomalies; Prenatal Diagnosis; Fetal Interventions; Postnatal Follow-Up

# Índice

1. Contexto Epidemiológico e Fisiopatológico.....	1
1.1. Desenvolvimento fisiológico.....	1
1.2. Anomalias congênitas.....	1
1.3. LUTO e as suas causas.....	3
1.4. Consequências urológicas de LUTO.....	6
1.5. Consequências pulmonares de LUTO.....	7
2. Metodologia.....	9
3. Avaliação Pré-Natal - Diagnóstico.....	11
3.1. Biomarcadores morfológicos.....	11
3.1.1. Ecografia.....	11
3.1.2. Outros métodos de avaliação anatômica.....	19
3.1.3. Avaliação pré-natal do sexo e malformações.....	21
3.2. Biomarcadores genéticos (cariótipo e testes genéticos).....	22
3.3. Marcadores bioquímicos.....	23
3.3.1. Urina fetal.....	23
3.3.2. Soro fetal.....	27
3.3.3. Biópsia.....	28
3.3.4. Desafios e considerações.....	28
3.4. Considerações.....	29
4. Avaliação Pré-Natal do Prognóstico com Seleção de Candidatos à Intervenção Fetal.....	30
5. Abordagem Pré-Natal.....	36
5.1. Justificação para intervenção pré-natal.....	36
5.2. Gestão e opções terapêuticas.....	36
5.2.1. Parto precoce.....	37
5.2.2. Interrupção da gravidez.....	37
5.2.3. Gestão expectante.....	38
5.2.4. Amnioinfusão seriada.....	38
5.2.5. Cirurgia fetal aberta.....	39
5.2.6. Vesicocentese.....	39
5.2.7. Desvio vesicoamniótico.....	40
5.2.8. Cistoscopia fetal.....	44
5.2.9. Comparação entre intervenções.....	47
5.3. Janela de intervenção.....	50

5.4. Gestão do anteparto e do parto.....	52
6. Gestão e Resultado Pós-Natal.....	53
7. Envolvimento da Equipa Multidisciplinar.....	58
8. Aconselhamento Parental e Familiar.....	59
9. Perspetivas Futuras.....	60
10. Conclusões.....	62
11. Bibliografia.....	63

## **Lista de Figuras**

Figura 1 - Fluxograma da recolha de artigos.....	10
Figura 2 - Esboço da técnica de derivação vesicoamniótica sob orientação ecográfica.....	41
Figura 3 - Esboço da técnica de cistoscopia fetal sob orientação ecográfica....	46

**Folha em branco**

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão.....	10
--	----

**Folha em branco**

## Lista de Acrónimos

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADPK	Rins poliquísticos autossómicos dominantes
AU	Atresia uretral
CAKUT	Anomalias congénitas do rim e das vias urinárias
CHARGE	Coloboma, cardiopatia, atresia das coanas, atraso do crescimento e desenvolvimento, hipoplasia dos genitais, anomalias dos pavilhões auriculares/surdez
CMA	Microarranjos cromossómicos
DLB	Diâmetro longitudinal da bexiga
DPA	Diâmetro anteroposterior
DRC	Doença renal crónica
DRT	Doença renal terminal
FISH	Hibridização fluorescente in Situ
GGTP	Gama-glutamil transpeptidase
HC	Hidronefrose congénita
ITU	Infeção do trato urinário
LUTO	Obstrução do trato urinário inferior
MCDK	Rim displásico multiquístico
MMHI	Síndrome de megabexiga microcólon e hipoperistaltismo intestinal
PBS	Síndrome Prune Belly/Síndrome de Eagle Barrett/Síndrome da Triade
PEPT	Perturbação de stresse pós-traumático
PLUTO	Derivação percutânea na obstrução do trato urinário inferior
PROM	Rutura prematura das membranas
RVU	Refluxo vesicoureteral
SFU	Society for Fetal Urology
TA-CVS	Amostragem transabdominal de Vilosidades Coriónicas
TFG	Taxa de filtração glomerular
UTO	Obstrução do trato urinário
VACTERL	Defeitos vertebrais, atresia anal, defeitos cardíacos, fístula traqueoesofágica, anomalias renais e anomalias nos membros
VAS	Derivação vesicoamniótica percutânea/desvio vesicoamniótico/shunt vesicoamniótico
VB	Volume da bexiga
VLA	Volume do líquido amniótico
VUP	Válvula uretral posterior
VURD	Valvular, refluxo unilateral e displasia renal

**Folha em branco**

# 1. Contexto Epidemiológico e Fisiopatológico

## 1.1. Desenvolvimento fisiológico

O desenvolvimento renal normal começa no primeiro trimestre com formação sequencial e involução do pronefros às 3 semanas de gestação e do mesonefros às 4 semanas. O rim funcional surge deste último durante a quinta semana, quando o botão ureteral invade o mesênquima metanéfrico. Os sinais originados das pontas de cada ramo e do mesênquima fazem com que este se epitelize e dê origem aos nefrônios. A ramificação adicional do botão ureteral gera os túbulos coletores, o sistema pielocalicial e os ureteres. Entre a nona e a décima semana formam-se os primeiros glomérulos. A ramificação ureteral e a nefrogénese continuam num aumento exponencial durante o final do segundo e terceiro trimestre. Este processo conclui-se por volta das 36 semanas com um rápido aumento da taxa de filtração glomerular (TFG).

Simultaneamente à nefrogénese, os rins também passam por reposicionamento mediante a subida e rotação. A produção de urina fetal começa à volta das 9 semanas e é responsável por mais de 90% do líquido amniótico entre as 16 e as 20 semanas. Tal como acontece com muitas perturbações que afetam o desenvolvimento fetal, o ritmo acelerado do desenvolvimento anatómico e fisiológico do feto traz consigo uma suscetibilidade única a lesões. Qualquer interrupção ou anomalia nesse processo pode resultar em malformações congénitas dos rins e do trato urinário (CAKUT). (1–4)

## 1.2. Anomalias congénitas

20% de todas as anomalias congénitas são malformações do rim e das vias urinárias, presentes em, aproximadamente, 0,5% de todas as gestações. (5,6)

Estas malformações são uma causa significativa de morbilidade e mortalidade em crianças. São responsáveis pela maior parte das doenças renais crónicas (DRC) em crianças, 50% dos casos de doença renal pediátrica em estágio terminal e por 25% dos casos de doença renal em estágio terminal (DRT) em adultos. (2,6,7)

Os determinantes pré-natais das CAKUT são diversos e implicam mutações em genes responsáveis pela nefrogénese normal, alterações nos ambientes materno e fetal e existência de obstrução no trato urinário. Os fenótipos clínicos resultantes são numerosos e consistentes com a complexidade do desenvolvimento normal do trato renal, com a penetrância das mutações genéticas subjacentes e com a gravidade e o

momento do insulto. Conseqüentemente, existe um amplo espectro de defeitos anatómicos que variam de anormalidades assintomáticas a condições letais para crianças afetadas por CAKUT. (1,6)

CAKUT compreende várias malformações do trato urinário que ocorrem a nível do rim, sistema coletor, bexiga e/ou uretra. (6)

Existem mais de 200 síndromes nas quais CAKUT é um componente, incluindo:

- Agenesia Renal: ausência de um ou ambos os rins;
- Rins supranumerários: presença de rins extras;
- Hipoplasia renal: subdesenvolvimento de um ou ambos os rins;
- Displasia Renal: desenvolvimento anormal do tecido renal;
- Rim Displásico Multiquistico (MCDK): presença de múltiplos quistos não funcionais de tamanhos variados;
- Rins Poliquisticos Autossómicos Dominantes (ADPK): formação de múltiplos quistos em ambos os rins;
- Duplicação Renal: dois rins separados num lado do corpo;
- Refluxo vesicoureteral (RVU): urina que flui para trás da bexiga para os ureteres e, às vezes, para os rins;
- Rins fundidos: dois rins que são unidos;
- Rins em ferradura: rins fundidos na extremidade inferior, formando uma ferradura;
- Ciliopatias imóveis: grupo de síndromes associadas a disfunção ciliar primária. Podem causar várias anomalias renais e extra-renais;
- Obstrução da junção ureterovesical: bloqueio na junção onde o ureter se conecta à bexiga;
- Obstrução da junção ureteropélvica: bloqueio na junção onde o ureter se conecta ao rim;
- Ureterocele: abaulamento do ureter para dentro da bexiga;
- Megaureter: ureter aumentado;
- Duplicações ureterais: refere-se à presença de ureteres duplicados, o que pode levar a diversas complicações;
- Estenose e Atresia uretral (AU): estreitamento do fluxo em vários graus da uretra;
- Válvulas uretrais posteriores (VUP): retalhos anormais de tecido na uretra, causando obstrução do fluxo de urina da bexiga;
- Síndrome de Prune Belly (PBS): falta de músculos abdominais. (1,2,8,9)

As malformações renais congénitas são definidas macroscopicamente por alterações no tamanho, forma, posição ou número dos rins, ou microscopicamente por um número reduzido de nefrónios e/ou histologia anormal. (10)

As CAKUT podem estar associadas a outras malformações, síndromes cromossómicas, síndromes não cromossómicas, entre outras. A presença de anomalias extra-renais é um forte preditor de mau desfecho em doentes com CAKUT. Estas anomalias extra-renais são diversas e incluem condições como úraco persistente, rim em ferradura, ectopia renal e associação a síndromes como a de Beckwith-Wiedemann e a síndrome de Meckel Grube. (6) Casos de malformações múltiplas são comuns com hipospádia e comunicação interventricular. (11) Estas anomalias também estão associadas à síndrome de Smith-Lemli-Opitz e Síndrome Coloboma Renal. Os rins displásicos podem ser observados isoladamente ou como parte de outras síndromes, como a associação VACTERL, síndrome CHARGE e síndrome de Bardet-Biedl. Por conseguinte, quando uma anomalia é identificada, é essencial analisar quaisquer outras anomalias associadas. (12)

O papel da influência genética é evidenciado pela sua associação com trissomias cromossómicas, +18, +13 e +21. Contudo, desnutrição materna, diabetes materna e aumento do consumo materno de álcool contribuem da mesma forma como fatores de risco. (1,13)

### **1.3. LUTO e as suas causas**

CAKUT pode ser dividido em dois grandes grupos de anomalias.

O primeiro abrange as anomalias do trato urinário superior, sendo as mais observadas o MCDK, a agenesia renal unilateral e a hipodisplasia renal.

O segundo engloba as lesões obstrutivas congénitas do trato urinário inferior. As mais preponderantes são as válvulas uretrais posteriores, atresia uretral e síndrome de Prune Belly. (1,13)

Estas irregularidades, tais como, mas menos prováveis, válvulas uretrais anteriores, megalouretra, síndrome de megabexiga microcólon e hipoperistaltismo intestinal (MMHI), hipoplasia da uretra média, malformações cloacais (com obstrução por hidrocolpos) e prolapso de cecoureterocele ou raramente obstrução por um tumor, como um teratoma sacrococcígeo, levam à obstrução do fluxo da bexiga durante o desenvolvimento do trato urinário fetal. Esta obstrução leva à hipertrofia progressiva do colo vesical, espessamento e fibrose da parede da bexiga, hidronefrose e dano renal. Este grupo heterogéneo de condições integram-se no conceito de LUTO (obstrução do trato urinário inferior) afetando aproximadamente 2–3 em cada 10 000 fetos. (14–16)

A LUTO é responsável por quase 30% das anomalias do trato renal detetadas na autópsia. (17) Até 80% dos casos são isolados, enquanto 20% estão associados a outras anomalias estruturais ou cromossômicas. (18) É considerada uma condição rara. (5) Contudo, os dados de incidência são provavelmente subestimados, uma vez que muitos casos terminam em interrupção eletiva ou morte fetal intrauterina. (13,19)

O diagnóstico de LUTO pode ser pré-natal ou pós-natal, com uma ampla variedade de sintomas e logo crescentes graus de gravidade. Este variado espectro é um dos fatores, juntamente com a elevada taxa de interrupção da gravidez e a possibilidade de terapia renal substitutiva neonatal, que dificultam o estabelecimento de uma verdadeira esperança de vida em casos de LUTO. (16,20)

Dados epidemiológicos sugerem que a prevalência de LUTO no nascimento mantém-se estável. (5)

Dos tipos de CAKUT referidos, as válvulas uretrais posteriores representam a causa da LUTO mais comum no sexo masculino, afetando 1 em 4 000–8 000 destes bebês, e está presente em mais de metade dos casos de LUTO. (12,21,22)

A LUTO também pode ser causada por uma obstrução infravesical completa que oblitera a porção mais distal da uretra prostática, conhecida como atresia uretral, que representa uma das formas mais graves e raras de LUTO fetal. (21,23)

AU é a segunda causa mais comum de LUTO no feto com oligoidrâmnio. (4) Sem a realização de autópsia fetal de rotina em todos os doentes com suspeita de LUTO, muitas mortes fetais atribuíveis à atresia uretral podem passar despercebidas. (24)

É frequentemente letal porque a uretra não se desenvolve adequadamente, resultando numa uretra com terminação cega ou membrana distal ao verumontanum. Estima-se que a atresia uretral ocorre em 0,3 por 10 000 nascidos vivos. A menos que um local de drenagem, e logo, alguma forma de descompressão da bexiga, esteja presente, como úraco patente ou por uma intervenção fetal, a maioria dos fetos com AU não sobrevive.

Em contrapartida, a LUTO causada por VUP, consequência de uma membrana obstrutiva total ou parcial oblíqua, que se insere no colículo seminal e em direção ao tecto da uretra posterior, e que prejudica ou obstrui a saída de urina pela uretra posterior, existe num amplo espectro. Pode ser responsável por insuficiência renal de diferentes graus no período pré-natal e pós-natal. Os dados revelam que até 28% dos rapazes com VUP mantêm um risco, ao longo da vida, de DRT.

Outra condição que leva à LUTO é a síndrome de Prune Belly (também conhecida como síndrome de Eagle Barrett ou síndrome da tríade). Esta afeta entre 1 em 30 000–40 000 fetos, 95% dos quais são do sexo masculino. A tríade de criptorquidia, graus variáveis de

dilatação do trato urinário e frouxidão da parede abdominal anterior caracterizam esta síndrome. A PBS difere da VUP porque uma verdadeira obstrução funcional geralmente está ausente, em vez disso, a hipoplasia prostática cria uma angulação anormal da uretra, levando à redução do fluxo de urina e resultando na dilatação do trato urinário inferior e superior. Embora a maioria dos casos de PBS seja esporádica e de etiologia desconhecida, genes específicos estão associados a formas familiares. Mutações de perda de função no gene *CHRM3*, responsável pelo recetor muscarínico M<sub>3</sub> da acetilcolina, estão ligadas à PBS em um padrão de herança autossômica recessiva. Este recetor é fundamental para a contração da bexiga urinária. Além disso, a filamina A, com herança ligada ao X, também desempenha um papel na PBS. Quando há envolvimento destes genes a doença tem risco de recorrência até 25%. Em casos raros, foi relatado que a PBS ocorre em conjunto com atresia uretral. (14,16,19,25) Mesmo assim, só isolada, a PBS já afeta 3,8 por cada 100 000 fetos masculinos. (9) Independentemente da presença ou ausência de LUTO, os fetos com PBS apresentam um elevado risco de prematuridade, morte fetal, mortalidade perinatal e insuficiência renal. (4)

A rara remissão espontânea da LUTO foi descrita, possivelmente, pela ocorrência de PBS ou início da micção espontânea, como consequência do aumento da pressão na bexiga urinária que supera a resistência da VUP. (26,27)

O feto afetado por LUTO é geralmente do sexo masculino. Quando a ecografia revela um feto feminino com LUTO, usualmente, é indicativo de uma patologia mórbida mais complexa (90%), como anomalias da placa cloacal e síndrome de megabexiga microcólon e hipoperistaltismo intestinal (músculo liso disfuncional na bexiga e intestino distal). Mutações em *ACTG2*, *LMO1*, *MYH11*, *MYL9* e *MLCK* foram descritas em doentes com MMHI. (16,18,28)

A atresia uretral também tem sido muito associada ao sexo feminino. É comum, neste sexo, encontrar outras malformações como a regressão caudal, cloaca persistente e MMHI.

A regressão caudal apresenta volume normal de líquido amniótico, defeitos vertebrais, deformidades nos membros inferiores e extrofia da bexiga.

Na cloaca persistente ocorre bexiga aumentada antes do segundo trimestre, com a cloaca cheia de detritos e calcificações intraluminais nas alças intestinais (devido à comunicação intestinal).

No MMHI o líquido amniótico varia de normal a elevado, com bexiga de paredes finas e alças intestinais dilatadas. (13,19,29)

No entanto, em geral, a obstrução na saída da bexiga no sexo masculino é causada por VUPs. As válvulas formam-se antes da conclusão da uretra masculina, à volta da 14<sup>a</sup>

semana, produzindo algum nível de obstrução assim que se inicia a produção de urina. Outras causas raras, como válvulas uretrais anteriores, megalouretra, MMHI, malformações cloacais e prolapso de cecoureterocele são possíveis neste sexo e devem ser descartadas. (13,30)

#### **1.4. Consequências urológicas de LUTO**

A LUTO fetal, proveniente destas diversas condições com características pré-natais semelhantes, surge como uma grande suspeita quando na ecografia se manifesta megabexiga (dilatação da bexiga), “sinal do buraco de fechadura”, parênquima renal ecogénico, e logo hidronefrose bilateral e hidroureteres bilaterais ou mesmo oligodrâmnio/anidrâmnio. (7,21) O sinal diagnóstico da megabexiga fetal tem uma prevalência estimada no primeiro trimestre entre 1 em 330 e 1 em 1670, com um rácio entre o sexo masculino e feminino de 8 para 1, e é essencial para distinguir as obstruções do trato urinário inferior das do superior. (20,31) É relatada uma prevalência global de hidronefrose congénita (HC) nas regiões europeias de 11,5 por 10 000 nascimentos, com uma grande diferença regional. Outros estudos sobre HC detetada na fase pré-natal mostraram uma taxa de até 1%. Esses estudos também incluíram casos menos graves que se resolveram espontaneamente após o nascimento. (11) A hidronefrose fetal sem outras anomalias é identificada pela ecografia pré-natal em aproximadamente 5% das gestações, mas, após o nascimento, a maioria desses bebés não apresenta obstrução funcional ou mecânica. (7) De 14% a 21% dos neonatos afetados, a HC está associada à obstrução da junção ureteropélvica ou a anomalias de refluxo vesicoureteral. (32)

A condição da LUTO está associada a uma alta taxa de mortalidade e morbidade pós-natal, devido ao comprometimento da função renal. Isto deve-se à obstrução causada por um defeito primário no desenvolvimento do trato urinário, contrariando o normal fluxo e comprimindo o parênquima renal e logo a uma perda de 50% dos nefrónios funcionais após 6 dias e uma perda completa de nefrónios após 6 semanas. Contudo, isto será numa situação aguda pois a nefropatia obstrutiva congénita é quase sempre causada por obstrução de trato urinário (UTO) parcial, e não completa, e o desenvolvimento de respostas celulares renais é gradual, e não agudo. (7,20,33)

LUTO é uma das causas mais comuns de insuficiência renal em crianças. A obstrução congénita do trato urinário prejudica o crescimento e desenvolvimento renal em graus diferentes de gravidade, em duração e em momentos da obstrução. Aqueles doentes com dilatação do trato urinário, detetada no pré-natal, apresentam riscos aumentados para disfunção vesical e para infeções do trato urinário (ITU) no pós-natal. Contudo é relatada

uma melhoria no prognóstico, evitando ITUs, cicatrizes e danos nos rins quando se utiliza antibióticos profiláticos, nos períodos neonatal e infantil em casos de dilatação pélvica renal unilateral ou bilateral significativa. Quanto mais não seja até que a imagem pós-natal explique a situação. (7,12,26)

Na maioria das crianças com anomalias congênitas do trato urinário que necessitam de terapia de substituição renal (como transplante renal), o desenvolvimento da insuficiência renal é geralmente adiado até à fase adulta. É de notar que os nefrônios em maturação adaptam-se ao número total de nefrônios formados (com glomérulos e túbulos a exibirem crescimento compensatório quando a nefrogénese termina antes que a faixa normal do número de nefrônios seja atingida). Apesar disso, após a nefrogénese humana estar completa na 36<sup>a</sup> semana de gestação, nenhum nefrónio adicional é formado após o nascimento a termo. Os prematuros, especialmente os bebés com pouco peso à nascença, apresentam um baixo número de nefrônios, e relatórios preliminares sugerem que a nefrogénese normal não continua no pós-natal. (7)

## **1.5. Consequências pulmonares de LUTO**

O desenvolvimento pulmonar é interdependente do renal. Durante a fase canalicular (17 a 26 semanas) ocorre a ramificação das vias aéreas, o surgimento de bronquíolos respiratórios, maior vascularização e o início da produção de surfactante, essencial para a função pulmonar.

Na fase sacular (24 a 36 semanas) o crescimento do parênquima e a maturação do sistema surfactante tornam-se críticos para a vida fora do útero. O volume normal de líquido amniótico é necessário para provocar a expansão hidrostática das estruturas das vias aéreas pulmonares em desenvolvimento. De igual forma é essencial para criar espaço para o movimento fetal, para o desenvolvimento muscular e opera como fonte de fatores de crescimento. O mecanismo da hipoplasia pulmonar induzida pelo anidrâmnio está relacionado com a dinâmica dos fluidos intrauterinos. A ausência de líquido amniótico é rara antes das 22 semanas. Isto devido à produção inicial pela placenta, pelo cordão umbilical e, ocasionalmente, pelo tecido renal fetal temporariamente funcional. Este oligoidrâmnio leva a que o líquido pulmonar escape da árvore traqueobrônquica durante os movimentos normais de abertura e fecho da glote fetal, despressurizando a árvore traqueobrônquica e impedindo o crescimento pulmonar fetal. O oligoidrâmnio antes das 26 semanas, tem um efeito profundo durante a fase canalicular, reduz o tamanho das células pulmonares, afeta o desenvolvimento das células epitelia-

-endoteliais e interfere na diferenciação das células alveolares do tipo I, essenciais para as trocas gasosas. (16,34–36)

O pulmão evolui passo a passo numa sequência de desenvolvimento específica. Se esta for normal, o surgimento de oligodrâmnio após as 28 semanas não levará a hipoplasia pulmonar. (37)

Inferindo assim, a LUTO grave pode afetar o desenvolvimento pulmonar, com a já supracitada hipoplasia pulmonar secundária ao oligodrâmnio, levando a complicações como o pneumotórax e hipoplasia pulmonar grave com necessidade de ventilação mecânica a terem de ser antecipadas. A hipoplasia pulmonar pode levar à mortalidade fetal e perinatal (mortalidade combinada de 60–80% quando oligodrâmnio ou anidrâmnio são diagnosticados durante o segundo trimestre de gestação). Deformidades de tecidos moles com anormalidades posicionais dos membros, como contraturas de membros, pés tortos, olhos arregalados, orelhas baixas e micrognatia (sequência de Potter) são consequências adicionais possíveis da quantidade insuficiente de líquido amniótico no decorrer da gestação. Contudo, formas mais leves de LUTO podem preservar o volume de líquido amniótico quase normal durante a gravidez e ter função renal favorável após o nascimento. (20,28,38,39)

## 2. Metodologia

Inicialmente para a introdução, contextualização e elaboração desta revisão narrativa da literatura foi realizada uma vasta pesquisa bibliográfica complementar dos últimos 20 anos através das bases de dados “PubMed” e “Scopus” com os termos “LUTO”, “CAKUT” e “hydronephrosis” e operadores booleanos (“AND” e “OR”). O ano de 2004 foi definido como ponto de partida para a pesquisa da totalidade dos artigos, considerando a pouca evolução das temáticas abordadas nesta tese de mestrado. A pesquisa foi concluída em outubro de 2024, excluindo assim artigos publicados após essa data.

Subsequentemente, para esclarecer e atingir os objetivos desta dissertação, foram considerados artigos de revisão, de revisão sistemática e meta-análises, procurando conteúdo conciso, crítico, relevante e consolidado da literatura, proporcionando maior rigor metodológico e reduzindo viés e resultados isolados, não comprometendo a extrapolação para um contexto mais amplo e relevante. Esta análise envolveu estudos realizados em humanos, publicados, no mesmo intervalo de tempo, entre 2004-2024.

Recorreu-se à base de dados da plataforma PubMed, por meio do uso de termos MeSH e operadores booleanos (“AND”, “OR” e “NOT”), usando a seguinte equação de pesquisa:

```
("lower urinary tract obstruction" OR "fetal lower urinary tract obstruction" OR LUTO) AND (diagnos* OR "diagnos* and examination*" OR "diagnostic techniques and procedures" OR treatment* OR therap* OR "follow-up" OR methods OR "treatment outcome") NOT (adult* OR aged OR elderly)
```

Filtros:

- Tipologia de documento: Revisão, Revisão Sistemática e Meta-análise;
- Limitação a estudos feitos apenas em seres humanos;
- Limites temporais: 2004 – 2024.

Nestes 74 artigos publicados entre 2004 e 2024, foram selecionados em concordância com os objetivos delineados para a monografia, 60 (sendo descartados os artigos que se debruçavam sobre temas ou sobre populações que não estavam compreendidos no foco deste trabalho ou específicos aos objetivos, como noctúria, tratamento da hiperplasia benigna da próstata, da doença hepática, doença neoplásica, engenharia tecidual ou medicina regenerativa). De seguida, encontraram-se 11 artigos sem acesso. Por último, foram excluídos 5 artigos pois não tinham o formato apropriado, de exclusivamente

revisões, revisões sistemáticas ou meta-análises, como, por exemplo, os que incluíam estudos e relatos de caso. Para análise, foram contabilizados os 44 artigos restantes.

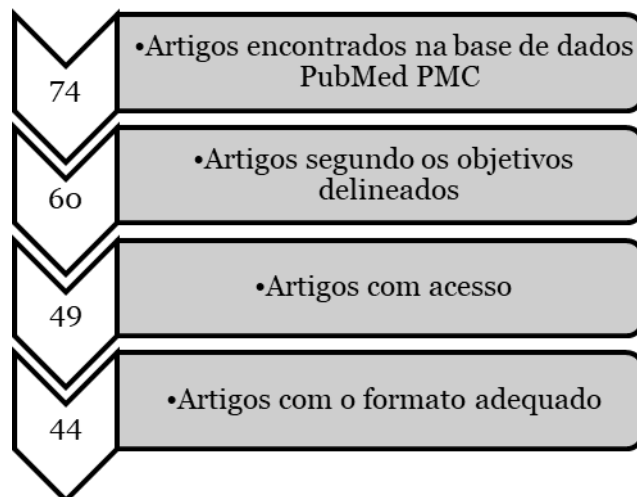


Figura 1 - Fluxograma da recolha de artigos

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Artigos de revisão, Revisões sistemáticas e Meta-análises	Ensaio controlado randomizado, Ensaio clínico, Estudos de coorte, Estudos e relatos de caso
Período de publicação (2004-2024)	Estudos feitos em animais
	Estudos sem acesso ao texto completo
	População inadequada ou foco irrelevante (não específica ou fora do âmbito da obstrução do trato urinário inferior por causas congénitas)

Juntando o conjunto de artigos examinados, de forma não sistemática, para uma melhor contextualização complementar, totaliza-se os 64 artigos usados como fundamentação teórico-prática para a elaboração da presente dissertação.

### **3. Avaliação Pré-Natal - Diagnóstico**

A avaliação pré-natal detalhada, envolvendo exames de imagem, genéticos e morfológicos, é essencial para o diagnóstico e abordagem de anomalias congênitas como LUTO. Métodos diagnósticos como análise de urina fetal, soro ou líquido amniótico e biópsia renal são utilizados para avaliar a função renal e determinar a viabilidade de intervenções. A determinação precoce de anomalias estruturais e genéticas é crucial para orientar decisões terapêuticas e fornecer prognósticos mais precisos, permitindo melhor aconselhamento e controle da gestação. (40–42)

#### **3.1. Biomarcadores morfológicos**

##### **3.1.1. Ecografia**

Fetos com suspeita de obstrução do trato urinário inferior devem ser acompanhados de forma rigorosa durante a gestação, já que a sua condição pode exigir cuidados especializados. Com os avanços nos programas modernos de rastreamento ecográfico, é possível identificar uma variedade de diagnósticos pré-natais urológicos. O uso de ecografia pré-natal detecta anomalias congênitas estruturais em 2% de todas as gestações. Aproximadamente 60% das crianças que acabam por fazer cirurgia, para problemas renais ou do trato urinário, nos primeiros cinco anos de vida são identificadas por ecografia pré-natal. Daí, um aconselhamento célere e adequado melhora o desfecho das crianças afetadas, permitindo uma preparação eficaz para lidar com complicações potenciais (insuficiência renal e respiratória). Facilita, igualmente, a implementação de cuidados pós-natais como o tratamento da obstrução para prevenção de infeções urinárias e danos renais adicionais. A confirmação definitiva da suspeita pré-natal só pode ser realizada por meios precisos no período pós-natal. (4,5,13)

A obstrução do trato urinário inferior é uma condição heterogênea diagnosticada, na sua maioria, durante o período pré-natal por meio de ecografia. Com os avanços tecnológicos, os casos mais graves podem ser identificados no decorrer da 11<sup>a</sup> à 14<sup>a</sup> semana (primeiro trimestre), apesar das taxas de deteção serem menos frequentes neste início da gestação. No segundo trimestre, entre a 18<sup>a</sup> e a 20<sup>a</sup> semana, durante o exame anatómico de rotina, verifica-se um aumento da identificação da obstrução. (16,18,19)

Esta evolução no rastreio precoce reduziu significativamente a apresentação de LUTO no terceiro trimestre. Atualmente é rara e, em geral, associada a formas mais leves ou

transitórias com provável função renal intrauterina normal ou a situações onde o rastreio inicial não foi realizado. (43)

Embora a ecografia revele dilatações anormais do trato urinário desde o primeiro trimestre, a sua precisão para determinar as causas da obstrução varia amplamente, entre 30% e 85%. (44) Em casos graves, a obstrução completa pode ser identificada como megabexiga no primeiro trimestre, com as principais etiologias sendo VUPs em cerca de 60% dos casos e a AU a quase perfazer os 40% restantes. (26) Além disso, quando há atrofia ou ausência da musculatura abdominal associada, deve-se considerar o diagnóstico diferencial com a PBS. (44)

A idade gestacional em que as anomalias urológicas são detetadas influencia muitas vezes os cuidados consequentes. Cerca de 2/3 dos casos de LUTO são identificados no período pré-natal, principalmente durante a ecografia detalhada de rotina às 20 semanas, que é amplamente praticada em países desenvolvidos para o rastreio de anomalias. (18,27,45,46) As taxas de identificação, no entanto, variam ao longo da gestação. Enquanto os exames do segundo trimestre identificam menos de 50% dos casos, o número de diagnósticos aumenta para cerca de 80% após as 28 semanas. (47)

A realização de exames ecográficos de rotina durante a gestação permite a detecção precoce de várias condições, o que inclui a identificação de anomalias e determinação da gravidade no trato urinário inferior, que podem ser especialmente desafiadoras devido à sua complexidade e variação. (43)

A LUTO resulta na acumulação de urina na bexiga fetal, levando à distensão acentuada da mesma. Com o tempo, a obstrução prolongada pode causar hipertrofia e hiperplasia do músculo liso na parede da bexiga, comprometendo a capacidade contrátil e a elasticidade da parede. Além disso, a hipertrofia da bexiga pode afetar o mecanismo da válvula ureterovesical, resultando em refluxo urinário e no desenvolvimento de hidronefrose progressiva. (48) Isto leva a que as taxas de detecção de LUTO pela ecografia pré-natal variem ao longo da gestação. No primeiro trimestre, a megabexiga é geralmente definida como um diâmetro longitudinal da bexiga superior a 7 mm. Achados como a megabexiga persistente, especialmente com diâmetros superiores a 15 mm, estão quase sempre associados a LUTO. (16,18,43) No segundo trimestre, a obstrução vesical é frequentemente diagnosticada por sinais como bexiga aumentada de paredes espessas, hidronefrose bilateral e uretra proximal dilatada.

Já no terceiro trimestre, o diagnóstico pode ser dificultado pela redução do volume de líquido amniótico, que compromete a visualização detalhada do trato urinário. (16,43)

Quando se trata de diagnóstico pré-natal de LUTO, os três diagnósticos mais comuns associados a essa obstrução são a VUP, a atresia uretral e a PBS. (49) No entanto, distinguir entre estas condições antes do nascimento pode ser extremamente desafiador utilizando apenas a ecografia, uma vez que há uma sobreposição significativa nas apresentações clínicas.

Embora a ecografia ofereça uma boa sensibilidade na detecção de LUTO, a especificidade é relativamente baixa dependendo do estágio gestacional e da técnica utilizada, com uma sensibilidade a rondar os 95%. Recorrendo, por exemplo, a relatos de uma especificidade de apenas 43% no diagnóstico pré-natal de VUP, percebe-se porque é uma parte importante na avaliação, mas não pode fazer o diagnóstico definitivo. Embora seja essencial reconhecer a apresentação da LUTO, a causa subjacente frequentemente permanece desconhecida até ao nascimento. Estes diagnósticos conseqüentemente têm de ser excluídos antes da alta pós-natal. (4,18,24,30,40)

Em alguns casos os achados pré-natais podem ser reclassificados após o nascimento, sendo que muitos destes envolvem nefropatia de refluxo em vez de obstrução, já não adequada a tratamento *in utero*. (43,46)

O trato urinário deve ser cuidadosamente avaliado desde os rins até à uretra distal para obter pistas sobre a etiologia subjacente e o estado renal. (50) A tríade clássica de achados ecográficos que sugere LUTO inclui megabexiga (bexiga dilatada), hidronefrose bilateral e o sinal do buraco de fechadura, que reflete a dilatação da uretra proximal. (4,16,18,19) Outros achados incluem oligidrânio ou anidrânio, ureteres dilatados (a presença de pielectasia significativa na ausência de hidroureteres pode indicar a existência de obstrução da junção ureteropélvica) ou com anomalias (uma vez que os megaureteres e a distorção evidente das junções vesicoureterais indicam refluxo grave e danos renais mais avançados). À medida que o dano renal fetal se agrava, mostra sinais de fibrose refletidas pelas alterações na aparência do parênquima renal, como o grau ecogenicidade aumentado, compressão parenquimatosa e presença de microquistos ou macroquistos. É necessário ter cuidado quando se encontram possíveis alterações quísticas para garantir a diferenciação entre alteração quística e cálices dilatados. O primeiro está associado a dano parenquimatoso irreversível avançado, o que torna o feto não passível de terapia de derivação. Ecogenicidade renal e oligidrânio com megabexiga são preditivos de LUTO em 87% dos casos. Estes achados, parâmetros de expressão da LUTO, são indicadores importantes da gravidade da obstrução e de mau prognóstico renal e pulmonar do feto. (16,26,27,46,48)

A interrupção do fluxo livre de urina, leva a alterações significativas no trato urinário. Estas dizem respeito à dilatação uretral proximal, à dilatação da bexiga, ao espessamento da parede vesical e à hipertrofia do músculo detrusor. Estas alterações diminuem a complacência da bexiga e aumentam a pressão intravesical, que é transmitida aos ureteres e rins, resultando nas condições radiográficas conhecidas como hidronefrose e ureteronefrose. (16,40)

A hidronefrose desenvolve-se a partir da produção contínua de urina na presença de obstrução uretral. As pelves renais e os cálices do sistema coletor superior distendem-se progressivamente e comprimem o parênquima renal contra a cápsula renal distendida. Os estudos histológicos indicam uma dilatação progressiva dos túbulos renais distais e proximais, que está associada ao desenvolvimento de fibrose peritubular e intersticial. (48)

No contexto pré-natal, a hidronefrose é a anomalia mais frequentemente identificada no trato urinário. Como atuar adequadamente e os parâmetros pelos quais nos guiar vão variar consoante a idade gestacional e os limites estabelecidos como preocupantes. A identificação da hidronefrose no segundo ou terceiro trimestre tem correlação incerta com a patologia real do trato urinário. A maioria das ecografias realiza-se no segundo trimestre, contudo, estudos sugerem que a gravidade da hidronefrose no terceiro trimestre pode ser mais indicativa do desfecho clínico do que sua detecção no segundo trimestre. É observada como uma dilatação ligeira de uma ou ambas as pelves renais, detetável por ecografia devido ao contraste entre o líquido e o parênquima renal. O comprimento renal fetal varia durante o desenvolvimento. A medição do diâmetro anteroposterior (DPA) da pelve renal é uma ferramenta comum para definir a hidronefrose, tendo uma correlação direta com a persistência da patologia pós-natal. Relatórios divergem ligeiramente, sugerindo limiares de DPA renal de 4 mm antes das 28-33 semanas e 7 mm após. No entanto muitos fetos normais se enquadram nestes critérios, apresentando baixa correlação com desfechos adversos. Esses valores mostraram alta sensibilidade para reconhecer a hidronefrose, mas baixa especificidade para prever sua persistência ou necessidade de cirurgia pós-natal. Medições de DPA superiores a 15 mm em qualquer momento da gestação indicam hidronefrose grave, associada a um maior risco de patologia obstrutiva pós-natal. O acompanhamento imediato por um urologista é recomendado nesses casos. Para cálculos adequados de DPA, as medições devem ser obtidas a partir de uma imagem axial transversal da pelve renal aproximadamente ao nível do hilo renal. (4,18,20)

Os rins que são grandes para a idade gestacional e são menos ecogênicos estão associados a um melhor prognóstico. Os rins hiperecogênicos e pequenos para a idade gestacional apresentam frequentemente uma função subjacente deficiente devido à fibrose renal. (48)

A hidronefrose não é um diagnóstico final, mas um sinal clínico indicativo de possíveis anomalias subjacentes no trato urinário. O problema com a identificação da hidronefrose é determinar quais os doentes que apresentam um risco substancial de patologia pós-natal verdadeira versus doentes com hidronefrose benigna ou transitória do desenvolvimento fetal que, provavelmente, será resolvida. Esta avaliação (com DPA) é fundamental para diferenciar condições que necessitem de intervenção precoce. A hidronefrose pode estar associada a obstruções do trato urinário inferior congênitas, identificadas em 88% dos casos, ou a uropatias não obstrutivas em 79% dos casos. Contudo, a ecografia pré-natal apresenta limitações na diferenciação das etiologias subjacentes. Até um terço dos casos suspeitos de uropatia obstrutiva tem uma causa não obstrutiva (como por exemplo, e mais comum, RVU). Estas causas podem só ser diagnosticadas já na avaliação de acompanhamento pós-natal. No feto normal, os ureteres não são visíveis na ecografia pré-natal, enquanto o diâmetro ureteral normal nos recém-nascidos é referido com valores iguais ou inferiores a 5 mm. (4,20,43)

Embora o hidroureter e/ou a hidronefrose sejam frequentemente observados na LUTO, é de notar que 50% a 60% dos casos podem não ter estes achados. Mesmo assim, a obstrução vesical deve ainda permanecer no diagnóstico diferencial. (19)

A Society for Fetal Urology (SFU) propôs um sistema de classificação baseado nas medições de DPA nos trimestres gestacionais para orientar a abordagem clínica. A gravidade da hidronefrose é frequentemente descrita com termos subjetivos (pielectasia, pelviectasia, caliectasia, pelvocaliectasia, hidronefrose ligeira, hidronefrose moderada e hidronefrose grave). No período fetal, a medição da DPA da pelve renal é recomendada, enquanto a escala da SFU é adequada para avaliação pós-natal. (4)

A hidronefrose é comumente associada à LUTO e ao hidroureter, embora a sua especificidade para esta condição seja baixa, em torno de 21%. Em casos de VUPs, a hidroureteronefrose bilateral é um sinal menos confiável do que a megabexiga, uma vez que 15% dos casos de VUP apresentam apenas hidroureteronefrose unilateral. (18) Na hidronefrose, a presença de oligodrâmnio e megabexiga era preditiva de etiologia obstrutiva, sendo a sensibilidade e a especificidade da combinação de ambas as variáveis de 60% e 98%, respetivamente. (40)

A bexiga fetal é visível na ecografia transvaginal em 87% dos casos até à 12<sup>a</sup> semana de gestação. É essencial garantir que a bexiga seja identificada durante a ecografia de rastreio do segundo trimestre. Se a bexiga não for visualizada, a repetição da imagem, posteriormente no estudo ou numa repetição subsequente da ecografia deve avaliar a sua presença. (4) Apesar de se verificar que mais indivíduos do sexo masculino têm o diagnóstico de LUTO, a megabexiga é um achado mais específico quando identificado em mulheres. (18) O aumento da bexiga urinária fetal, causado por obstrução, pode ser perceptível por ecografia após as 10 semanas de gestação, geralmente após o início da produção de urina. (43) A megabexiga fetal é caracterizada, durante o primeiro trimestre, por um diâmetro longitudinal da bexiga (DLB) superior a 7 mm. (37) Formas ligeiras da doença podem estar associadas a resultados favoráveis. (19) A medição longitudinal da bexiga é importante para o prognóstico, uma vez que aproximadamente 90% das circunstâncias de fetos com um comprimento da bexiga entre 7 a 15 mm e um cariótipo normal serão resolvidas. (37)

Durante o primeiro trimestre, observa-se uma bexiga aumentada em cerca de 1 em cada 1 500 gravidezes, regredindo espontaneamente em 43% dos casos. Mesmo quando visualizada no segundo trimestre, 13% das megabexigas pré-natais foram reclassificadas no pós-natal como de natureza não obstrutiva. Quando a megabexiga é estabelecida como a característica definidora da LUTO, presume-se que o maior volume da bexiga reflete uma obstrução mais grave. *Fontanella et al* identificaram como 35 cm<sup>3</sup> o volume ideal da bexiga para prever LUTO. (16,18) O risco da existência de anomalias cromossómicas é de aproximadamente 15% em fetos com megabexiga. Principalmente os que apresentam valores entre 7 e 15 mm de diâmetro têm uma notável associação com cromossomopatias. Formas graves de megabexiga no primeiro trimestre, com DLB superior a 15 mm, também estão associadas a um risco de anomalias cromossómicas, cerca de 10%, porém na maioria dos casos a condição está relacionada ao diagnóstico de LUTO. (16,26,43)

Após a 14<sup>a</sup> semana de gestação, diversos critérios podem ser utilizados para definir megabexiga, incluindo um comprimento da bexiga maior que o percentil 99 para a idade gestacional ou a ausência de esvaziamento da bexiga durante 45 minutos de exame ecográfico. Apesar disso, é possível que a megabexiga se resolva espontaneamente no período pré-natal, com bexigas com diâmetros de 8 a 12 mm a serem frequentemente transitórios, com resolução em 20 semanas. (4,16,34,37) No primeiro trimestre, os diâmetros da bexiga superiores a 17 mm estão associados a uma elevada prevalência de obstrução da bexiga fetal. (46) Em casos extremos, a rotura da bexiga pode manifestar-se com ascite urinária e bexiga colapsada. (19)

Durante o segundo e terceiro trimestres, a megabexiga isolada deixa de ser um sinal chave, como no primeiro trimestre, apresentando valor preditivo limitado. O diagnóstico urológico fetal deve considerar o quadro clínico completo, incluindo o trato urinário e o nível de líquido amniótico, ao invés de apenas o tamanho da bexiga. Nestes períodos, a hidronefrose passa para primeiro plano como sinal principal. (4,27)

A ecografia pode permitir a diferenciação das causas obstrutivas e não obstrutivas da megabexiga, sendo a associação de aumento da ecogenicidade e oligoidrâmnio na presença de distensão da bexiga preditiva de etiologia obstrutiva. (40)

A avaliação detalhada da bexiga inclui a sua análise antes e após a drenagem urinária por vesicocentese com agulha fina. Antes da drenagem, o tamanho global e o grau de dilatação uretral proximal e o sinal do buraco de fechadura, que será mencionado posteriormente, podem indicar o nível e dar pistas da etiologia da obstrução. A presença de uma forma anormal da bexiga ou de anomalias do úraco podem sugerir a presença de uma anomalia de desenvolvimento subjacente de diferenciação cloacal. A forma da bexiga após a drenagem pode fornecer pistas sobre a etiologia subjacente, uma bexiga simetricamente redonda e com paredes espessas sugere atresia uretral ou obstrução completa, enquanto formas alongadas ou segmentadas podem estar associadas a obstruções incompletas ou anomalias estruturais, como o "sinal do boneco de neve" (espessamento típico causado por hipertrofia e alterações hiperplásicas na região inferior do colo vesical, com um espessamento mínimo na cúpula, tornando-as mais suscetíveis à ruptura da bexiga). (48,50)

Quando a uropatia obstrutiva ocorre ao nível da uretra posterior, resulta num aumento da bexiga urinária que se pode apresentar como um quisto intra-abdominal ou sinal de buraco de fechadura. (44) O sinal do buraco de fechadura é caracterizado pela dilatação da uretra proximal e megabexiga. Este era tradicionalmente considerado específico para válvulas uretrais posteriores, mas estudos recentes demonstram que apenas estava presente em 51,6% dos fetos com VUP comprovada e podia ser observado em 34,8% de outras patologias não obstrutivas, como RVU, sendo identificado em 26% dos casos de megabexiga não obstrutiva. Outro estudo corroborou a baixa especificidade do sinal, estimando-o em apenas 48% para diagnósticos de LUTO. Este achado falso positivo pode ser explicado pela distensão da porção inferior da bexiga urinária, e não da uretra posterior, devido à instabilidade do detrusor e à dissinergia bexiga-esfincter. Esta mudança de paradigma aumenta o obstáculo na intervenção pré-natal, continuando a não existir diagnósticos específicos na ecografia para LUTO. (3,18,19,24,43)

Ocasionalmente, o grau de dilatação uretral proximal será ligeiro a moderado, podendo ser seguida uma uretra peniana membranosa dilatada até à sua extremidade distal. Foi demonstrado que tal achado está associado a válvulas uretrais anteriores ou a anomalias da ponta do pénis, como a estenose meatal ou a fimose. A uretra peniana deve ser então avaliada. (48,50) As características típicas ecográficas de LUTO são frequentemente detetadas simultaneamente com a dilatação e o alongamento da uretra peniana. (44)

A megalouretra, também frequentemente associada à síndrome de Prune Belly, é classificada em variantes escafóide e fusiforme. Na variante escafóide, que é o tipo mais comum, ocorre um abaulamento na uretra ventral devido à hipoplasia ou aplasia do corpo esponjoso. Já na variante fusiforme, associada a um pior prognóstico, o defeito dos tecidos esponjoso e cavernoso leva ao aumento circunferencial da uretra. No entanto, existem fenótipos intermédios entre estes dois tipos tornando difícil classificar os doentes com precisão. (51)

Casos graves de megabexiga com LUTO diagnosticados entre 15 e 39 semanas de gestação apresentam displasia renal em muitos casos, incluindo alterações no número de nefrónios e anomalias dos ductos coletores medulares. (44) A monitorização deve consistir na avaliação seriada da anatomia e do crescimento fetal (2 a 4 semanas), em busca de agravamento de patologias, como oligoidrâmnio ou anormalidades do parênquima renal que sugiram displasia. A sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de LUTO aumentam com a identificação destas anomalias adicionais do trato renal, incluindo doença parenquimatosa quística renal. A sua presença no parênquima renal está associada a uma elevada taxa de displasia renal demonstrável histologicamente e a insuficiência renal grave ao nascimento. No entanto, a incapacidade de detetar quistos renais na ecografia não prediz que a doença renal displásica não esteja presente. (46,52)

O aspeto cortical renal é um excelente biomarcador ecográfico para prever a função renal pós-natal nos sobreviventes. (36) Um sinal tranquilizador em termos de função renal é a boa diferenciação corticomedular. (30) É interessante sublinhar que os rins hiperecogénicos são preditivos prenunciadores de displasia renal na quase totalidade dos casos. (44)

Uma revisão sistemática de 2009 feita por *Morris et al.* comenta o valor preditivo do aumento da ecogenicidade parenquimatosa e das alterações quísticas renais na creatinina sérica pós-natal. Da mesma forma, a revisão sistemática descobriu que o oligoidrâmnio no momento do diagnóstico de LUTO é preditor de uma função renal neonatal deficiente. (53) A manutenção de um volume normal de líquido amniótico

implica, geralmente, uma doença mais ligeira. (3,13,40) É mais indicativo de estenose uretral, hipoplasia miduretral ou VUP incompleta do que propriamente obstrução completa. Contudo, o líquido amniótico normal não conseguiu garantir a função renal pós-natal normal e 32% necessitaram de terapia renal substitutiva depois do parto. (43)

Só após as 16 semanas de vida fetal é que o líquido amniótico é composto principalmente por urina fetal. À medida que a função renal se deteriora, a produção de urina diminui e é refletida por um declínio do líquido amniótico. (4,48) A presença de oligoidrâmnio grave ou anidrâmnio é um importante previsor de disfunção renal pós-natal. A avaliação detalhada do feto pode ser extremamente difícil sendo recomendada amnioinfusão para restabelecer a interface fluidotecidual, permitindo uma melhor avaliação ecográfica do feto. A solução simples de Ringer com lactato, aquecida a 37 °C, é infundida através de um sistema fechado de tubos intravenosos estéreis para restaurar o VLA (volume do líquido amniótico) a um nível baixo/normal. (48,53) O oligoidrâmnio crónico é o maior fator preditivo, tanto da sobrevivência pós-natal, como da função renal pós-natal. (4,40)

O desenvolvimento de oligoidrâmnio tardio ou quistos renais corticais juntamente com o diagnóstico de VUP, a prematuridade e a permanência prolongada na unidade de cuidados intensivos neonatais estiveram associados à necessidade de terapia renal substitutiva no pós-natal. Este facto mostra que volume normal de líquido amniótico a meio da gestação pode não prever a função renal normal na infância. (34)

Estes sinais podem nem sempre estar presentes em conjunto. Existe um espectro de apresentação, com alguns casos associados a anidrâmnio e ao aparecimento ecográfico de doença renal macro/microquística no início da gestação, enquanto noutros as características ecográficas são relativamente discretas. (37,45)

### 3.1.2. Outros métodos de avaliação anatómica

O uso combinado de outras técnicas, aliado à ecografia, pode melhorar significativamente o prognóstico e direção de fetos com LUTO, desde que realizadas em centros especializados com experiência nessas práticas avançadas. (3,37,40)

A ressonância magnética (RM) fetal é cada vez mais utilizada como ferramenta complementar à ecografia, especialmente em casos de oligoidrâmnio, onde a visualização ecográfica é prejudicada e seria necessário amnioinfusão. (36,40) Estes procedimentos podem resultar em complicações, como PROM (rutura prematura das membranas), amnionite, anomalias da frequência cardíaca fetal ou mesmo embolias. Destaca-se assim a natureza não invasiva da RM como uma vantagem em comparação a procedimentos

invasivos. (27,40) Como não depende do volume de líquido amniótico, é adequada para a avaliação de patologia renal fetal e pode ser utilizada logo na 20<sup>a</sup> semana de gestação. (36)

Além disso, a RM, que já é usada no diagnóstico de tantas anomalias congênitas, em combinação com ecografia, pode fornecer modelos tridimensionais, como uma "cistoscopia virtual", que permitem uma visualização não invasiva da bexiga, lúmen uretral e hidroureter, embora ainda não sejam capazes de diagnosticar diretamente válvulas uretrais posteriores ou outras patologias subjacentes à LUTO. (26,34,37) Pelo seu caráter não invasivo e capacidade de fornecer informações detalhadas do parênquima renal, é uma opção viável em casos complexos. (3,40)

A ressonância magnética pré-natal pode ser realizada no feto do sexo feminino, com interesse especial para avaliar anomalias obstrutivas urogenitais e fornecer informações adicionais sobre a presença de microcólon, esôfago dilatado e ausência de musculatura abdominal para sugerir MMHI. Apesar da sua utilidade no terceiro trimestre, o papel da RM intrauterina nos estágios iniciais da gestação ainda é limitado e requer mais investigações. (43) Por isso, apesar da utilização de ressonância magnética ter-se mostrado útil nas caracterizações sem contraste, a ecografia continua indispensável no início da gestação. (18)

As dificuldades em estabelecer a causa da uropatia obstrutiva com a ecografia levaram à procura de técnicas alternativas ou complementares. A cistoscopia fetal, embora invasiva, oferece a possibilidade de diagnóstico direto, intervenções terapêuticas no útero e melhora o prognóstico. Esta técnica permite a visualização precisa e instrumentação da uretra, bexiga e orifícios ureterais, sendo particularmente útil para diferenciar entre VUP e atresia uretral. Estas, frequentemente, apresentam aspetos semelhantes na ecografia, permitindo uma libertação mais fisiológica da obstrução patológica do trato urinário. (26,27,40,54)

A ecografia por si só tem um baixo valor preditivo na diferenciação das válvulas uretrais posteriores de outras patologias, e parece que a cistoscopia fetal é mais promissora para esse efeito. (46)

Estudos relatam alta sensibilidade (100%) e especificidade (85,7%) para confirmar diagnósticos como VUP, com potencial para intervenções definitivas, como a ablação por laser ou hidrocópica no útero. (19,24,37) Contudo, são necessários mais estudos para aumentar a qualidade da evidência. (3,36) Embora tecnicamente desafiadora e limitada a centros especializados, a cistoscopia fetal, através de um fetoscópio fino e flexível inserido anterogradamente na bexiga fetal, demonstrou ser uma ferramenta valiosa para

melhorar a precisão diagnóstica e possibilitar tratamentos direcionados a VUP apesar de não ter atuação terapêutica em fetos com atresia uretral. (34,37)

O diagnóstico de atresia uretral por ecografia, confirmado por cistoscopia, será melhor e mais frequente quanto mais cedo for feito o diagnóstico na gestação, com um agravamento correspondente no prognóstico geral à medida que a gestação avança. (26,54)

Nos casos de VUP, será visto uma uretra posterior dilatada, bexiga trabeculada, refluxo vesicoureteral e muitas vezes os próprios folhetos da válvula. É crucial ter uma visão sobre o que acontece durante a micção na uretra, com o cateter removido, para fazer uma avaliação completa da uretra e documentar todos os casos de válvulas. Os achados pré-natais observados por ecografia que sugerem VUP devem ser confirmados no pós-natal para garantir a obtenção de um diagnóstico preciso. Tal avaliação inclui normalmente um cistouretrograma miccional, mas também pode exigir cistoscopia ou autópsia no caso de morte fetal ou neonatal. (24,30)

### 3.1.3. Avaliação pré-natal do sexo e malformações

A avaliação pré-natal é essencial para diagnosticar e abordar anomalias congênitas. Nos casos de uropatia obstrutiva, como a LUTO, é obrigatória a realização de um exame detalhado (em alguns casos após amnioinfusão de solução salina fisiológica aquecida) para identificar anomalias estruturais e o sexo fetal. A determinação do sexo fetal pode ajudar a elucidar o diagnóstico, uma vez que condições como válvulas uretrais posteriores têm maior prevalência em fetos masculinos. Quando há oligodrânio grave, a amnioinfusão pode ser necessária para uma avaliação detalhada das estruturas fetais. (40,41,46)

A LUTO pode ser parte de um conjunto maior de malformações, dado o risco de 20% a 30% de anomalias genéticas subjacentes, incluindo regressão caudal, cloaca persistente e MMHI. Além disso, o diagnóstico diferencial deve considerar o úraco patente (volume normal de líquido amniótico e protrusão através da inserção do cordão) e a megabexiga não obstrutiva, que pode ser mimetizada por megaureteres ou RVU. (19)

É importante diferenciar a obstrução uretral verdadeira da MMHI, que é mais comum em fetos femininos e possui prognóstico desfavorável. Daí a relevância do sexo fetal ser confirmado, uma vez que a presença de um feto do sexo feminino indica menor probabilidade de obstrução uretral simples e normalmente apresentam anomalias de desenvolvimento mais complexas da cloaca e do seio urogenital, tal como a MMHI e

cloaca persistente, quando se apresenta com sintomas tipo LUTO, como a megabexiga. (40,42,46,48)

A avaliação do risco genético para os fetos com anidrâmnio deve incluir uma revisão completa das imagens fetais, pois a probabilidade de doença genética é maior quando existem anomalias adicionais associadas e têm um grande impacto no diagnóstico diferencial. Anomalias estas, como as do tubo neural ou defeitos cardíacos, que ocorrem com maior frequência com a LUTO e têm uma influência dramática no prognóstico. O achado isolado de anidrâmnio é menos sugestivo de uma anomalia citogenética fetal do que quando é identificado como parte de uma série de anomalias. As taxas de detecção de anomalias cromossômicas são, respectivamente, 5,18% em casos de anomalias isoladas do sistema urinário e 33,3% em casos de anomalias não isoladas do sistema urinário. (26,35,48)

A terapêutica *in utero* não se justifica quando o feto é afetado por outra anomalia potencialmente fatal. É necessária uma avaliação cuidadosa para outros sinais fenotípicos mais subtis, como o encurtamento dos membros ou anomalias faciais, porque estes achados podem indicar a presença de uma síndrome genética subjacente, alterando o prognóstico a longo prazo. (48) Se a intervenção pré-natal for considerada, o feto deve ter documentação de ausência de outras anomalias sistêmicas e ausência de quistos no parênquima renal. (55)

A presença de outras anomalias associadas à LUTO impacta significativamente o resultado perinatal e o prognóstico. Por isso, é recomendada uma ecografia estrutural anatômica detalhada para avaliar outros defeitos estruturais e rever a anatomia fetal em busca de indícios de anomalias genéticas. (26,43,48,56)

Além da avaliação anatômica detalhada, ecocardiogramas fetais e monitorização seriada do volume de líquido amniótico e do crescimento fetal devem ser realizados em centros especializados, para monitorizar a progressão de doenças associadas. A avaliação do trato renal e do VLA deve ser realizada, idealmente, semanalmente, assim que o diagnóstico é feito, após 15 a 16 semanas. (16,56)

### **3.2. Biomarcadores genéticos (cariótipo e testes genéticos)**

O cariótipo fetal, para excluir aneuploidias, mais comumente (10%) trissomias 13, 18 ou 21, ou mesmo a síndrome de Klinefelter, em fetos com LUTO, na ausência de outros marcadores ecográficos importantes, também deve ser oferecido devido à elevada incidência de anomalias cariotípicas. (13,40,50)

Por vezes, a realização de amniocentese pode ser dificultada pela falta de líquido amniótico e será necessária obtenção de sangue fetal por cordocentese ou material placentário por biópsia de vilosidades coriônicas. Adicionalmente, a escolha do tipo de exame a efetuar vai depender da idade gestacional. (16,43,46,50)

A colheita de sangue fetal garante um cariótipo rápido (banda G) em aproximadamente 72 horas, mas apresenta um risco de complicações ligeiramente superior ao TA-CVS, que pode proporcionar um rastreio de aneuploidias preliminar utilizando tecnologia de hibridização fluorescente *in situ* em 48 horas e um cariótipo completo em faixas dentro de 3 a 5 dias. O ADN livre de células é um teste de rastreio para aneuploidia com valores preditivos negativos aceitáveis. (16,48)

A utilização de tecnologias como hibridização fluorescente *in situ* (FISH) e Microarray (CMA) pode aumentar a precisão diagnóstica. O CMA, por exemplo, tem um rendimento incremental de 7,4% a 11,6% sobre o cariótipo convencional no diagnóstico de anomalias geniturinárias. A análise genética deve incluir avaliação para trissomias comuns e outras anomalias cromossômicas menos frequentes. (19,35)

A taxa global de aneuploidias na base de dados de doentes LUTO, de certos autores, é de 5%. (48)

Fetos com LUTO e malformações associadas e/ou anomalias cromossômicas não são normalmente indicados a receber terapêutica fetal. (27) Se um cariótipo normal for confirmado em um feto com LUTO e sem outras anomalias congênitas, o tratamento intrauterino pode ser considerado. (40)

### **3.3. Marcadores bioquímicos**

A avaliação da função renal fetal, por medição de marcadores bioquímicos, pode ser útil no prognóstico e têm sido utilizados vários métodos, incluindo a análise de urina fetal, soro ou líquido amniótico e, por fim, a biópsia renal para o efeito.

Estes procedimentos fornecem informações prognósticas adicionais sobre a função ou reserva renal, mesmo no pós-natal, especificamente quando os biomarcadores ecográficos são ambivalentes. (18,41) A função renal pode ser avaliada pelo exame direto da urina fetal, do líquido amniótico fetal ou mesmo do sangue do cordão umbilical. (27)

#### **3.3.1. Urina fetal**

A eficácia dos marcadores bioquímicos urinários fetais permanece controversa, e os critérios ideais para essa análise ainda não estão completamente definidos. Existem

muitos estudos que examinam a relação entre uma série de metabólitos urinários fetais e a função renal subsequente, mas a maioria é de pequena dimensão e utiliza diferentes intervalos “normais”, dificultando a comparação direta. Deste modo, representa uma área de desenvolvimento importante no campo dos cuidados pré-natais. (34,40)

A urina fetal pode fornecer informações valiosas sobre a função renal, especialmente em situações de comprometimento, como na obstrução do trato urinário inferior fetal ou noutras condições renais, apesar de apresentar sucesso variável. (18,45)

Estudos sugerem que a idade gestacional desempenha um papel importante na integração dos dados dos exames de urina e função renal, sendo importante que seja medida com os percentis para a idade gestacional tidos em conta (em vez de limiares absolutos) e com protocolos de colheita padronizados. (18,57)

A principal função do rim é a eliminação da água livre, enquanto a placenta facilita a eliminação metabólica através da circulação materna. No feto com desenvolvimento renal normal, a urina é hipotónica, e as amostras colhidas em série demonstram hipotonicidade crescente com o aumento da idade gestacional. A capacidade de reabsorção tubular de eletrólitos e  $\beta$ 2-microglobulina aumenta significativamente na segunda metade da gravidez com concentrações decrescentes de cálcio urinário, sódio, proteína total, osmolaridade e  $\beta$ 2-microglobulina na urina à medida que a gestação avança em fetos com função renal favorável. (18,24,27,46)

Em casos de lesão renal grave, a tonicidade urinária não diminui, e valores crescentes indicam doença renal progressiva e estados de disfunção mais avançados. No entanto, em casos selecionados, pode-se observar ainda um padrão de redução progressiva da hipertonicidade, mas com valores inferiores aos limites estabelecidos. Esse padrão sugere a presença de um rim ainda recuperável, permitindo identificar fetos que podem beneficiar de intervenções intrauterinas. (48)

A urina pode ser obtida tanto através de vesicocentese fetais seriadas quanto por punções pélvicas renais do feto para obter estes marcadores bioquímicos. Estes testes geralmente são realizados logo após a suspeita do diagnóstico, sendo quase sempre precedidos pela observação de anormalidades no VLA. (16,27,52)

A vesicocentese, procedimento principal de colheita de amostras de urina fetal por agulha fina, é uma ferramenta importante para monitorizar a função renal fetal. Cada amostra requer um exame invasivo com risco acrescido para o feto. Esta deve ser realizada em intervalos de tempo definidos, um mínimo de três procedimentos de

drenagem vesical concluídos em 5 a 7 dias, para proporcionar um valor preditivo ideal ao avaliar a composição eletrolítica urinária e o reabastecimento da bexiga fetal.

A primeira amostra representa urina há muito estagnada na bexiga fetal, que mascara a função renal verdadeira ou ativa. A segunda amostra é distorcida pois representa a urina estagnada nos tratos superiores que foi drenada para a bexiga. A terceira amostra é a urina “verdadeira”, recentemente produzida pelo rim e reflete mais precisamente a função renal na sua condição atual e o dano renal subjacente. No entanto, podem ser necessárias vesicocentese adicionais para estabelecer um padrão claro de diminuição ou aumento da hipertonicidade. Os procedimentos invasivos seriados aumentam o risco de infecções e de PROM iatrogénica. (18,24,48,58) A vesicocentese deve ser feita com orientação ecográfica para garantir a segurança do procedimento. Idealmente, o ponto de entrada deve evitar atravessar a placenta e resultar na colocação da agulha na parte inferior da bexiga fetal. O Doppler colorido pode ser utilizado durante o procedimento para identificar as artérias umbilicais e evitar lesões durante o procedimento. Uma agulha espinal, com ponta de eco, de calibre 22 é a preferida pelos autores para utilização na drenagem da bexiga, o mais segura e tecnicamente possível. (19)

Após a vesicocentese, deve existir monitorização apertada, observando o tempo de demora de enchimento da bexiga, estando um curto período de tempo associado a um bom prognóstico. (46)

A colheita sequencial de urina melhora a precisão prognóstica, especialmente em relação a parâmetros como sódio, cálcio, osmolaridade e  $\beta$ 2-microglobulina. (41)

O sódio urinário pode ser utilizado como índice da função tubular renal, sendo que os valores acima de 100 mmol/L demonstraram ser altamente preditivos de morte fetal ou perinatal por insuficiência renal ou pulmonar terminal. (16,40)

O cloro urinário inferior a 90 mmol/L está associado a resultados positivos, enquanto valores acima predizem pior resultado.

Quanto ao cálcio, concentrações superiores a 8 mg/dL estão associadas a mau prognóstico. (16)

A  $\beta$ 2-microglobulina é um biomarcador único que reflete disfunção tubular quando elevada na urina. Na urina fetal, observa-se uma associação com marcadores inflamatórios conhecidos, os quais têm sido implicados na fisiopatologia da displasia renal na LUTO. Além disso, verifica-se uma relação com a diminuição do número de glomérulos em estudos de autópsia de gravidezes interrompidas. Este biomarcador tem

sido utilizado como índice da taxa de filtração glomerular fetal e na previsão da TFG pós-natal e, portanto, para a função glomerular do feto. A  $\beta$ 2-microglobulina é uma proteína de baixo peso molecular que é livremente filtrada pelos glomérulos fetais. Mais de 99,9% são reabsorvidos e metabolizados nos túbulos proximais em um rim com funcionamento normal aumentando significativamente na segunda metade da gravidez. Contudo, na doença renal, a lesão tubular resulta na excreção de  $\beta$ 2-microglobulina na urina. Se a reabsorção do túbulo proximal for restringida, no cenário da uropatia obstrutiva, as concentrações das microproteínas (como a  $\beta$ 2-microglobulina e a  $\alpha$ 1-microglobulina) estão aumentadas na urina fetal e também no líquido amniótico. A concentração de  $\beta$ 2-microglobulina acima de 13 mg/L foi notificada como invariavelmente fatal, enquanto um valor superior a 6 mg/L foi sugerido como um fator de mau prognóstico ao avaliar os benefícios da intervenção. (16,18,27,40,46)

Contudo, outros estudos indicam que os níveis de cálcio e de sódio para além do percentil são mais úteis e precisos que a  $\beta$ 2-microglobulina na previsão da insuficiência renal. (36)

Há outros indicadores que também são avaliados. A proteína total é avaliada como parte da função renal geral. (48) Valores de osmolaridade menores de 200 mOsm/L são favoráveis para o prognóstico renal. (16)

Como marcador da função glomerular, a concentração de creatinina no líquido amniótico aumenta acima das concentrações séricas maternas por volta da 23<sup>a</sup> semana de gravidez. Assim sendo, a determinação da creatinina no líquido amniótico ou na urina fetal é adequada como marcador da função glomerular do feto. (26)

Em contraste com os marcadores tradicionais de eletrólitos da urina fetal, estão a ser investigados novos marcadores, como os peptídeos endógenos urinários fetais que são filtrados no início da vida pré-natal. Estes podem ser analisados a partir de uma pequena quantidade de urina, o que é importante, porque é difícil obter grandes quantidades de urina fetal. Um estudo que se debruçou sobre marcadores inflamatórios na urina pré-natal, em fetos com VUPs, mostrou que marcadores como as interleucinas, TNF, TGF- $\beta$  também estão elevados às 22 semanas. Demonstrou-se que os péptidos de fragmentos de colagénio predizem DRT nos primeiros 2 anos de vida, independentemente da idade gestacional no momento da medição. (18,34,59)

As enzimas digestivas gama-glutamil transpeptidase (GGTP) na urina fetal foram também relacionadas com o diagnóstico de fístulas urodigestivas e/ou anomalias cloacais. (18)

Com base nas concentrações urinárias das substâncias aferidas, entre as 18 e as 30 semanas de gestação, foram obtidos índices que, quando favoráveis, estão associados a melhores resultados renais. (3)

O refluxo e a estase urinária aumentam a pressão intrarrenal, levando à dilatação progressiva dos túbulos renais e dos sistemas coletores, além de alterar possivelmente o fluxo sanguíneo nos túbulos renais proximais, o que compromete a função fisiológica. A redução na reabsorção de solutos, o catabolismo proteico e o conseqüente aumento na perda de substâncias na urina fetal, bem como o grau de hipertonidade urinária, foram correlacionados à maior gravidade do dano renal histológico. (48,50)

A discordância entre os eletrólitos urinários e a displasia renal pós-natal ocorre em 50% dos casos. Estudos recentes revelaram que nenhum dos analitos urinários demonstrou ser completamente eficaz para prever uma função renal deficiente após o nascimento em fetos com LUTO. Uma possível explicação é que a placenta regula a função excretora durante a gestação, o que faz com que a função renal fetal seja distinta da função renal pós-natal. Esse aspecto deve ser considerado ao avaliar o desenvolvimento renal fetal por meio da monitorização dos eletrólitos. (58)

Novos métodos, como a eletroforese capilar acoplada à espectrometria de massa, prometem a identificação de marcadores mais específicos na urina fetal para uma melhor previsão do resultado da doença renal e do desenvolvimento, e uma identificação mais eficiente de fetos em alto risco de insuficiência renal. (46,59)

### 3.3.2. Soro fetal

A monitorização sérica fetal também tem sido utilizada para avaliar a função renal fetal.

A creatinina sérica não é adequada para avaliação da função renal fetal, pois atravessa a placenta e é filtrada pela mãe. Em contrapartida, microglobulinas séricas como a  $\alpha_1$ -microglobulina, a proteína de ligação ao retinol e a  $\beta_2$ -microglobulina não atravessam a placenta devido ao seu peso molecular, mas ainda são filtradas pelo glomérulo fetal, sendo sugeridas como potenciais marcadores da função renal fetal. A monitorização dessas microglobulinas no soro fetal pode ser uma alternativa, inclusive após a colocação de um shunt, caso não haja urina suficiente para a colheita. No entanto, a realização desse procedimento apresenta riscos, como os associados à cordocentese. (40) Estudos demonstraram que a análise de  $\beta_2$ -microglobulina na urina fetal é tão eficaz quanto na sérica, com resultados igualmente precisos para prever a função renal futura. (19) Por não atravessar a placenta, representa uma redução da TFG quando aumentada no soro

fetal. Este aumento intensifica-se com o tempo de obstrução contínua, e para além de se correlacionar com a oligonefrosia, também o faz com a displasia renal. Clinicamente, a  $\beta$ 2-microglobulina sérica fetal relaciona-se ainda com a creatinina sérica pós-natal. A colheita de soro fetal, no entanto, é um procedimento tecnicamente mais difícil e que apresenta um risco acrescido de perda fetal. Além disso, é realizado numa idade gestacional posterior. Estes fatores limitam o seu valor clínico em relação à urina fetal. (18,34,37)

A cistatina C, outra proteína de baixo peso molecular, sintetizada de forma constante e contínua por todas as células nucleadas, não varia com a idade gestacional e não atravessa a placenta. Representa um marcador para a TFG e, portanto, para a função glomerular do feto. Embora promissora, a sua utilização como ferramenta prognóstica é indeterminada e necessita de mais estudo. (27,48)

### 3.3.3. Biópsia

As biópsias do parênquima renal fetal, possíveis por aspiração, com agulha fina ecoguiada, também foram descritas para avaliar a função renal fetal. Contudo estes métodos não estão estabelecidos na prática clínica diária para a avaliação do prognóstico em LUTO e raramente são realizados, uma vez que apresentam uma baixa taxa de sucesso na obtenção de tecido fetal. (27,40)

### 3.3.4. Desafios e considerações

Dado o papel da placenta na circulação cruzada destas substâncias entre o feto e a progenitora, existem desafios na determinação de quais os estudos laboratoriais que refletem, de forma satisfatória, a filtração glomerular fetal e a manipulação tubular dos solutos. (3)

Entretanto, estudos destacam viés de notificação e imprecisão em relação à função renal pós-natal. A função renal pós-natal pode ser influenciada por diversos fatores, incluindo agressões não renais ocorridas durante o desenvolvimento fetal e o período neonatal imediato, o que representa um desafio significativo para as investigações. Por esse motivo, é essencial considerar a bioquímica fetal como uma avaliação específica no tempo da função renal, já que intervenções realizadas no feto ou a evolução da doença podem alterar, tanto a função renal fetal, quanto o prognóstico. (3,52) A análise bioquímica, combinada com achados de imagem (ecografia e ressonância magnética) e outros marcadores, fornece informações importantes para prever a função renal, a viabilidade de intervenções fetais e o prognóstico pós-natal, especialmente quando os

parâmetros anatómicos são ambíguos. Sendo assim, o valor diagnóstico parece ser mais elevado em casos de risco indeterminado, quando as características anatómicas estão no limite dos valores de corte proposto. Apesar da colheita ser realizada através de métodos invasivos, que têm os seus riscos inerentes. (18,48,60)

### **3.4. Considerações**

A detecção pré-natal possibilita avaliação, rastreio e, potencialmente, terapia intrauterina. A ecografia fetal é a modalidade preferida para identificar e caracterizar a LUTO, avaliando e prevenindo a displasia renal e a função pós-natal. Mesmo assim, o uso exclusivo da combinação de sinais ecográficos, como a tríade clássica, parede vesical espessada, ureteres dilatados, oligodrâmnio ou anidrâmnio, e alterações macroquísticas ou microquísticas do parênquima renal ainda é insatisfatória. Por isso, a avaliação renal fetal também é feita por meio de análises laboratoriais invasivas de biomarcadores químicos, características demográficas e outros estudos de imagem, como ressonância magnética e cistoscopia. (36,43,53)

A ecografia inicial pode identificar sinais sugestivos de síndromes genéticas, sendo complementada por estudos genéticos invasivos, como a cariotipagem. O que culmina na possibilidade de identificar os casos que mais se beneficiam destas intervenções. (3)

Estudos indicam que a mortalidade perinatal pode ser reduzida até 30% com uma seleção criteriosa baseada em certos parâmetros referidos. (52) É essencial reconhecer sinais que demandem cuidados urgentes, tanto no período intrauterino quanto no pós-parto imediato. (4) A combinação de métodos diagnósticos aumenta a precisão, mas, limitações, como a baixa especificidade de marcadores isolados, devem ser consideradas para evitar intervenções desnecessárias em fetos sem obstruções significativas. (18)

## 4. Avaliação Pré-Natal do Prognóstico com Seleção de Candidatos à Intervenção Fetal

A seleção de fetos para intervenção intrauterina é um tema controverso e desafiador. Muitos especialistas defendem que apenas uma obstrução verdadeira da saída da bexiga, associada ao oligodrômio, deve ser usada como critério para identificar pacientes com maior probabilidade de beneficiarem de tratamentos de longo prazo. Por outro lado, há quem argumente que a presença de oligodrômio significativo já indica uma lesão avançada do parênquima renal, limitando as vantagens da intervenção.

Após o diagnóstico inicial, o principal desafio é identificar os fetos que realmente beneficiarão da intervenção, determinando, com segurança, a presença e a extensão dos danos funcionais nos rins e considerando os riscos significativos associados, como parto prematuro, rotura prematura de membranas e morte fetal. Atualmente, nenhum parâmetro ecográfico ou teste diagnóstico isolado é suficientemente seguro para prever, com precisão, os desfechos pós-natais, o que destaca a necessidade de critérios diagnósticos mais confiáveis e precisos. Fatores como o cariótipo normal, a ausência de outras anomalias e a bioquímica urinária favorável devem ser priorizados na seleção dos casos.

Assim, a avaliação rigorosa é essencial para equilibrar os riscos e benefícios potenciais, tendo em mente que nenhum procedimento isolado fornece informações definitivas sobre os possíveis resultados. (3,46,48)

Mesmo a precisão do diagnóstico pré-natal de LUTO continua a ser desafiadora, com relatos de diagnósticos errados em até 20% dos casos. (19)

A padronização da abordagem de LUTO inclui sistemas de estadiamento baseados em características ecográficas, bioquímicas e estruturais do feto. Esta abordagem define objetivos e *timings* específicos e individuais de tratamento e permite uma avaliação mais rigorosa dos efeitos das intervenções. (19,56)

Os critérios para a terapêutica *in utero* utilizados nos esforços iniciais têm sido variáveis. A avaliação do feto antes do tratamento foi limitada em muitos casos. Fetos com alterações cromossômicas, outras anomalias estruturais e displasia renal avançada já com um prognóstico extremamente reservado foram tratados desnecessariamente. (48)

Uma vez que a LUTO pode apresentar um espectro variável de características, são necessárias diferentes estratégias de tratamento com base na gravidade da doença, e não apenas em critérios de diagnóstico. (3)

Vários algoritmos foram postos em prática. Em 1994, Johnson introduziu um algoritmo para seleção de casos de intervenção pré-natal, que incluía cariótipo fetal, avaliação ecográfica e análise da urina. Segundo este protocolo, os candidatos ideais apresentavam cariótipo masculino normal, ausência de outras anomalias fetais que comprometessem o prognóstico e sinais de oligoidrâmnio ou anidrâmnio materno. A avaliação também envolvia a realização de três vesicocentese seriadas em intervalos de 48 a 72 horas, com a identificação de um padrão de hipertonicidade urinária decrescente. Este padrão indicava potencial de recuperação renal, ajudando a selecionar fetos que poderiam beneficiar de intervenções pré-natais. (37,48)

Não obstante, outros estudos propuseram métodos mais robustos para melhorar a avaliação pré-natal.

#### Sistema de Ruano

*Ruano et al.* propuseram um sistema de estadiamento, usado por vários autores, que estratifica a gravidade da doença com base em anormalidades estruturais identificadas por ecografia e medições bioquímicas sequenciais, para determinar intervenções apropriadas. O sistema possui quatro estádios de obstrução, baseados em marcadores bioquímicos, VLA, tamanho da bexiga e presença de quistos renais displásicos. Estes marcadores e as estratégias de intervenção fetal correspondem a cada estádio:

- Estádio I (Ligeiro)

É caracterizado por dilatação da bexiga, hidronefroze bilateral e níveis normais de líquido amniótico, com bioquímica urinária favorável (sódio < 100 mEq/L, cloreto < 90 mEq/L, osmolaridade < 200,  $\beta$ 2-microglobulina < 6). A função renal e a produção de urina são preservadas, reduzindo o risco de hipoplasia pulmonar. A monitorização semanal por ecografia é recomendada, sem necessidade de intervenção fetal (3);

- Estádio II (Moderado)

É caracterizado por hidronefroze bilateral grave com função renal preservada, oligoidrâmnio ou anidrâmnio após 18 semanas, rins hiperecogénicos sem quistos corticais e bioquímica urinária favorável. A intervenção fetal pode prevenir

hipoplasia pulmonar e maior deterioração renal. Candidatos a um procedimento de cistoscopia fetal ou derivação vesicoamniótica percutânea (VAS) (3,16);

- Estádio III (Grave)

Fetos apresentam oligodrâmnio grave ou anidrâmnio, rins hiperecogénicos com quistos e bioquímica urinária desfavorável. A intervenção fetal visa prevenir a hipoplasia pulmonar, mas não altera a função renal. A cistoscopia fetal não está indicada devido ao tamanho relativamente pequeno da bexiga fetal (3);

- Estádio IV (Insuficiência Renal Intrauterina)

É marcado por destruição renal com insuficiência renal grave, displasia renal e anúria, com taxa de enchimento da bexiga  $\leq 27\%$  após vesicocentese. A hipoplasia pulmonar severa e a morte neonatal precoce são comuns. Não há intervenções viáveis atualmente, sendo indicados cuidados paliativos ou interrupção da gravidez. (34–36)

O resumo dos resultados passa por:

- Estádio I: 100% de sobrevivência com função renal normal aos 6 meses;
- Estádio II: 75% de sobrevivência, 33% dos sobreviventes necessitam de diálise;
- Estádio III: 14% de sobrevivência, poucos casos de suporte renal viável;
- Estádio IV: Prognóstico desfavorável, opções limitadas a cuidados paliativos. (3,36)

Seria relevante rever os critérios utilizados e realizar ensaios multicêntricos para confirmar a eficácia das intervenções fetais específicas para cada estágio LUTO e logo os resultados aqui retratados, com foco na realidade pós-natal. (19)

#### Sistema de Fontanella

*Fontanella et al.* propuseram um sistema que integra cinco variáveis: sexo fetal, grau de distensão da bexiga, tamanho dos ureteres, presença de oligo/anidrâmnio e idade gestacional à referenciação. Este mostrou-se mais eficaz para distinguir entre LUTO confirmado e megabexiga não obstrutiva do que a abordagem clássica baseada na tríade de sinais ecográficos. (18,34)

*Fontanella et al.* propõe uma abordagem mais objetiva e preditiva para o estadiamento, com dados do estudo prévio, que destaca a importância de duas variáveis principais, o

volume da bexiga (VB) no momento do diagnóstico, antes da 26<sup>a</sup> semana de gestação, e a idade gestacional no início do oligodrâmnio. Esses fatores foram identificados como os principais preditores de desfechos adversos.

A pesquisa revelou que quanto maior o VB, mais grave é a obstrução, o que aumenta a probabilidade de desenvolvimento precoce de oligodrâmnio ou anidrâmnio, resultando em prognósticos mais desfavoráveis. Os autores determinaram que um VB superior a 5,4 cm<sup>3</sup> antes das 26 semanas, bem como a presença de oligodrâmnio até à 20<sup>a</sup> semana, são indicadores-chave para prever desfechos adversos.

Com base nos achados, os casos de LUTO foram classificados da seguinte maneira:

- Graves: VB  $\geq$  5,4 cm<sup>3</sup> ou volume anormal de líquido amniótico antes das 20 semanas;
- Moderados: VB < 5,4 cm<sup>3</sup> e volume de líquido amniótico normal às 20 semanas;
- Ligeiro: volume de líquido amniótico normal às 26 semanas.

Estas classificações correlacionaram-se com os riscos de mortalidade perinatal e de comprometimento grave da função renal, que aumentaram conforme a gravidade da LUTO. O risco de mortalidade perinatal foi de 9% nos casos leves, 26% nos moderados e 55% nos graves. Da mesma forma, o risco de comprometimento grave da função renal foi de 11%, 31% e 44% respectivamente. (20,34,42,43)

O aparecimento variável de LUTO, que está relacionado com a causa subjacente e a extensão da obstrução do fluxo da bexiga urinária (parcial ou completa), bem como os critérios de prognóstico ambíguos, tornam difícil a formulação de critérios de inclusão e algoritmos exatos para determinar a elegibilidade do feto para a terapêutica intrauterina, com o intuito de maximizar os benefícios e minimizar os riscos associados ao procedimento. (24,26,42)

Os critérios prognósticos usados nas mais diversas seleções (integrando os já referidos), de forma a otimizar a escolha incluem:

- Confirmação de gravidez única ou outras anomalias importantes nos sistemas orgânicos (42,58);
- Achados ecográficos como identificação de boa diferenciação corticomedular, hiperecogenicidade dos rins, com presença de quistos corticais e oligodrâmnio ou anidrâmnio. Estes mostram uma precisão prospectiva promissora para a função renal pós-natal. (19,30,43,53) Sendo a morfogênese renal afetada pela variação do grau de obstrução (34);

- Causa origem, pois cada uma tem um impacto fisiopatológico variável no desenvolvimento renal. (34,43) Com os doentes que apresentam VUPs a terem uma função renal mais favorável do que aqueles com AU ou PBS (55);
- Resultados de testes genéticos indicando cariótipo, anomalias cromossômicas e de outras anomalias estruturais associadas. (26,42,43) Em casos não isolados de LUTO, a avaliação genética também deve ser considerada, uma vez que anomalias associadas terão resultados muito maus e podem excluir a candidatura à intervenção fetal (19,26);
- Prognóstico por urinálise fetal e outros biomarcadores se a idade gestacional o permitir. Podem fornecer informações valiosas sobre o grau de insuficiência renal intrauterina e o prognóstico pós-natal (19,43);
- Estadiamento LUTO quando existente (19,24);
- Idade gestacional, no momento do diagnóstico. Com o período inferior a 24 semanas a ser preditivo de pior prognóstico. Embora a idade ideal para realizar a intervenção intrauterina ainda não tenha sido estabelecida (26,37,45,58);
- Objetivos, tal como se o propósito for a preservação renal, e não apenas a pulmonar (34);
- Considerações éticas. (15,24)

Estes parâmetros atuam interligados no prognóstico preditivo. Por exemplo, estudos patológicos sugerem que a frequência do diagnóstico da causa de AU por ecografia, confirmado por cistoscopia, aumenta numa idade gestacional mais precoce e será provavelmente melhor quanto mais cedo for feito o diagnóstico na gestação, com um agravamento correspondente no prognóstico geral à medida que a gestação avança. (26,57)

Contudo, existem aspetos que complicam a aplicação destes indicadores.

Este processo é dificultado pela limitada identificação pré-natal da etiologia (se obstrutiva ou não obstrutiva) e pela ausência de marcadores confiáveis para prever a evolução intrauterina e o risco de insuficiência renal. (43,50)

A ausência de consenso sobre a intervenção cirúrgica, em fetos com achados ecográficos de LUTO e líquido amniótico normal, reflete a incerteza sobre a evolução natural da lesão renal e vesical nesses casos. Como pouco se sabe sobre a história natural desta condição, estas gestações são frequentemente excluídas da terapia fetal, uma vez que não se espera a ocorrência de hipoplasia pulmonar e o risco de insuficiência renal ainda não está claramente estabelecido. (26,48)

As apresentações iniciais de LUTO grave (antes das 18 semanas) estão frequentemente associadas, inicialmente, a volumes normais de líquido amniótico e irão desenvolver oligoidrâmnio grave à medida que a gravidez avança. Só o tempo e a progressão do oligoidrâmnio, nestes casos, permitirá a definição de LUTO grave e a necessidade de cirurgia. (26)

Se a LUTO apresenta oligoidrâmnio de início precoce mas nenhuma característica ecográfica óbvia de lesão renal irreversível pode beneficiar da intervenção fetal e requer avaliação adicional pela dúvida de ser verdadeiramente uma uropatia obstrutiva. Sendo por isso um sinal isoladamente pouco útil. (43)

Fetos diagnosticados antes das 20 semanas, especialmente com megabexiga no primeiro trimestre, representam um desafio, pois a bioquímica urinária inicial pode não refletir a função renal verdadeira. (26,27)

A definição atual de um candidato adequado para intervenção fetal em LUTO é um feto com um cariótipo (masculino) normal sem qualquer outra anomalia ou perturbação cromossômica associada, com achados ecográficos típicos de obstrução da bexiga (sinal do buraco de fechadura, hidronefrose bilateral e presença de oligoidrâmnio) e análise de urina “favorável”. (26,37,48) Contudo, esta definição é variável.

Para fetos com função renal reversível, a intervenção fetal pode ser benéfica. Em casos de insuficiência renal irreversível, o papel da intervenção é controverso, considerando a necessidade futura de diálise ou transplante renal. (43) Identificar com precisão os fetos que beneficiarão da intervenção intrauterina é essencial para evitar procedimentos desnecessários e potencialmente arriscados. Complicações decorrentes dessas abordagens devem ser evitadas em fetos que têm um bom prognóstico, mesmo sem intervenção, ou naqueles cujos estados clínicos não são compatíveis com a vida pós-natal. (26,27)

## **5. Abordagem Pré-Natal**

### **5.1. Justificação para a intervenção pré-natal**

A intervenção pré-natal, em fetos com LUTO, visa prevenir a morte neonatal associada à hipoplasia pulmonar grave e melhorar os resultados renais a longo prazo, que podem vir a requerer terapêutica renal substitutiva após o nascimento. Este enfoque é particularmente relevante devido ao impacto da obstrução prolongada sem correção no prognóstico pós-natal. A correção intrauterina da LUTO surge como uma possibilidade biologicamente plausível, tecnicamente viável e importante, já que a gestão ideal de fetos com LUTO continua a ser um dos assuntos mais desafiantes no campo da intervenção e terapia fetal. (27,43,52,54)

Um princípio cirúrgico primordial para a opção de terapêutica fetal é que o diagnóstico correto, com história natural conhecida e compreensão das comorbilidades, é necessário para o processo de consentimento informado e deve incluir os riscos e benefícios da terapêutica fetal, terapêutica pós-natal, interrupção da gravidez ou nenhuma intervenção com cuidados paliativos. (36)

### **5.2. Gestão e opções terapêuticas**

O aconselhamento da grávida, aquando a proposta de intervenção fetal, exige uma compreensão cuidadosa dos riscos envolvidos e dos princípios das intervenções fetais, incluindo a discussão sobre possíveis complicações dos procedimentos. (26,48) No caso de LUTO, estudos mostram que a reversão da obstrução, descomprimindo o trato urinário, permite aumentar o volume de líquido amniótico, melhorando a função renal e prevenindo a hipoplasia pulmonar. (19,26)

As formas graves de LUTO, caracterizadas por uma elevada mortalidade (90%) e significativa morbilidade (60%), justificam intervenções fetais em casos bem selecionados. (26) Em situações com redução crítica de líquido amniótico, é crucial a consulta com especialistas em medicina materno-fetal e urologia pediátrica, para avaliar a viabilidade de uma intervenção. (4,26)

Procedimentos minimamente invasivos, realizados sob orientação ecográfica, têm sido propostos, melhorando as taxas de sobrevivência quando comparadas à cirurgia aberta. Entre os métodos disponíveis, o mais comum é a VAS, que desvia a urina fetal para o líquido amniótico. Outras técnicas incluem a vesicocentese seriada e, em centros especializados, a cistoscopia fetal com fulguração da obstrução uretral. (4,26,47)

Estes procedimentos devem ser considerados como outras opções, para além da interrupção da gravidez. (26,55)

O shunt vesicoamniótico e a cistoscopia fetal são as principais terapêuticas fetais para a LUTO. (43) Devem ser considerados se for identificada uma função renal fetal favorável, sem a presença de outras anomalias genéticas, estruturais ou funcionais (não associadas à LUTO). (36)

Ao modificar a patogénese da condição, o tratamento terapêutico melhora as chances de sobrevivência e desenvolvimento saudável do feto. (26,41,47)

A intervenção para VUPs é a mais estudada entre as causas de LUTO, devido ao impacto clínico positivo. A atresia uretral, embora rara e com prognóstico desfavorável, tem recebido recentemente atenção. Já a PBS apresenta obstrução variável ou ausente, com diagnóstico confirmado em 55% dos casos por cistoscopia ou autópsia, mas a distinção com as outras causas pode ser pouco relevante na prática. (24)

#### 5.2.1. Parto precoce

Os autores propõem o parto precoce quando se considera que os pulmões estão suficientemente maduros para suportar a vida. Em certos casos, quando os baixos níveis de líquido amniótico ameaçam a sobrevivência fetal, mais tarde na gestação, o parto precoce é habitualmente apoiado pelos obstetras. Nestas situações infelizes, a morbilidade é frequentemente agravada por complicações pulmonares devido ao mau desenvolvimento pulmonar e ao parto prematuro. Nos casos mais graves, a decisão de intervenção invasiva é tomada no segundo trimestre, quando o parto precoce não é viável. (30,55,57)

#### 5.2.2. Interrupção da gravidez

A interrupção da gravidez é uma opção a ser considerada em casos de prognóstico fetal desfavorável com uma elevada probabilidade de hipoplasia pulmonar e insuficiência renal pós-natal. Deve ser discutida de forma ética e clara com os pais, antes das 24 semanas. (43,47,55) Os fatores de mau prognóstico, a longo prazo, a ter em conta passam pelo diagnóstico precoce (diminuição da idade gestacional), oligodrâmnio, quistos renais e a combinação de oligodrâmnio, quistos corticais e rins ecogénicos. (13) Adicionalmente, a existência de anomalias genéticas associadas à LUTO tende a contribuir para a decisão de interromper a gravidez. (5,27)

### 5.2.3. Gestão expectante

A maioria dos fetos, com anomalias urológicas, pode ser tratada de forma expectante quando não há sinais de lesão renal irreversível, sem necessidade de atenção urgente, com monitorização pré-natal e pós-natal, incluindo ecografias renais seriadas e consulta urológica nas primeiras semanas com ecografia, para avaliar corretamente a hidronefrose. Sendo que, no caso de hidronefrose pré-natal moderada a grave, é recomendada a profilaxia com antibióticos até à avaliação especializada. (4,43)

A abordagem conservadora pode ser apropriada para apresentações isoladas de LUTO com obstrução incompleta do colo da bexiga e volume normal de líquido amniótico (36) ou quando os fetos têm lesões renais unilaterais e rim contralateral normal e tamanho normal da bexiga, sem oligoidrâmnio. (26)

### 5.2.4. Amnioinfusão seriada

Outra intervenção potencial, que era anteriormente popular, é a amnioinfusão seriada, na tentativa de impulsionar o desenvolvimento pulmonar, prevenindo a hipoplasia. Os dados sobre este assunto limitam-se principalmente a relatos de casos, que referem, mais uma vez, poder melhorar a sobrevivência, mas não atuando de maneira fundada para resgatar a função renal, aumentando o risco de parto prematuro. (13) Contudo, a restauração do volume de líquido amniótico no segundo trimestre pode minimizar os riscos de hipoplasia pulmonar, enquanto o alívio da pressão urinária reduz a doença quística do parênquima renal. (61) Os riscos médicos associados às amnioinfusões seriadas ocorrem secundariamente à penetração do útero e das membranas. Incluem a PROM, o trabalho de parto prematuro, o descolamento prematuro da placenta, a corioamnionite e a rotura uterina, que pioram ainda mais o prognóstico materno e neonatal. (35) Para contrariar alguns desses riscos é proposto um tratamento com antibióticos orais durante 10 a 14 dias. (48)

Nos fetos com insuficiência renal intrauterina (estádio IV do sistema de Ruano), os shunts e a cistoscopia fetal não conseguem repor o volume de líquido amniótico (pois diminuem o débito urinário fetal), e, tendo já ocorrido lesão renal, acabam por não ser recomendados. A gestão é complexa e controversa se os pais considerarem a continuação da gravidez. É esperada morbidade e mortalidade neonatal significativas, mesmo após repetidas amnioinfusões, devido à insuficiência renal perinatal. Além disso, a idade gestacional ideal para iniciar a amnioinfusão, a frequência com que devem ser realizadas, as morbidades a curto e longo prazo e a qualidade de vida após o tratamento não são claras. A eficácia para prevenir a hipoplasia também não é conhecida, sendo tipicamente

apontada quando a amnioinfusão é realizada até às 28 semanas. No entanto, a rápida recuperação quando sujeitos a tratamento da insuficiência renal neonatal melhora as perspectivas destes bebés, o que pode tornar a palição pulmonar intrauterina e a terapia de substituição renal neonatal (diálise ou transplante) uma opção viável no futuro. Consolida estes doentes como os melhores candidatos a este procedimento, mesmo que esta intervenção seja experimental e que se verificam necessários estudos de grande escala para avaliar a sua utilidade e segurança. (3,19,35,43)

#### 5.2.5. Cirurgia fetal aberta

A cirurgia fetal aberta foi amplamente abandonada devido ao elevado risco de morbilidade materna e complicações fetais, como hemorragia, descolamento prematuro da placenta, sequelas neurológicas e com comprometimento do futuro reprodutivo da mulher, como histerectomia. (26,40,41) No entanto, os riscos associados a estas técnicas abertas, que envolviam anestesia geral, laparotomia e histerotomia, levaram ao desenvolvimento das técnicas minimamente invasivas guiadas por ecografia, que começaram a substituir as abordagens tradicionais na década de 1980. (27,46) A primeira descompressão intrauterina bem-sucedida para hidronefrose foi realizada por *Harrison et al.* em 1981 e desde 1988, nenhum novo caso de cirurgia fetal aberta foi relatado. (14,40)

#### 5.2.6. Vesicocentese

A vesicocentese consiste em perfurar a bexiga fetal para aspirar a urina, sendo utilizada principalmente para colheita diagnóstica de urina fetal sob orientação ecográfica, se necessário com anestesia local. Embora alguns estudos sugiram que possa aliviar a obstrução uretral em fetos com megabexiga no primeiro trimestre, esse efeito é mais provável em casos sem obstrução anatómica da bexiga, onde a resolução espontânea da megabexiga é possível. A resolução espontânea sem consequências urológicas na megabexiga, no primeiro trimestre, é explicada pela inervação autonómica e pelo aparecimento de músculo liso às 13 semanas. Para descompressão sustentada, a vesicocentese precisaria de ser realizada repetidamente em intervalos regulares, sendo um risco cumulativo de complicações, como infeção, aborto e parto prematuro. É considerada um procedimento com riscos materno-fetais semelhantes à amniocentese. Após a vesicocentese, podem ocorrer fístulas vesicoperitoneais transitórias que resultam em ascite urinária. Estas fístulas fecham geralmente espontaneamente em 7 a 10 dias, seguindo-se um novo alargamento da bexiga. Além disso, em alguns casos de LUTO, no primeiro trimestre, a obstrução pode ser superada pela vesicocentese, especialmente em

fetos sem obstrução anatômica do colo vesical, onde a resolução espontânea já era possível. Os resultados constatados não são consistentes, só sendo, a vesicocentese, justificada, se a segurança e a eficácia forem demonstradas com fiabilidade. (26,27,43,45,48)

### 5.2.7. Desvio vesicoamniótico

O desvio vesicoamniótico (VAS), ou shunt vesicoamniótico, foi reportado pela primeira vez em 1982. (58) É um procedimento minimamente invasivo utilizado para tratar a LUTO nos estágios II e III (sistema de Ruano). Realizada por via percutânea sob orientação ecográfica e anestesia local ou regional, o VAS busca aliviar a obstrução, proteger os rins e prevenir a hipoplasia pulmonar ao restaurar os níveis de líquido amniótico. (19,40)

#### Indicações

Muitas malformações congênitas não são passíveis de correção cirúrgica intrauterina, mas, para certas condições fetais, a colocação de shunts pode reduzir a morbidade. Esses procedimentos, realizados em fetos criteriosamente escolhidos, têm potencial para aumentar a sobrevivência neonatal e minimizar complicações associadas. (50) Embora geralmente realizado após as 18 semanas, alguns investigadores relataram resultados favoráveis, com este procedimento, antes das 16 semanas de gestação, em casos com LUTO grave. (16)

Para identificar candidatos ideais a este procedimento, recomenda-se a realização de vesicocenteses seriadas, com três avaliações em intervalos de dois dias. Valores urinários favoráveis para prognóstico renal pós-natal, aliados à ausência de anomalias genéticas, estruturais ou funcionais não relacionadas ao LUTO, são determinantes para considerar o desvio vesicoamniótico. (36)

#### Procedimento

##### 1. Preparação:

- Inicialmente, é feita uma confirmação dos níveis favoráveis de eletrólitos urinários fetais. Utilizando a orientação ecográfica contínua, é escolhida a abordagem apropriada para o posicionamento ideal do shunt na parte inferior da bexiga (24,50);
- É realizada a amnioinfusão com soro fisiológico aquecido para normalizar o volume de líquido amniótico e melhorar a visualização,

ainda mais em casos de oligidrâmnio grave para permitir a inserção do cateter (é necessário que exista uma bolsa adequada de líquido amniótico para deixar cair a extremidade distal do cateter de derivação à saída do abdómen fetal) (19,37,40,41,50);

- Anestesia fetal é administrada por injeção intramuscular ou intraumbilical, sob orientação ecográfica e anestesia materna, usada localmente (sendo a dose total dependente da resposta materna inicial e do nível necessário para sedação fetal e materna e alívio da dor). (19,48,62)

## 2. Inserção do cateter:

- O procedimento percutâneo utiliza uma cânula específica e um trocarte com ponta ecogénica (63);
- Utilizando ecografia e Doppler colorido, a posição das artérias umbilicais é verificada para evitar lesões vasculares. Um trocarte é introduzido na bexiga fetal através do abdómen e posicionado de forma central (24,27,40,50);
- O cateter de *pigtail* duplo é inserido, com sua extremidade distal na bexiga fetal e a proximal na cavidade amniótica, permitindo a drenagem contínua da urina para o espaço amniótico. (19,27,48,54)  
A ponta do trocarte é posicionada lateralmente à linha média abaixo da inserção do cordão no abdómen (50);
- Amnioinfusão adicional pode ser necessária em casos de oligidrâmnio severo para criar espaço para o procedimento. (41,48,50)

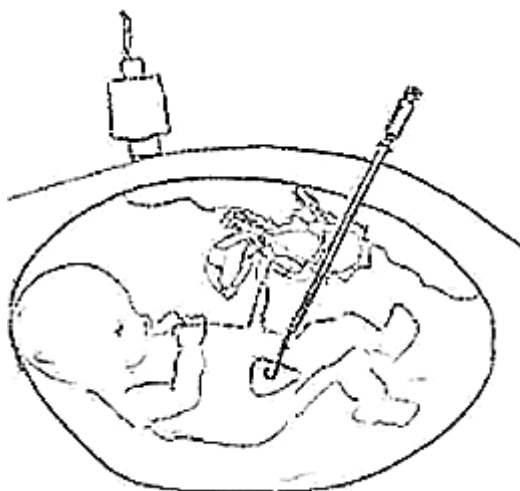


Figura 2 – Esboço da técnica de derivação vesicoamniótica sob orientação ecográfica

3. Verificação da posição:

- Uma ecografia é realizada para confirmar o correto posicionamento do cateter e a drenagem adequada da urina e logo um aumento do VLA. (24,46,48)

Seguimento pós-procedimento

- É realizada monitorização fetal e qualquer evidência de contrações uterinas é tratada com terapêutica tocolítica (24,48);
- Uma ecografia é realizada 24 a 48 horas após o procedimento, e semanalmente durante quatro semanas para monitorizar a localização e a funcionalidade do shunt. Posteriormente, as avaliações podem ser espaçadas para intervalos quinzenais, dependendo da estabilidade do volume de líquido amniótico;
- É importante a consulta pré-natal com urologistas pediátricos e neonatologistas para planear a abordagem e tratamento pós-natal (48);
- Para os fetos que sobrevivem até ao termo, quando tratados por VAS, vai ser possivelmente necessário um tratamento agressivo para abordar a causa da obstrução, melhorar e proteger a função da bexiga e preservar a massa funcional do nefrónio. (36) É provável que o bebé tenha insuficiência renal e possa vir a necessitar de diálise ou mesmo transplante renal precoce. (48)

Complicações

É normal a apresentação de pequenos traumatismos no útero, decorrentes da vesicocentese ou da colocação do shunt vesicoamniótico. (62)

Outras complicações associadas ao procedimento do VAS são frequentes, ocorrendo em aproximadamente 45% dos casos, o que pode exigir a colocação de novos shunts. (27,40) Entre as complicações mais comuns estão o bloqueio do shunt (25%), migração do shunt (20%), trabalho de parto prematuro, PROM, corioamnionite, perda perinatal, lesões fetais como gastrosquise iatrogénica e ascite urinária. (16,27,40,43)

O deslocamento do shunt vesicoamniótico é uma complicação comum, ocorrendo em 40% dos casos, apesar de haver cateteres concebidos de forma a que a extremidade distal se enrole para ficar plana contra o abdómen fetal (*pigtail*). Podem ser desalojados pelo movimento fetal ou se tiverem sido colocados demasiado alto na bexiga. (48,50) A migração do shunt resulta frequentemente em ascite urinária, devido ao fluxo livre da

urina pela cavidade deixada aberta pelo shunt. Isto leva a elevação diafragmática, aumento da pressão intra-abdominal e intratorácica com alterações hemodinâmicas e distensão abdominal fetal severa, com casos graves de hidropisia fetal. Com estas complicações, pode ser necessário um novo desvio da bexiga ou mesmo a colocação de uma derivação abdominal amniótica até que o defeito da bexiga seja corrigido. (26,27,40) Por estas razões, uma variedade de diferentes cateteres, para a derivação vesicoamniótica, tem sido relatada. (26,37)

Para minimizar essas complicações, é essencial posicionar o shunt na parte inferior da bexiga fetal para evitar o deslocamento do cateter após a decompressão da bexiga, bem como manipular cuidadosamente o trocarter dentro da cavidade amniótica, evitando o extravio do cateter para o abdômen fetal ou a parede uterina materna. Por vezes, é necessária uma manipulação suave do feto para afastá-lo da parede uterina materna. (26,50) A posição fetal influencia, assim, a viabilidade do procedimento. (63)

Um problema é que a decisão de intervir frequentemente é atrasada, pois a vesicocentese é realizada para avaliar os eletrólitos urinários como indicador de disfunção renal. Isso implica que, quando a disfunção renal é confirmada, geralmente já é tarde demais para preservar a função renal. (13,24)

A insuficiência renal é uma complicação significativa observada em muitos sobreviventes, sendo acompanhada por um risco aumentado de interrupções da gravidez devido ao prognóstico reservado. (43) A via de parto e a sua vigilância devem ser ditadas pelas indicações obstétricas de rotina e não influenciadas pela presença do cateter vesical. Apesar disso, as gravidezes com shunt geralmente evoluem para parto vaginal entre as 34 e 35 semanas, similar ao observado em fetos com LUTO não submetidos ao procedimento, mas com maior risco de parto pré-termo (devido possivelmente à rotura das membranas). As famílias devem ser avisadas deste risco. (48,63)

As potenciais complicações da intervenção fetal devem ser ponderadas em relação ao risco de LUTO não tratada, porque este pode ser considerável. (24)

## Resultados

A VAS tem sido amplamente realizado. As taxas de sobrevivência neonatal associadas ao procedimento variam entre 40% e 90%, dependendo da seleção dos casos, com um terço dos sobreviventes apresentando insuficiência renal terminal após um seguimento médio de cinco anos. (26,34,63) Estudos indicam que a intervenção melhora a sobrevivência

perinatal, especialmente em fetos com obstrução urinária inferior e função renal deficiente, além de prevenir a mortalidade associada à hipoplasia pulmonar (34,49,61)

Entretanto, a morbidade renal entre os sobreviventes permanece elevada, com cerca de 50% apresentando insuficiência renal e 40% podendo evoluir para DRT. (26,40,43,52) Além disso, as perspectivas de longo prazo não diferem significativamente entre fetos tratados com VAS e aqueles tratados de forma conservadora, com a função renal pós-natal permanecendo similar entre os grupos e apresentando uma elevada taxa de insuficiência renal em fase terminal, necessitando de diálise e transplante principalmente por morbidade infecciosa renal e disfunção persistente da bexiga. (36,43,46) Ou seja, apesar de aumentar a sobrevivência a longo prazo, geralmente a função renal residual é fraca. (13)

O procedimento está associado a uma morbidade relativamente baixa para a mãe. (62) É essencial que as famílias compreendam que o VAS não é curativo e exige acompanhamento contínuo e tratamento adicional após o nascimento. (48) Crianças submetidas ao procedimento podem alcançar qualidade de vida normal, sem problemas cognitivos ou de incontinência marcantes, quando acompanhadas, mesmo que haja relatos de problemas respiratórios e de crescimento. (45,63)

A terapia de derivação intrauterina não demonstrou muita eficácia na melhoria dos resultados em fetos femininos, sendo, portanto, muitas vezes contraindicada. (48)

Uma seleção rigorosa dos casos, baseada em avaliações pré-natais detalhadas, é fundamental para melhorar os resultados, como sugerido por estudos que observaram taxas de sobrevivência global de 41% a 47%. (40,56) Quando realizada em fetos criteriosamente selecionados, a intervenção pode melhorar a sobrevivência neonatal e preservar volumes pulmonares, reduzindo as complicações respiratórias e parece resultar na melhoria da função renal e da bexiga pós-natal. (36,37,48)

#### 5.2.8. Cistoscopia fetal

A cistoscopia fetal é uma técnica invasiva utilizada no diagnóstico e tratamento de obstruções graves do trato urinário inferior, durante a vida intrauterina. Desenvolvida inicialmente em 1995 devido às limitações do shunt vesicoamniótico percutâneo, tornou-se uma alternativa valiosa, permitindo uma abordagem mais fisiológica para aliviar a obstrução urinária e preservar a funcionalidade renal e vesical. (26,63)

## Indicações

A técnica é indicada principalmente para casos de obstruções severas como válvulas uretrais posteriores e, em menor escala, atresia uretral. Tais condições podem levar a complicações graves, como insuficiência renal pós-natal, oligoidrâmnio e altas taxas de mortalidade perinatal. (26) Entre os benefícios da cistoscopia fetal estão:

- Diagnóstico diferencial direto entre VUP e atresia uretral, com sensibilidade superior à ecografia (87-100% vs 45%) (62);
- Alívio da obstrução urinária preservando o ciclo normal da bexiga fetal, com drenagem fisiológica da bexiga, promovendo o desenvolvimento normal do tecido vesical (26,27,62);
- Tratamento mais "fisiológico", devido à capacidade de visualizar o procedimento diretamente, em vez de por ecografia e não requerendo amnioinfusão (19,46);
- Possibilidade de prognósticos mais precisos devido à informação diagnóstica e direcionamento para tratamentos pós-natais adequados. (43)

## Procedimento

O procedimento pode ser realizado a partir da 16<sup>a</sup> semana de gestação e requer anestesia materna e fetal. (63) Os principais passos incluem:

1. Preparação: Dada a maior duração do procedimento e à necessidade de movimentação materna mínima, é necessária anestesia regional para esta intervenção. (25,27) Há mesmo centros que usam analgesia epidural. (26) A sedação fetal é realizada sob orientação ecográfica, administrada via cordão umbilical ou intramuscular. (25,43) Este procedimento foi descrito pela primeira vez sob anestesia geral materna, mas agora é realizado majoritariamente sob anestesia local (40);
2. Acesso: Um trocarte de 2,2 mm é inserido percutaneamente na bexiga fetal sob orientação ecográfica. Uma bainha curva é utilizada para visualização do colo vesical (46);
3. Diagnóstico e Tratamento: O fetoscópio flexível, com um campo de visão de 70 graus, é avançado na bexiga fetal de forma anterógrada para examinar a uretra posterior. Após a colheita da urina fetal para fins de diagnóstico, em caso de obstrução membranosa identificada, técnicas como fulguração a laser, hidroablação ou passagem de fio-guia são usadas para remover a obstrução. Alternativamente, derivações vesicoamnióticas/stents uretrais podem ser posicionados em casos de estenose (25,37) Se a origem da obstrução puder ser

identificada, as características poderão ser avaliadas para determinar se representam VUP ou AU, sendo as válvulas tratadas. (27,48) No caso de atresia uretral, não deve ser realizada qualquer tentativa de perfuração desta estrutura, deve o procedimento ser convertido para shunt vesicoamniótico. (19,27) Esta técnica implica a inserção anterógrada de um stent *Double-J* (sobre um fio-guia) entre a bexiga e a cavidade amniótica (37);

4. Verificação: A eliminação da obstrução pode ser confirmada pela injeção de água através da cistoscopia e pela observação da passagem de líquido através da uretra patente para a cavidade amniótica sob estudo Doppler de potência. (26,43)

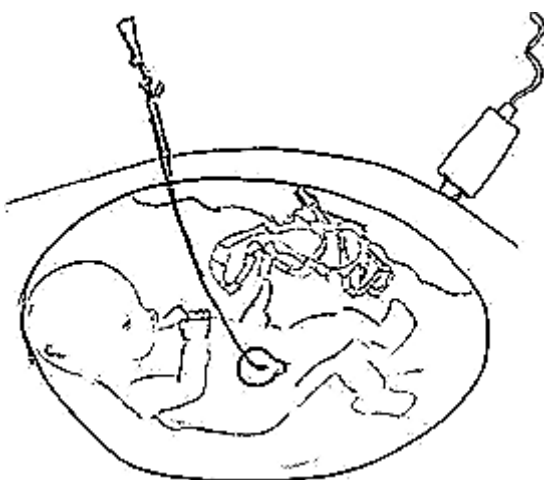


Figura 3 – Esboço da técnica de cistoscopia fetal sob orientação ecográfica

### Complicações

Embora eficaz, a cistoscopia fetal apresenta riscos significativos semelhantes aos de outros procedimentos fetoscópicos (19):

- Ruptura prematura das membranas:
  - Ocorre em cerca de 23-37% dos casos e pode levar a parto prematuro em cerca de 25%, o que não foi significativamente diferente do tratamento conservador. (19,43)
- Complicações Urológicas:
  - Formação de falso trajeto, fístulas iatrogênicas e lesões na uretra prostática são reportadas em até 10% dos casos. (43,58)

- Outros Riscos Maternos e Fetais:
  - Incluem hemorragia, laceração de vasos umbilicais (é necessário um trocarte curvo e inserção na parte superior da bexiga fetal, diferente do shunt vesicoamniótico, para visualizar o colo da bexiga fetal, o que também pode levar à laceração da veia umbilical) e falha na visualização da uretra proximal devido ao ângulo entre a bexiga e a uretra (40,43,46);
  - Este procedimento pode requerer anestesia geral, pelo que acarreta mais riscos para a mãe (62);
  - A inserção e manipulação do dispositivo podem causar perda de urina para a cavidade abdominal, resultando na perda de pressão na bexiga, tornando essencial a rápida execução do procedimento. O desenvolvimento de fetoscópios com ângulo ideal é promissor para melhorias futuras desta complicação. (37)

Estas técnicas são desafiantes e representam um risco considerável de aborto espontâneo e PROM. (26,46)

A escolha adequada do instrumento e da quantidade de energia pode prevenir fístulas urológicas. Uma bainha curva garante acesso ao colo da bexiga e o ângulo ideal para aplicar o laser na válvula uretral posterior. Adicionalmente, usar a menor energia efetiva e anestesia fetal reduz o risco de danos periféricos. Entretanto, como em outras intervenções fetais, a experiência dos operadores aumenta o sucesso e reduz complicações. (43)

## Resultados

O uso de cistoscopia fetal sugere benefícios na sobrevivência a longo prazo, com estudos a indicar uma taxa de sobrevivência neonatal de 70-75%, com frequências normais da função renal pós-natal de 65%. Estas intervenções acarretam riscos significativos e, por isso, a seleção dos doentes e o *timing* ideal são fundamentais. (26,34)

### 5.2.9. Comparação entre intervenções

Sem intervenção, o prognóstico de LUTO é geralmente desfavorável. A mortalidade perinatal é elevada, com sobrevivência inferior a 30% aos 28 dias de vida, especialmente em casos graves, como atresia uretral. Além disso, muitos sobreviventes desenvolvem insuficiência renal infantil, independentemente da abordagem. (19,24,61)

Drenagem pré-natal da bexiga, tanto por vesicocentese ou VAS melhora a sobrevivência perinatal no caso de LUTO. (52,56) O VAS é amplamente utilizado e associado a uma melhoria significativa na sobrevivência perinatal em comparação com a abordagem conservadora. Por exemplo, fetos com eletrólitos de bom prognóstico apresentam à volta de 60% de sobrevivência com VAS versus 45% sem intervenção. Mais especificamente, nos rapazes com VUP confirmada, a sobrevivência após derivação vesicoamniótica foi de 67%, em comparação com 0% sem intervenção. Além disso, nos fetos com LUTO e eletrólitos fetais de mau prognóstico que não foram interrompidos voluntariamente, a sobrevivência após a colocação do shunt vesicoamniótico em comparação com o grupo sem intervenção foi de 50% e 0%, respetivamente. No entanto, essa técnica não evita o risco de insuficiência renal a longo prazo, e complicações como migração e obstrução do tubo do cateter são frequentes. (16,24,27,56)

O estudo PLUTO foi o primeiro estudo prospetivo, aberto, randomizado e controlado, desenhado para avaliar a eficácia do desvio vesicoamniótico em comparação com a abordagem conservadora em casos de LUTO. Revisões anteriores apoiavam a intervenção, mas faltavam fortes evidências sobre os fatores prognósticos e a eficácia do desvio vesicoamniótico. O estudo PLUTO pretendia resolver estas incertezas, avaliando a capacidade dessa intervenção em reduzir a mortalidade perinatal, melhorar a função renal pós-natal e reduzir complicações de longo prazo, como insuficiência renal crónica e incontinência. Além disso, esperava-se obter uma visão mais clara sobre os fatores que influenciam a tomada de decisão pelos pacientes e pelos médicos. (40,41,45,47,53) A comunidade médica estava confiante neste estudo e esperançosa pelos resultados. (24,55,61) Todavia, este estudo terminou prematuramente em 2010 devido ao recrutamento inferior ao previsto. (19,34)

Mesmo com o número reduzido de participantes os resultados mostraram melhoria na sobrevivência perinatal (28 dias, 1 ano e 2 anos) nos fetos tratados com VAS, mas o prognóstico geral permaneceu desfavorável, com poucas crianças apresentando função renal normal, mantendo a maioria parto prematuro com ou sem VAS. Grande parte das mortes neonatais, em ambas as abordagens, foi atribuída à hipoplasia pulmonar, destacando o potencial benefício da VAS, pois apresentou menos fatalidade já que melhora o oligoidrâmnio durante um estágio crítico do desenvolvimento pulmonar. (19,37,43)

O estudo enfrentou desafios significativos, como dificuldade de recrutamento devido a preferências médicas pré-estabelecidas e um desenho pragmático que permitia tratamentos fora do ensaio. A alta taxa de complicações e o pequeno tamanho da amostra

limitaram as suas conclusões. Revisões posteriores, incluindo meta-análises, indicaram benefícios de sobrevivência em subgrupos específicos, mas a falta de evidências robustas sobre melhorias na função renal ou desfechos a longo prazo reforça a necessidade de novos estudos bem delineados. (14,34,36,46,60)

Embora os fetos tratados com derivações vesicoamnióticas tenham melhorado a sobrevivência perinatal quando comparados com a gestão conservadora, as taxas de morbidade renal continuam elevadas. (36,47,49) No entanto, os dados não mostraram evidências de melhoria da sobrevivência e função renal 2 meses e 2 anos após parto, entre crianças com VAS. (48)

Estudos sugerem que as VAS podem não conseguir preservar a função da bexiga. Em contraste com o shunt, a fetoscopia é atraente pois permite restaurar o ciclo fisiológico dinâmico da bexiga durante o resto do desenvolvimento ótimo vesical. (24,52,54) Isto pode ser benéfico, uma vez que há preocupação que o shunt, com a resultante descompressão crônica da bexiga, possa causar contrações anômalas do detrusor e disfunção miccional. (40)

A cistoscopia fetal, além de melhorar a sobrevivência perinatal e a função renal em relação à ausência de tratamento, (19,34,46) permite a determinação direta da etiologia da uropatia como por exemplo, VUP, síndrome de Prune Belly ou atresia uretral sendo assim um instrumento diagnóstico. (24,56) Também permite a opção de terapêutica para VUP por via da ablação (hidro ou laser), com libertação mais fisiológica da obstrução patológica. (47,52)

Parece que a cistoscopia fetal pode melhorar o diagnóstico das válvulas uretrais posteriores em casos de LUTO. No entanto, as limitações técnicas e as elevadas taxas de aborto limitam a sua utilização generalizada. (46)

Este procedimento não é eficaz para a atresia uretral e tem tanto desafios técnicos como riscos maternos e fetais, como fístulas, hemorragia fetal e perda gestacional, tal como a VAS, que será a terapêutica instituída no caso de atresia devido à natureza completa da obstrução. (16,24,54)

Este tratamento (logo que viável) e o diagnóstico direto (que pode ser logo realizado no início da gravidez) são as principais vantagens da cistoscopia em relação ao shunt. Aliás, no pós-natal, as válvulas uretrais posteriores são tratadas com fulguração cistoscópica, pelo que a utilização do mesmo procedimento no pré-natal pode ter algumas vantagens. (43)

A cistoscopia fetal apresenta uma vantagem clínica potencial em relação ao shunt vesicoamniótico intrauterino por eliminar a necessidade de amniotomia, frequentemente requerida para o shunt. Contudo, é um procedimento tecnicamente mais complexo, que demanda instrumentação especializada e formação multidisciplinar em centros capacitados para cirurgia fetoscópica. Tem assim uma curva de aprendizagem mais acentuada em comparação com o shunt vesicoamniótico. A técnica mostrou resultados promissores em vários estudos, com tendência para função renal normal e maior taxa de sobrevivência aos 6 meses em casos de VUP, enquanto a VAS apenas melhorou a sobrevivência, sem efeito na função renal. Apesar de ser mais invasiva e associada a complicações, como 10% de fístulas urológicas após ablação a laser, a cistoscopia fetal alivia a obstrução vesical sem necessidade de inserir um cateter. Elimina complicações como a oclusão do shunt, o deslocamento, a ascite e a gastrosquise através da inserção do shunt e diminui o oligoidrânio e os danos à bexiga. No entanto, com a cistoscopia, podem ocorrer lesões na uretra prostática e danos no esfíncter. (26,34,37,56) Conquanto, ambas as técnicas melhoram a sobrevivência perinatal em relação à abordagem conservadora, não havendo evidências incontestáveis de que a cistoscopia seja superior ao VAS. Além disso, ambas as abordagens, tal como a vesicocentese, apresentam uma taxa significativa de complicações renais pós-natais, destacando o desafio de preservar a função renal a longo prazo. (27,40,47,63)

Embora ensaios clínicos randomizados para comparar vesicocentese, VAS, ablação a laser de VUPs e gestão conservadora sejam teoricamente úteis para determinar a melhor abordagem terapêutica, a sua implementação prática é improvável devido à ausência de consenso sobre os critérios de seleção de fetos elegíveis para intervenção intrauterina. Parte dos maus resultados, principalmente associados a VAS, decorrem da má seleção dos pacientes, agravada pela heterogeneidade das patologias subjacentes, talvez incluídas seletivamente nas publicações, devido aos resultados favoráveis. Apesar dos dados iniciais sobre cistoscopia fetal serem promissores, estudos adicionais são necessários devido ao pequeno tamanho das amostras disponíveis. Muitos estudos tiveram poucos doentes com intervalos de confiança amplos e incerteza em torno das estimativas do efeito. (52,54,56,58)

### **5.3. Janela de intervenção**

O momento ideal para a preservação funcional renal é difícil de determinar. A intervenção fetal, em casos de LUTO, tem como principal objetivo preservar as funções pulmonar e renal, sendo crucial que ocorra antes das 22/23 semanas de gestação, uma vez que o oligoidrânio grave, especialmente antes das 24 semanas, está fortemente

associado à hipoplasia pulmonar, com uma taxa de mortalidade de até 45%. Quando o líquido amniótico diminui entre a 18<sup>a</sup> e a 24<sup>a</sup> semana, aumentar os volumes de líquido pode prevenir a displasia pulmonar e aumentar as chances de sobrevivência fetal. Intervenções antes das 26 semanas oferecem maior potencial de preservação pulmonar. No terceiro trimestre, após as 28 semanas, a intervenção, geralmente, torna-se desnecessária, pois o desenvolvimento pulmonar já está consolidado. Embora a correção da obstrução uretral, no útero, possa melhorar os níveis de líquido amniótico, o tratamento da LUTO fetal foca, prioritariamente, na preservação da função pulmonar e do seu desenvolvimento, prevenindo complicações relacionadas ao oligodrâmnio grave e, conseqüentemente, diminuindo a mortalidade. A insuficiência renal grave apresenta menor reversibilidade pois os danos causados no trato urinário do bebê são um processo precoce, que começa no início da produção de urina. O destino de muitas destas crianças é decidido numa fase inicial do desenvolvimento. Contudo, a recomendação que se pode dar é intervir antes que surjam sinais de displasia renal quística e insuficiência renal fetal. (24,30,34,37,41,55)

Casos não tratados de LUTO com oligodrâmnio grave estão associados a uma mortalidade de até 75%, devido à insuficiência renal crônica em fase terminal e complicações pulmonares causadas pela hipoplasia. Esses fatores tornam a intervenção precoce essencial, pois, além de evitar a insuficiência renal, ajuda a prevenir deformidades de compressão da face e membros do feto. (41,46,58)

A gestão expectante é opção de tratamento para o LUTO, especialmente para a doença em estágio I do sistema de Ruano (casos sem oligodrâmnio e urinálise fetal “favorável”), que apresenta um bom prognóstico. Este grupo de pais deve ainda reunir-se com especialistas pediátricos para se preparar para o prognóstico pós-natal, que pode incluir cirurgia e diálise. Nos casos mais graves, em estágios mais avançados da doença (estádios II, III e IV do sistema de Ruano), os pais podem optar entre interrupção da gravidez, gestão expectante ou intervenção fetal, dependendo da gravidade da obstrução e das complicações associadas. (19)

Como referido, a partir de 28 semanas, a intervenção raramente é indicada, já que o desenvolvimento pulmonar está consolidado e o oligodrâmnio tardio não causa hipoplasia pulmonar. Ainda assim, casos graves podem necessitar de intervenções paliativas ou amnioinfusões para evitar displasia pulmonar e complicações associadas. Em estágios mais avançados de insuficiência renal, casos de LUTO com prognóstico desfavorável, como DRT em estágio IV (sistema de Ruano) ou insuficiência renal fetal intrauterina, frequentemente não beneficiam de intervenções fetais habituais.

Especialmente após as 34 semanas, a abordagem deve equilibrar os riscos do parto prematuro com os da progressão da lesão renal associada a uma conduta expectante. Em situações de preocupação com danos renais contínuos, o parto a termo pode ser considerado, embora o parto eletivo precoce para prevenir complicações renais permaneça controverso. Contudo nessas circunstâncias, além da manutenção da gravidez, a interrupção da gravidez ou os cuidados paliativos são vistos por muitos profissionais como as recomendações mais apropriadas. A abordagem escolhida vai depender do contexto clínico e das preferências e crenças pessoais ou religiosas dos pais. (19,30,43)

A intervenção pré-natal deve, portanto, ser cuidadosamente planejada, considerando os riscos e as possíveis consequências a longo prazo para a função renal e pulmonar. (41,55)

#### **5.4. Gestão do anteparto e do parto**

A gestão pré-parto de fetos com LUTO depende da abordagem clínica. Em casos sem intervenção, realiza-se vigilância ecográfica quinzenal para monitorizar o líquido amniótico e possíveis anomalias. O uso de tocolíticos, corticosteróides e imunoglobulina Anti D segue indicações obstétricas habituais. Após intervenções como derivação vesicoamniótica, monitoriza-se complicações e confirma-se a funcionalidade do cateter. Casos tratados com cistoscopia fetal ou vesicostomia seguem protocolos institucionais. Nos cuidados paliativos, realiza-se vigilância de rotina, com parto em unidades especializadas. As amnioinfusões em série e testes pré-natais só ocorrem após atingir peso fetal adequado para diálise peritoneal, definido em discussão multidisciplinar. O parto é recomendado após 37 semanas e peso fetal de 2-2,5 kg. (19)

## 6. Gestão e Resultado Pós-Natal

Após o nascimento, o tratamento da LUTO deve ocorrer em centros terciários, tentando aliviar a obstrução e a pressão no trato urinário, com o cuidado de manter as funções vesical e renal normais durante o maior tempo possível. Inicialmente, a drenagem temporária do trato urinário é essencial, geralmente com cateteres uretrais flexíveis para minimizar complicações até à estabilização com monitorização cuidadosa dos eletrólitos séricos e da função renal, e antibióticos para prevenir infeções do trato urinário. Seguidamente, fazem-se intervenções definitivas como ablação valvular primária durante a cistoscopia em caso de VUPs, quando a uretra do recém-nascido for adequada. Em casos complexos ou de prematuridade, opções como vesicostomia (útil em casos de refluxo grave, uma vez que a pressão da bexiga é reduzida ao máximo), com posterior dilatação progressiva da uretra ou gestão com dilatação progressiva da uretra ao longo do tempo, com aplicações seriadas de cateteres, são alternativas, em vez de intervenção logo após o nascimento. Se a drenagem do cateter melhorar a hidronefrose e os valores de creatinina, então a ablação da válvula será suficiente. Se a hidronefrose melhorar, mas a função renal piorar, isto indica rins displásicos que não seriam ajudados pela derivação do trato superior. Se, no entanto, a hidronefrose e a função renal se agravarem, pode justificar-se um desvio do trato superior. (16,30)

Caso a avaliação genética pré-natal tenha sido recusada, dever-se-á sugerir aos pais a opção de colheita de sangue do cordão umbilical para o teste genético pós-natal. (19) Na eventualidade do doente não sobreviver, será proposta a autópsia para confirmar o diagnóstico e avaliar anomalias extra-renais que possam auxiliar nos testes genéticos, baseados no fenótipo dos produtos da gestação (dentro os quais tecidos fetais ou placentários). (13,35)

Globalmente, um grande número de mortes neonatais é secundário à hipoplasia pulmonar. O período de gestação crucial para o desenvolvimento do pulmão fetal ocorre durante a fase canicular de desenvolvimento, que se estende aproximadamente da 16<sup>a</sup> à 25<sup>a</sup> semana de gestação. O oligodrâmnio grave que ocorre durante mais de 14 dias, durante essa fase, está associado a uma mortalidade neonatal superior a 90%. (27,46,61)

Uma das principais dificuldades enfrentadas é a gestão das complicações respiratórias e renais em bebés. No período neonatal, a hipertensão pulmonar pode variar de comprometimento leve a grave, contribuindo significativamente para a mortalidade. Radiologicamente, caracteriza-se por tórax pequeno em forma de sino, pulmões bem arejados e diafragma elevado, podendo, em alguns casos, apresentar pneumotórax.

Clinicamente, observa-se comprometimento respiratório grave, frequentemente associado a hipertensão pulmonar secundária ao subdesenvolvimento da vasculatura pulmonar. Após a estabilização, a gestão pós-natal deve considerar, dependendo do estado do bebê, suporte ventilatório variado, suplementação de oxigênio e tratamento das complicações como pneumotórax e a drenagem urinária, normalmente realizada por cateter uretral, além de monitorizar a função renal, frequentemente comprometida, e o tratamento de potenciais complicações. (16,48)

No acompanhamento pós-natal deve-se estar atento aos indicadores de mau prognóstico, incluindo creatinina plasmática elevada (o substituto mais utilizado da função renal atual), superior a 1 mg/dL, ecografia renal para fatores anatômicos, como ecogenicidade cortical aumentada, especialmente com múltiplos quistos, ou dilatação do sistema coletor, e outros exames como avaliação tubular através de eletrólitos renais. A presença de acidose tubular persistente e a incapacidade de concentração da urina, após alívio cirúrgico, são riscos para nefropatia crônica. Estas condições são tratadas com suplementação alcalina e hidratação adequada, respetivamente. Todas estas avaliações são aconselhadas entre as 6 semanas e 1 ano, pois são importantes preditoras de disfunção, que ajudam a estimar a gravidade da disfunção renal e a necessidade de intervenção. Para além da bioquímica sérica e do perfil proteico, no futuro, poder-se-á validar o papel de mais novos biomarcadores químicos, como a cistatina C. (16,18,41)

Os preditores positivos de boa função renal incluem fatores que diminuem a pressão renal, como a TFG adequada no diagnóstico, a presença de ascite, os divertículos, o refluxo unilateral ou a síndrome VURD. Por outro lado, preditores negativos de insuficiência renal, principalmente presente nos doentes que não foram diagnosticados na fase pré-natal, incluem elevação sanguínea do nitrogénio de ureia, intervenção tardia, nefropatia de refluxo, diagnóstico precoce (antes do 1º ano), refluxo bilateral, acidose tubular renal distal, incontinência diurna aos 5 anos, disfunções graves da micção (como gotejamento) e retenção e proteinúria infantil, que pode levar à hiperfiltração, esclerose glomerular segmentar e focal e insuficiência renal. (30)

É importante monitorizar também a pressão arterial, a altura e o peso. Aos 5 anos de idade, deve haver uma avaliação da incapacidade e da incontinência através de um questionário disponibilizado aos pais. Sabe-se que, para além das complicações a longo prazo da insuficiência renal, que levam a reserva renal a requerer mais atenção, não se deve negligenciar complicações vesicais, incluindo incontinência e disfunção da bexiga, que afetam até 70% dos pacientes. Intervenções como cateterismo intermitente e cirurgia reconstrutiva são necessárias em casos mais graves. Pesquisa-se por sinais como

osmolaridade urinária e creatinina sérica baixa, com poliúria obrigatória (o que agrava a lesão por estiramento da bexiga) para estudar a necessidade de intervenção cirúrgica. A disfunção vesical está associada a um aumento de quatro vezes do risco de DRT nesta população já vulnerável, o que exige uma monitorização próxima e a longo prazo destes doentes. Devem ser instituídas medidas de proteção renal em todos os lactentes com VUP, incluindo evitar potenciais agentes nefrotóxicos. (18,30,41,64)

Apesar das intervenções avançadas, para os que sobrevivem ao período neonatal, o risco de complicações renais e vesicais persiste, exigindo monitorização rigorosa e suporte contínuo. Enfrentam riscos de disfunção da bexiga, crescimento deficiente e infertilidade masculina (piospermia, ejaculação retardada e crescimento bacteriano na cultura de sémen, mas sem variantes radiológicas significativas das estruturas acessórias sexuais) e urémia. (45,47,64) O crescimento inicial é prejudicado, mas melhora com suporte nutricional e hormonas de crescimento se necessário, com desenvolvimento positivo, salvo complicações perinatais ou síndromes associadas. (27,35)

As crianças continuam a enfrentar problemas como refluxo vesicoureteral bilateral que impede o esvaziamento eficiente vesical, bexigas com mau funcionamento ou obstrução da junção ureterovesical (devido à hipertrofia ou disfunção do detrusor) e dificuldades para alcançar a continência urinária. As duas principais causas desta incontinência são a disfunção da bexiga e a incompetência esfíncteriana. Estas crianças necessitam de gestão com micção cronometrada/dupla, anticolinérgicos e cateterismo intermitente. Nos casos em que as medidas conservadoras não obtiveram sucesso na proteção da função renal, a enterocistoplastia é necessária. Além disso, complicações como infeções urinárias recorrentes e níveis elevados de creatinina, persistentes após a ablação das válvulas, são preditoras de um pior prognóstico a longo prazo, daí a profilaxia antibiótica ser crucial para evitar ITUs, de forma a prevenir danos renais maiores. (16,30,45,47) Embora os doentes diagnosticados no pós-natal tenham revelado uma maior incidência de infeções do trato urinário, as taxas de hipertensão e proteinúria também foram equivalentes. (18) Muitos doentes sobreviventes de LUTO necessitarão também de intervenções e procedimentos cirúrgicos adicionais, devido às complicações descritas acima. O número de procedimentos e eventos anestésicos aumenta proporcionalmente à gravidade da LUTO. (19)

A intervenção fetal não é capaz de evitar os impactos da insuficiência renal crónica, que acomete muitos sobreviventes, sendo que a LUTO apresenta um elevado risco de desenvolvimento tardio desta condição, podendo manifestar-se até na puberdade. Pacientes com função renal perinatal comprometida, que necessitam de substituição

renal precoce, podem beneficiar de diálise nos primeiros dois anos de vida. Com a maturação fisiológica, em alguns casos, estas crianças podem ser tratadas posteriormente de forma conservadora. Atualmente, a terapia intensiva neonatal e a terapia renal substitutiva fazem parte dos cuidados padrão, e as chances de sobrevivência são boas. As medições de creatinina infantil só podem ser avaliadas de forma fiável após 48 horas, no mínimo. A diálise precoce é indicada em casos de anúria, e o transplante renal ocorre geralmente após 8 a 10 kg de peso. A necessidade de diálise ou transplante renal é uma realidade em um terço dos doentes. (27,30,44,47) É referido que a uropatia obstrutiva congénita é responsável por até 60% de todos os transplantes renais pediátricos. (53) Se o desenvolvimento pulmonar estiver suficientemente maduro para suportar a vida, então a diálise neonatal, se necessária, permite a possibilidade de terapia de substituição renal precoce até o momento em que o transplante renal possa ser realizado em segurança. (55) Atendendo a necessidade de diálise, também existe a probabilidade de complicações decorrentes do acesso a este procedimento como risco de sépsis, hospitalizações recorrentes, eventual transplante renal e necessidade de imunossupressão após o transplante. (35) No geral, a sobrevivência infantil foi reportada como mais baixa quanto mais cedo for necessário diálise renal e transplante. (43)

Há considerável incerteza quanto ao desenvolvimento de insuficiência renal, mas espera-se que crianças com LUTO tenham capacidades cognitivas normais e alcancem uma continência aceitável com cuidados médicos e cirúrgicos, de qualidade. (41,47)

A longo prazo, o desenvolvimento pulmonar inadequado pode ser um dos maiores desafios para a sobrevivência neonatal. (27,48) A terapia pré-natal pode melhorar a sobrevivência perinatal ao reduzir complicações como hipoplasia pulmonar. Paradoxalmente pode levar ao aumento da morbidade infantil, devido à sobrevivência de neonatos com comprometimentos graves. (27,47,57,61)

Talvez a questão mais difícil é perceber se a abordagem contemporânea da avaliação e intervenção fetal melhora realmente os resultados renais pós-natais. Os autores concluíram que de facto existe uma vantagem de sobrevivência perinatal evidente e estatisticamente significativa após a intervenção fetal para LUTO. (24,48)

Após a exclusão dos fetos que morreram, seja por interrupção voluntária ou morte intrauterina após intervenção, não é encontrada uma clara vantagem nos fetos que tinham prognóstico favorável baseado nos níveis de eletrólitos urinários. (24)

As terapias pré-natais e pós-natais têm avançado significativamente, permitindo maior sobrevivência em casos de LUTO, mas ainda não conseguem mitigar totalmente os riscos

de disfunções renais e vesicais a longo prazo. O foco deve ser na avaliação precoce e monitorização contínua para otimizar os desfechos. (18,30,47)

Estudos recentes mostram que a intervenção fetal, o momento do diagnóstico (seja pré-natal ou pós-natal) e as aparências ecográficas não têm grande correlação com a gravidade das complicações renais a longo prazo, com insuficiência renal significativa e disfunção vesical, nem com a idade média de evolução para DRT ou para atingir a continência, sendo que menos de 50% sobrevivem sem progredir para DRT. (4,16,18,47) Este valor sobe para 60% quando falamos de VUPs tratadas no período pós-natal. (13)

Investigações indicam, no entanto, que o prognóstico pré-natal avaliado esteve de acordo com os resultados de morbidade e mortalidade perinatal. (27) Contudo, outros estudos, reiteram que a gravidade inicial da LUTO, medida por achados pré-natais, demonstra pouca influência nos resultados a longo prazo. (47,58)

Esta ambiguidade de resultados tem uma razão. À medida que a criança cresce, há uma limitação da literatura atual quanto aos resultados a longo prazo e, conseqüentemente, na prática clínica. (27,58,61)

## **7. Envolvimento da Equipa Multidisciplinar**

O cuidado das famílias que enfrentam LUTO pré-natal requer uma abordagem multidisciplinar integrada independentemente da estratégia de gestão, com especialistas em medicina materno-fetal (ginecologista/obstetra), urologia e nefrologia pediátrica, neonatologia, aconselhamento genético, cirurgia e serviço social.

Os cuidados pré-natais e o parto devem ser realizados num centro onde os prestadores obstétricos, a enfermagem, o pessoal auxiliar e os serviços sociais se sintam confortáveis com o plano de cuidados. A avaliação deve ocorrer em centros especializados (imagiologia, aconselhamento genético, diagnóstico pré-natal invasivo), permitindo diagnóstico abrangente e discussões sobre opções de gestão, resultados esperados e possíveis intervenções. (19,20,35)

O planeamento pré-natal deve incluir decisões sobre o momento e modo do parto, reanimação, critérios de transporte para instalações de cuidados de nível superior e cenários de fim de vida bem antes do terceiro trimestre, sempre alinhadas ao plano de cuidados estabelecido em consulta cuidadosa com os pais. A equipa deve também avaliar a possibilidade futura de se fazer a ponte entre tratamentos, como terapias de substituição renal contínuas para transplante renal. (13,19,27)

Após seleção criteriosa dos fetos que mais beneficiarão de intervenção pré-natal, a decisão pelas intervenções pré-natais invasivas deve ser feita, caso a caso, conforme os sistemas de estadiamento disponíveis, com consentimento informado e apoio contínuo, garantindo compreensão completa das opções e dos prognósticos. (37,55)

Esta abordagem colaborativa promove um cuidado contínuo e centrado no doente, reduzindo incertezas e alinhando expectativas com os resultados esperados. (36)

## **8. Aconselhamento Parental e Familiar**

A detecção pré-natal de LUTO oferece a oportunidade de avaliar a condição e discutir possíveis tratamentos pré-natais e pós-natais, resultados e prognósticos. (16) No entanto, a suspeita de anomalias fetais gera ansiedade e carga psicológica significativa para os pais e famílias, com potenciais efeitos e riscos psicossociais como depressão materna, ansiedade e PEPT, além de consequências adversas para o feto. Embora faltem dados específicos sobre LUTO, é essencial que os prestadores reconheçam o impacto emocional do diagnóstico e as suas implicações para as famílias. (19,55)

O aconselhamento parental deve ser empático, claro e realizado num ambiente privado, com o objetivo de desenvolver um plano de parto individualizado concebido para honrar as necessidades e valores espirituais das pacientes. A equipa multidisciplinar precisa estar atualizada sobre os avanços no tratamento de LUTO. Também se deve oferecer explicações completas, honestas e realistas sobre a evolução natural da condição, os atuais testes e preditores pré-natais, intervenções em caso de estado fetal não tranquilizador, os possíveis resultados pós-natais, as incertezas dos tratamentos, os resultados com bases em estudos e sistemas de estadiamento. Esta explicação tem de ter em conta os seus recursos psicossociais e pessoais. Os pais devem dispor de tempo suficiente para decisões informadas, incluindo as opções de interrupção da gravidez dentro dos limites locais de idade gestacional. Além disso, é fundamental monitorizar e gerir a saúde mental materna para mitigar os efeitos do stress. (3,18,19,27,35,46)

Quanto aos tratamentos, os pais devem ser informados de que intervenções como a cirurgia fetal para LUTO geralmente têm caráter de abordagem temporária, sem prevenir sequelas renais a longo prazo. Assim, o aconselhamento deve ajudar a alinhar expectativas com os resultados potenciais. (19,58)

Embora a tomada de decisão parental seja complexa e desafiadora, o apoio especializado e uma abordagem bem coordenada podem reduzir a carga emocional e facilitar escolhas mais seguras e informadas. (46)

## 9. Perspetivas Futuras

Os avanços na tecnologia e nos tratamentos têm reduzido o risco imediato de mortalidade associado à hipoplasia pulmonar grave. Mas desafios persistem, sobretudo relacionados à insuficiência renal. Muitos sobreviventes necessitam de diálise peritoneal e transplante renal, refletindo a necessidade de intervenções mais eficazes. Apesar do entusiasmo em torno das intervenções intrauterinas para modificar a evolução da uropatia obstrutiva congénita, é crucial que estas estratégias beneficiem tanto a saúde fetal e neonatal quanto a função renal e sistémica a longo prazo. (3,43)

A evidência científica disponível é limitada, em parte devido à heterogeneidade dos mecanismos obstrutivos subjacentes e à falta de estratificação da gravidade da doença. Para superar esses obstáculos, são necessários ensaios clínicos randomizados que utilizem sistemas objetivos de pontuação para estratificar a gravidade da LUTO, permitindo uma avaliação mais rigorosa da eficácia das intervenções fetais.

Além disso, investigações em novos biomarcadores, atualmente em desenvolvimento (cistatina C, por exemplo), podem oferecer preditores mais eficazes para avaliar o impacto nos rins do que as técnicas bioquímicas atualmente disponíveis. Este avanço passa também pelo uso mais frequente de outros métodos de diagnóstico (como RM). (3,36)

A cistoscopia fetal com fetoscópio flexível, utilizada tanto para diagnóstico quanto para tratamento, enfrenta desafios técnicos devido à anatomia da bexiga e uretra fetais, dificultando a navegação. O desenvolvimento de um cistoscópio fetal personalizado é uma estratégia promissora para superar estas limitações e aprimorar os resultados. Em paralelo, melhorias na tecnologia de VAS são fundamentais para reduzir complicações, como migração e obstrução, e tornar a colocação do dispositivo mais fácil e menos traumática. (27,34,36)

A escolha da abordagem terapêutica deve considerar a causa subjacente da LUTO. A cistoscopia terapêutica pode tornar-se o tratamento de eleição para fetos com VUPs à medida que os avanços na instrumentação e visualização progridem. Já para casos de LUTO causados por outros fatores, as técnicas de derivação continuam a ser a intervenção preferida. No entanto, uma comparação aleatória e rigorosa entre a cistoscopia e a derivação é necessária para determinar a melhor abordagem. (36,48)

Adicionalmente, a otimização da seleção de doentes passa pela utilização de testes de função renal baseados em análises avançadas genéticas e de biomarcadores químicos e

anatômicos. Estes métodos podem reduzir viés na seleção de doentes, garantindo critérios de inclusão bem definidos e possibilitando comparações científicas entre diferentes unidades internacionais. (26) Por fim, apesar dos avanços, as elevadas taxas de insuficiência renal nos sobreviventes pediátricos permanecem uma preocupação significativa, reforçando a necessidade de continuar a investir em estudos para melhorar os resultados a longo prazo. (24,43)

## 10. Conclusões

Apesar da evolução tecnológica ter estabilizado a incidência de LUTO ao longo das últimas décadas, os resultados clínicos ainda são limitados e ambíguos. Mais estudos são necessários para o diagnóstico preciso da causa da obstrução, padronizando os métodos e parâmetros diagnósticos ecográficos, biomarcadores pré-natais e os sistemas de estadiamento.

O objetivo é consequentemente estabelecer critérios claros e uniformizados de seleção de fetos que realmente beneficiem da intervenção pré-natal, tanto em termos de sobrevivência, como de preservação da função renal e pulmonar pós-parto, determinando, assim, o momento ideal para intervir.

O diagnóstico pré-natal de LUTO é raro, mas associado a um risco significativo de morbidade e mortalidade fetal, principalmente devido à hipoplasia pulmonar e insuficiência renal. Embora as intervenções fetais tenham mostrado algum benefício na sobrevivência perinatal em determinados grupos, o potencial de morbidade com insuficiência renal crônica nos sobreviventes destaca a necessidade de mais pesquisas.

Estas devem avaliar não apenas os desfechos neonatais imediatos, mas também os impactos nas famílias, no desenvolvimento infantil, qualidade de vida e sobrevivência renal e pulmonar a longo prazo, orientando melhor a tomada de decisões terapêuticas no futuro.

## 11. Bibliografia

1. Walawender L, Becknell B, Matsell DG. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: defining risk factors of disease progression and determinants of outcomes. *Pediatr Nephrol.* dezembro de 2023;38(12):3963–73.
2. Jain S, Chen F. Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies. *Clin Kidney J.* 1 de junho de 2019;12(3):382–99.
3. Ruano R, Dunn T, Braun MC, Angelo JR, Safdar A. Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. *Pediatr Nephrol.* outubro de 2017;32(10):1871–8.
4. Clayton DB, Brock JW. Prenatal Ultrasound and Urological Anomalies. *Pediatr Clin North Am.* agosto de 2012;59(4):739–56.
5. Clayton DB, Brock JW. Lower Urinary Tract Obstruction in the Fetus and Neonate. *Clin Perinatol.* setembro de 2014;41(3):643–59.
6. Melo BF, Aguiar MB, Bouzada MCF, Aguiar RL, Pereira AK, Paixão GM, et al. Early risk factors for neonatal mortality in CAKUT: analysis of 524 affected newborns. *Pediatr Nephrol.* junho de 2012;27(6):965–72.
7. Chevalier RL. Congenital Urinary Tract Obstruction: The Long View. *Adv Chronic Kidney Dis.* julho de 2015;22(4):312–9.
8. Talati AN, Webster CM, Vora NL. Prenatal genetic considerations of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Prenat Diagn.* agosto de 2019;39(9):679–92.
9. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol.* outubro de 2014;33(5–6):293–320.
10. Murugapopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.* maio de 2020;15(5):723–31.
11. Garne E, Loane M, Wellesley D, Barisic I, Eurocat Working Group. Congenital hydronephrosis: Prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. *J Pediatr Urol.* fevereiro de 2009;5(1):47–52.
12. Walker EYX, Winyard P, Marlais M. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: antenatal diagnosis, management and counselling of families. *Pediatr Nephrol.* abril de 2024;39(4):1065–75.
13. Yulia A, Winyard P. Management of antenatally detected kidney malformations. *Early Hum Dev.* novembro de 2018;126:38–46.
14. Clayton DB, Brock JW. Current State of Fetal Intervention for Lower Urinary Tract Obstruction. *Curr Urol Rep.* janeiro de 2018;19(1):12.

15. Farrugia MK. Fetal bladder outlet obstruction: Embryopathology, in utero intervention and outcome. *J Pediatr Urol.* outubro de 2016;12(5):296–303.
16. Flores-Torres J, Sanchez-Valle A, Duncan JR, Panzarino V, Rodriguez JM, Kirby RS. Lower Urinary Tract Obstruction in Newborns. *Adv Pediatr.* agosto de 2023;70(1):131–44.
17. 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.* janeiro de 2005;25(1):7–13.
18. Katsoufis CP. Clinical predictors of chronic kidney disease in congenital lower urinary tract obstruction. *Pediatr Nephrol.* julho de 2020;35(7):1193–201.
19. Ibirogba ER, Haeri S, Ruano R. Fetal lower urinary tract obstruction: What should we tell the prospective parents? *Prenat Diagn.* maio de 2020;40(6):661–8.
20. Capone V, Persico N, Berrettini A, Decramer S, De Marco EA, De Palma D, et al. Definition, diagnosis and management of fetal lower urinary tract obstruction: consensus of the ERKNet CAKUT-Obstructive Uropathy Work Group. *Nat Rev Urol.* maio de 2022;19(5):295–303.
21. Ruano R, Sananes N, Sangi-Haghpeykar H, Hernandez-Ruano S, Moog R, Becmeur F, et al. Fetal intervention for severe lower urinary tract obstruction: a multicenter case–control study comparing fetal cystoscopy with vesicoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* abril de 2015;45(4):452–8.
22. Chiodini B, Ghassemi M, Khelif K, Ismaili K. Clinical Outcome of Children With Antenatally Diagnosed Hydronephrosis. *Front Pediatr.* 29 de março de 2019;7:103.
23. Fontanella F, Groen H, Duin LK, Suresh S, Bilardo CM. Z-scores of fetal bladder size for antenatal differential diagnosis between posterior urethral valves and urethral atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* dezembro de 2021;58(6):875–81.
24. Clayton DB, Brock JW. In utero intervention for urologic diseases. *Nat Rev Urol.* abril de 2012;9(4):207–17.
25. Garabedian C, Jouannic JM, Benachi A, Sénat MV, Favre R, Houfflin-Debarge V. Thérapie fœtale et fœtoscopie: une réalité clinique en 2015. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* setembro de 2015;44(7):597–604.
26. Ruano R. Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn.* julho de 2011;31(7):667–74.
27. Bildau J, Enzensberger C, Degenhardt J, Kawecky A, Tenzer A, Kohl T, et al. Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO) – Krankheitsbild, pränatale Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. *Z Für Geburtshilfe Neonatol.* 4 de março de 2014;218(01):18–26.

28. Morris R, Malin G, Quinlan-Jones E, Middleton L, Diwakar L, Hemming K, et al. The Percutaneous shunting in Lower Urinary Tract Obstruction (PLUTO) study and randomised controlled trial: evaluation of the effectiveness, cost-effectiveness and acceptability of percutaneous vesicoamniotic shunting for lower urinary tract obstruction. *Health Technol Assess.* dezembro de 2013;17(59).
29. Haeri S. Fetal Lower Urinary Tract Obstruction (LUTO): a practical review for providers. *Matern Health Neonatol Perinatol.* dezembro de 2015;1(1):26.
30. Hodges SJ, Patel B, McLorie G, Atala A. Posterior Urethral Valves. *Sci World J.* 2009;9:1119–26.
31. Taghavi K, Sharpe C, Stringer MD. Fetal megacystis: A systematic review. *J Pediatr Urol.* fevereiro de 2017;13(1):7–15.
32. Orabi M, Abozaid S, Sallout B, Shaheen AA, Heena H, Al Matary A. Outcomes of Isolated Antenatal Hydronephrosis at First Year of Life. *Oman Med J.* 29 de março de 2018;33(2):126–32.
33. Fontanella F, Duin LK, Adama Van Scheltema PN, Cohen-Overbeek TE, Pajkrt E, Bekker M, et al. Prenatal diagnosis of LUTO: improving diagnostic accuracy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* dezembro de 2018;52(6):739–43.
34. Farrugia MK, Kilby MD. Therapeutic intervention for fetal lower urinary tract obstruction: Current evidence and future strategies. *J Pediatr Urol.* abril de 2021;17(2):193–9.
35. Jelin AC, Sagaser KG, Forster KR, Ibekwe T, Norton ME, Jelin EB. Etiology and management of early pregnancy renal anhydramnios: Is there a place for serial amnioinfusions? *Prenat Diagn.* abril de 2020;40(5):528–37.
36. Johnson MP, Wilson RD. Shunt-based interventions: Why, how, and when to place a shunt. *Semin Fetal Neonatal Med.* dezembro de 2017;22(6):391–8.
37. Farrugia MK. Fetal bladder outflow obstruction: Interventions, outcomes and management uncertainties. *Early Hum Dev.* novembro de 2020;150:105189.
38. Fontanella F, Van Scheltema PNA, Duin L, Cohen-Overbeek TE, Pajkrt E, Bekker MN, et al. Antenatal staging of congenital lower urinary tract obstruction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* abril de 2019;53(4):520–4.
39. Aulbert W, Kemper MJ. Severe antenatally diagnosed renal disorders: background, prognosis and practical approach. *Pediatr Nephrol.* abril de 2016;31(4):563–74.
40. Lissauer D, Morris RK, Kilby MD. Fetal lower urinary tract obstruction. *Semin Fetal Neonatal Med.* dezembro de 2007;12(6):464–70.
41. Morris RK, Khan KS, Kilby MD. Vesicoamniotic shunting for fetal lower urinary tract obstruction: an overview. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1 de maio de 2007;92(3):F166–8.

42. Wilson RD, Nelson G. Evaluation of the Fetal Therapy Evidence in Lower Urinary Tract Obstruction: Would an ERAS Guideline Improve Outcomes? *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(7):504–16.
43. Cheung KW, Morris RK, Kilby MD. Congenital urinary tract obstruction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* julho de 2019;58:78–92.
44. Tonni G, Vito I, Ventura A, Grisolia G, De Felice C. Fetal lower urinary tract obstruction and its management. *Arch Gynecol Obstet.* fevereiro de 2013;287(2):187–94.
45. Morris RK, Kilby MD. An overview of the literature on congenital lower urinary tract obstruction and introduction to the PLUTO trial: Percutaneous shunting in lower urinary tract obstruction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* fevereiro de 2009;49(1):6–10.
46. Kilby MD, Morris RK. Fetal therapy for the treatment of congenital bladder neck obstruction. *Nat Rev Urol.* agosto de 2014;11(7):412–9.
47. Morris RK, Kilby MD. Long-term renal and neurodevelopmental outcome in infants with LUTO, with and without fetal intervention. *Early Hum Dev.* setembro de 2011;87(9):607–10.
48. Wu S, Johnson MP. Fetal Lower Urinary Tract Obstruction. *Clin Perinatol.* junho de 2009;36(2):377–90.
49. Nelson O, Simpaio AF, Tran KM, Lin EE. Fetal anesthesia: intrauterine therapies and immediate postnatal anesthesia for noncardiac surgical interventions. *Curr Opin Anaesthesiol.* junho de 2020;33(3):368–73.
50. Mann S, Johnson MP, Wilson RD. Fetal thoracic and bladder shunts. *Semin Fetal Neonatal Med.* fevereiro de 2010;15(1):28–33.
51. Öztürk FH, Türkmen GG, Ergun E, Tiryaki HT, Şahin D. Prenatal diagnosis of congenital megalourethra: case report and literature review. *Turk J Pediatr.* 25 de dezembro de 2022;64(6):1136–45.
52. Kilby MD, Daniels JP, Khan KS. Congenital lower urinary tract obstruction: To shunt or not to shunt? *BJU International.* janeiro de 2006;97(1):6–8.
53. Morris R, Malin G, Khan K, Kilby M. Antenatal ultrasound to predict postnatal renal function in congenital lower urinary tract obstruction: systematic review of test accuracy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* setembro de 2009;116(10):1290–9.
54. Morris RK, Ruano R, Kilby MD. Effectiveness of fetal cystoscopy as a diagnostic and therapeutic intervention for lower urinary tract obstruction: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* junho de 2011;37(6):629–37.
55. Kitchens DM, Herndon CDA. Prenatal Intervention for Lower Urinary Tract Obstruction. *Sci World J.* 2009;9:390–2.

56. Saccone G, D'Alessandro P, Escolino M, Esposito R, Arduino B, Vitagliano A, et al. Antenatal intervention for congenital fetal lower urinary tract obstruction (LUTO): a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2 de agosto de 2020;33(15):2664–70.
57. Smith-Harrison LI, Hougen HY, Timberlake MD, Corbett ST. Current applications of in utero intervention for lower urinary tract obstruction. *J Pediatr Urol.* dezembro de 2015;11(6):341–7.
58. Rossi AC. Indications and outcomes of intrauterine surgery for fetal malformations. *Curr Opin Obstet Gynecol.* abril de 2010;22(2):159–65.
59. Schanstra JP, Decramer S, Buffin-Meyer B, Klein J, Fossum M, Wu HY. Fetal biomarkers for lower urinary tract obstruction secondary to posterior urethral valves. *J Pediatr Urol.* junho de 2024;20(3):492–6.
60. Nassr AA, Shazly SAM, Abdelmagied AM, Araujo Júnior E, Tonni G, Kilby MD, et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* junho de 2017;49(6):696–703.
61. Morris R, Malin G, Khan K, Kilby M. Systematic review of the effectiveness of antenatal intervention for the treatment of congenital lower urinary tract obstruction. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* março de 2010;117(4):382–90.
62. Wenstrom KD, Carr SR. *Fetal Surgery: Principles, Indications, and Evidence.* *Obstet Gynecol.* outubro de 2014;124(4):817–35.
63. Van Mieghem T, Baud D, Devlieger R, Lewi L, Ryan G, De Catte L, et al. Minimally invasive fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* outubro de 2012;26(5):711–25.
64. Kim JK, Santos JD, Rickard M, Lorenzo AJ. Review – Renal transplantation for congenital urological diseases. *J Pediatr Urol.* outubro de 2024;20(5):990–7.