


## Déficit renal e fatores associados em crianças nascidas com baixo peso

Renal deficit and associated factors in children born with low birth weight

### Autores


Marynéa Silva do Vale<sup>1</sup> 


Patrícia Franco Marques<sup>1</sup> 

Milady Cutrim Vieira Cavalcante<sup>1</sup> 

Mateus Noletto Brito<sup>2</sup> 

Alcione Miranda dos Santos<sup>3</sup> 

Natalino Salgado-Filho<sup>2</sup> 

José Luiz M. B. Duarte<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal do Maranhão, Hospital Universitário, São Luís, MA, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Medicina I, São Luís, MA, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Saúde Pública, São Luís, MA, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Departamento de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Submetido em: 05/10/2022.

Aprovado em: 13/01/2023.

Publicado em: 03/04/2023.

### Correspondência para:

Marynéa Silva do Vale.

E-mail: maryneavale@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0154pt>

### RESUMO

**Introdução:** Problemas renais podem ser devido apenas ao baixo peso ao nascer ou podem ocorrer em associação com outras condições. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre características maternas e de nascimento, medidas antropométricas e déficit da função renal em bebês de baixo peso ao nascer. **Métodos:** Estudo transversal com crianças que nasceram com peso < 2500 gramas e estavam sob acompanhamento ambulatorial. Os fatores maternos investigados foram cuidados pré-natal e presença de hipertensão, diabetes e infecção durante a gravidez. As variáveis das crianças foram sexo, idade gestacional, peso ao nascer, índice Apgar, uso de medicamentos nefrotóxicos, idade, peso corporal no momento da avaliação, altura e dosagens séricas de creatinina e cistatina C. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada com a equação combinada de Zapitelli. Utilizou-se um modelo de regressão logística multivariada para identificação de fatores associados, com déficit da função renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) como variável dependente. **Resultados:** Das 154 crianças avaliadas, 34,42% apresentaram déficit da função renal. A maioria tinha idade gestacional > 32 semanas (56,6%), peso médio ao nascer de 1439,7 gramas, e TFG média estimada de 46,9 ± 9,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Houve uma associação significativa da TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> com o peso atual das crianças e o uso de medicamentos nefrotóxicos. **Discussão:** Crianças nascidas com baixo peso apresentaram alta prevalência de déficit da função renal e o peso atual normal foi um fator de proteção, enquanto o uso de medicamentos nefrotóxicos durante o período perinatal aumentou a chance de déficit renal. Estes achados reforçam a necessidade de avaliar a função renal destas crianças, especialmente aquelas que usam medicamentos nefrotóxicos.

**Descritores:** Lactente; Recém-Nascido de Baixo Peso; Taxa de Filtração Glomerular; Testes de Função Renal; Creatinina; Cistatina C.

### ABSTRACT

**Introduction:** Kidney problems may be due to low birth weight alone or may occur in association with other conditions. The objective this study was to evaluate the association between maternal and birth characteristics, anthropometric measurements, and kidney function deficit in low birth weight infants. **Methods:** Cross-sectional study with children who were born weighing < 2500 grams and were under outpatient follow-up. Maternal factors investigated were prenatal care and presence of hypertension, diabetes, and infection during pregnancy. The children's variables were sex, gestational age, birth weight, Apgar score, use of nephrotoxic medications, age, body weight at the time of evaluation, height, and serum creatinine and cystatin C dosages. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated with the combined Zapitelli equation. Multivariate logistic regression model was used for identification of associated factors, with renal function deficit (GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) as the dependent variable. **Results:** Of the 154 children evaluated, 34.42% had kidney function deficit. Most of them had a gestational age > 32 weeks (56.6%), a mean birth weight of 1439.7 grams, and mean estimated GFR of 46.9 ± 9.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. There was a significant association of GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> with children's current weight and use of nephrotoxic drugs. **Discussion:** Children born with low birth weight had a high prevalence of kidney function deficit and current normal weight was a protective factor while the use of nephrotoxic drugs during perinatal period increased the chance of kidney deficit. These findings reinforce the need to evaluate the kidney function in these children, especially those who use nephrotoxic drugs.

**Keywords:** Infant; Infant, Low Birth Weight; Glomerular Filtration Rate; Kidney Function Tests; Creatinine; Cystatin C.



## INTRODUÇÃO

O baixo peso ao nascer (BPN) é considerado um grande problema de saúde pública, com prevalência em torno de 15% a 20% de todos os nascimentos em todo o mundo<sup>1</sup>. Existe uma variação considerável na prevalência de BPN entre as regiões e dentro dos países<sup>1</sup>, mas a maioria dos nascimentos de BPN ocorre em países de baixa e média renda, especialmente nas populações mais vulneráveis economicamente<sup>2</sup>. No Brasil, a prevalência anual de BPN foi de cerca de 8,5%<sup>3</sup> entre 2014 e 2018.

O BPN é um preditor de desfechos adversos à saúde, com consequências a curto e longo prazo, tais como doenças crônicas na vida adulta. Esta foi a base dos estudos DOHaD - Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença, que originou a hipótese de Barker et al.<sup>4</sup>.

De acordo com Barker, a gestação e os primeiros anos de vida são períodos em que ocorrem eventos que podem influenciar a programação genética e causar doenças na vida adulta<sup>4</sup>. Nesta linha de pesquisa, Luyckx et al. estudaram a nefrogênese humana e a baixa dotação de néfrons em bebês prematuros. A nefrogênese é concluída por volta de 34–37 semanas de gestação, após as quais os néfrons não se formam mais. Portanto, os bebês prematuros têm rins imaturos e desenvolvem mecanismos compensatórios com hiperfiltração glomerular, causando desgaste e perda de função<sup>5</sup>.

Outros estudos sustentam a hipótese de doenças renais relacionadas à primeira infância na vida adulta, uma vez que os rins podem ser estrutural e funcionalmente alterados por eventos adversos, como é o caso de indivíduos nascidos com baixo peso que possuem menos néfrons<sup>5,6</sup>. Al Salmi e Hannawi<sup>7</sup> ressaltam que a redução da dotação de néfrons decorrente do BPN ocorre especialmente em populações mais carentes.

As principais causas de alterações da função renal em crianças com BPN podem estar relacionadas a fatores pré-natais, perinatais e pós-natais<sup>8</sup>. Alterações intrauterinas podem ter repercussões sobre rins menores, e a correlação entre o peso ao nascer e o número de néfrons ou massa glomerular tem sido apontada em diferentes estudos<sup>8,9</sup>. Isto pode ter repercussões no desenvolvimento de doenças renais e deterioração mais rápida da função renal em pacientes com doenças renais subjacentes<sup>8</sup>. Outras alterações estruturais causadas pelo ambiente fetal e neonatal adverso incluem afinamento dos capilares

peritubulares e glomerulares e baixa dotação de podócitos, exacerbados pela glomeruloesclerose focal e fibrose tubulointersticial pós-natal<sup>6</sup>.

Os fatores que determinam o BPN são muitos e inespecíficos, podendo estar associados tanto ao nascimento prematuro<sup>10</sup> quanto a ser pequeno para a idade gestacional (PIG), ou ambos, e todos estão associados a um risco maior de doença renal<sup>7,8,11–13</sup>.

Fatores ambientais, hereditários e de saúde materna durante a gravidez também podem influenciar o número de néfrons em indivíduos<sup>4,5,14</sup>. O baixo número de néfrons está relacionado a fatores que afetam sobretudo populações mais desfavorecidas, como pré-eclâmpsia, diabetes na gestação, sobrepeso/obesidade materna, desnutrição materna<sup>5,14</sup>, idade materna avançada, gravidez na adolescência<sup>15,16</sup>, consumo de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) durante a gestação<sup>17</sup>, e exposição materna a drogas<sup>18</sup>.

Além disso, lesões renais na fase neonatal também podem ser consideradas fatores predisponentes e incluem síndrome do desconforto respiratório, baixo escore Apgar<sup>17</sup>, lesão renal aguda (LRA) neonatal, drogas nefrotóxicas, hipóxia renal e infecção do trato urinário<sup>6</sup>.

Existe uma lacuna no conhecimento quanto ao papel das características e condições maternas envolvidas no BPN no desenvolvimento de doenças renais<sup>5,14–16,18,19</sup> o que, somado à complexidade desta relação, dificulta a identificação de recém-nascidos para monitoramento da avaliação de doença renal ao longo da vida.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre características maternas e de nascimento, medidas antropométricas e déficit da função renal em crianças com baixo peso ao nascer e identificar o aumento do risco de desenvolvimento de doença renal.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal com crianças de 6 meses a 6 anos de idade nascidas com baixo peso, que foram acompanhadas no ambulatório da unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) de um hospital público terciário localizado no nordeste do Brasil.

A população foi composta de crianças nascidas de Janeiro de 2014 a Maio de 2018, com peso inferior a 2500 gramas, que foram admitidas e acompanhadas no ambulatório da UTIN.

Foram selecionadas aleatoriamente as crianças que retornaram pelo menos uma vez ao ambulatório de acompanhamento, de Junho de 2017 a Dezembro de

2021. Crianças gêmeas e crianças com malformações congênitas dos rins ou trato urinário identificadas por diagnóstico intrauterino ou após o nascimento na Unidade Neonatal não foram incluídas.

De Janeiro de 2014 a Dezembro de 2018, 2.294 crianças com BPN nasceram na instituição; 853 foram admitidas na UTIN e 178 foram a óbito durante a internação; 675 receberam alta e 352 foram encaminhadas para a clínica ambulatorial. Destas, não foi possível entrar em contato com 175 famílias; 14 famílias não aceitaram participar do estudo e 9 foram contatadas, mas não compareceram no dia programado. As dificuldades de contato foram exacerbadas devido à pandemia da COVID-19. Um total de 154 crianças permaneceram no estudo (Figura 1).

As variáveis de interesse foram características maternas durante a gravidez, informações clínicas da criança ao nascer e durante a hospitalização, e avaliações antropométricas e clínico-laboratoriais obtidas durante consultas de rotina da criança no ambulatório. Dados maternos e relativos ao recém-nascido no nascimento foram obtidos a partir de registros médicos eletrônicos, que foram registrados de Junho de 2017 a Dezembro de 2021, em um questionário estruturado preparado pelos pesquisadores.

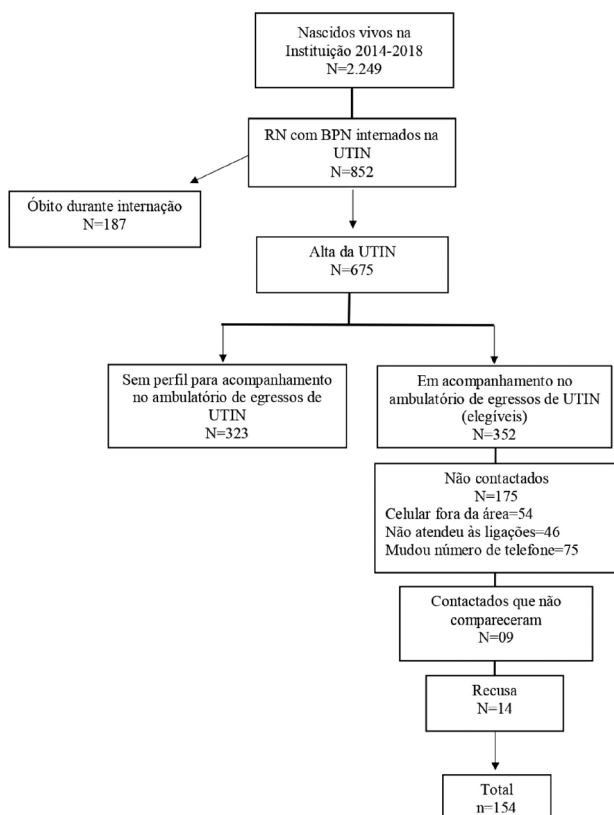


Figura 1. Fluxograma.

As variáveis maternas foram: cuidados pré-natais (sim/não), número de consultas pré-natais, presença de diabetes mellitus (sim/não) e/ou hipertensão (sim/não), e infecções durante a gestação, incluindo sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, ou herpes.

As variáveis consideradas ao nascimento foram sexo, idade gestacional (em semanas), peso ao nascer (em gramas), escore Apgar no quinto minuto (variando de 0 a 10, onde valores abaixo de 7 podem refletir asfixia perinatal), e uso de medicamentos nefrotóxicos no período perinatal (sim/não).

A idade gestacional foi determinada pela melhor estimativa obstétrica, exame de ultrassom do primeiro trimestre seguido pela data da última menstruação (DUM) e exame físico do recém-nascido usando o método de New Ballard e categorizado como inferior ou igual a 32 semanas e superior a 32 semanas.

Em relação às variáveis das crianças no ambulatório da UTIN, foram coletadas as seguintes informações: idade (em anos), peso corporal (em quilogramas), altura (em centímetros), cistatina C sérica (mg/L), e creatinina sérica (mg/dL).

A altura foi obtida utilizando um estadiômetro acrílico Sanny® com precisão de 0,1 cm e extensão máxima de dois metros, dividido em décimos de centímetro. A criança estava na posição supina e os membros inferiores foram estendidos, com a cabeça posicionada na parte fixa do estadiômetro e os pés na parte móvel. O peso corporal foi medido com uma balança GLICOMED®.

Para as dosagens de cistatina C e creatinina sérica, foram coletadas amostras de sangue venoso ou arterial por técnicos de laboratório clínico e processadas no Laboratório de Análises Clínicas. A dosagem de creatinina plasmática foi determinada pelo método colorimétrico de Jaffé modificado, e a leitura espectrofotométrica foi medida no comprimento de onda de 512 nm. A dosagem sérica de cistatina C foi obtida utilizando o ensaio imunoturbidimétrico com intensificação da reação por partículas de látex, padronizado internacionalmente<sup>20</sup>. O agregado foi determinado turbidimetricamente a 700/546 nm. A cistatina C foi medida utilizando sistemas Roche/Hitachi cobas C, com analisadores automatizados cobas C 311/501 (PETIA) usando o reagente Roche/Hitachi CYSC2. A frequência das calibrações ocorreu após a troca do lote do reagente ou a cada 90 dias.

Os ensaios tiveram padronização internacional, permitindo o rastreamento por espectrometria de massa de diluição isotópica (IDMS, por sua sigla em

inglês)<sup>21</sup>. Para a coleta e preparação das amostras de sangue, foram utilizados tubos com gel separador de soro, centrifugados e armazenados a -10 °C, e o ensaio foi realizado de acordo com o protocolo do fabricante.

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi medida em mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e estimada a partir da equação combinada de Zappitelli et al.<sup>22</sup>:

$$TFG = \frac{43,82 \times e^{0,003 \times altura(m)}}{CisC^{0,635} \times CrP^{0,547}}$$

onde CrP é creatinina plasmática, expressa em mg/dL e CisC é cistatina C, expressa em mg/L. Esta fórmula foi validada por Zappitelli et al.<sup>22</sup> e demonstrou boa precisão e sensibilidade para prever a TFG na população pediátrica. Além disso, evidências científicas apontam para um melhor desempenho na avaliação da TFG quando se utiliza cistatina e equações combinadas<sup>23</sup>.

A função renal comprometida foi definida por valores de TFG abaixo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, conforme as diretrizes do KDIGO. A TFG sem qualquer outra evidência de dano renal foi escolhida para classificar o déficit porque valores abaixo deste nível representam uma perda de pelo menos 50% da função renal normal<sup>24</sup>.

Na análise descritiva, foram calculados frequências e percentuais para variáveis categóricas e mediana, primeiro e terceiro quartis para variáveis numéricas. A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste qui-quadrado foi usado para comparar variáveis categóricas em estudo, e o teste de Mann-Whitney foi usado para comparar variáveis numéricas. Em todos os testes, foi considerado um nível de significância de 5%.

Para identificar os principais fatores associados ao déficit da função renal, foi utilizado um modelo de regressão logística. Odds ratio (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) também foram estimados. Foram realizadas análises estatísticas utilizando o software Stata, versão 14.0.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o parecer substanciado número 2.083.442 (CAAE 68490717.6.0000.5086).

## RESULTADOS

O estudo incluiu 154 crianças, das quais 53 (34,4%) apresentavam déficit da função renal. Destas, a maioria era do sexo masculino (56,6%), com idade gestacional superior a 32 semanas (56,6%), que não precisaram

de reanimação, com um escore Apgar mediano de 8, e peso médio ao nascer de 1.439,7 ± 347,5 gramas. No momento da avaliação, a maioria dessas crianças tinham entre 12 e 24 meses de idade (43,4%), os níveis séricos de creatinina e cistatina foram de 0,5 ± 0,4 e 1,8 ± 0,4, respectivamente, e a TFG estimada média foi de 46,9 ± 9,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Tabela 1). As características das crianças que não apresentaram função renal alterada também estão descritas na Tabela 1.

Com relação às características maternas, as porcentagens de consultas pré-natais entre mães de crianças com e sem déficit renal foram de 88,7% e 98,0%, respectivamente. Entre as mães de crianças com déficit renal, 31,4% tiveram infecção durante a gravidez, 11,8% tinham diabetes mellitus e 27,5% tinham hipertensão arterial sistêmica (Tabela 2).

A associação das características maternas e infantis com o déficit da função renal é descrita na Tabela 3. Houve uma associação positiva significativa entre o déficit da função renal e o peso atual da criança (OR = 0,80; IC = 0,65–0,99). O uso de medicamentos nefrotóxicos durante a hospitalização apresentou uma associação negativa com a função renal (OR = 2,78; IC = 1,09–7,06) (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

As crianças avaliadas neste estudo apresentaram alta prevalência de déficit da função renal (34,4%) em comparação com as taxas internacionais<sup>7,11,13,25</sup>. As crianças com maior peso na avaliação tiveram menor chance de déficit da função renal (OR = 0,80; IC = 0,65–0,99), enquanto o uso de medicamentos nefrotóxicos durante a hospitalização na Unidade Neonatal aumentou a chance deste déficit (OR = 2,78; IC = 1,09–7,06), ambos com significância estatística.

As informações epidemiológicas sobre o déficit renal em crianças desta faixa etária que apresentaram BPN são escassas. Um estudo desenvolvido no Japão para estimar a prevalência de DRC pediátrica recrutou indivíduos de 3 meses a 15 anos de idade nascidos entre 1993 e 2010 e identificou uma prevalência de 27,8% de DRC<sup>13</sup>. Outros estudos indicaram uma prevalência de déficit renal entre indivíduos nascidos com BPN de 8% na Austrália, 16,1% na Noruega e 23,2% nos EUA<sup>7,11,25</sup>. Estes são estudos que realizaram um acompanhamento a longo prazo e identificaram o déficit renal em idades posteriores.

A alta prevalência encontrada em nosso estudo (34,4%) pode estar relacionada ao menor número

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS DE CRIANÇAS NASCIDAS COM BAIXO PESO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO NORDESTE DO BRASIL, DE 2014 A 2018, DE ACORDO COM A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE FUNÇÃO RENAL ALTERADA

Variável	Função renal alterada (n = 154)						Valor de p
	Não (n = 101)			Sim (n = 53)			
	n (%)	Md (Q1;Q3)	Média ± DP	n (%)	Md (Q1;Q3)	Média ± DP	
Sexo							0,284
Feminino	53 (52,5)			23 (43,4)			
Masculino	48 (47,5)			30 (56,6)			
Idade gestacional (semanas)							0,067
≤ 32	29 (28,7)			23 (43,4)			
> 32	72 (71,3)			30 (56,6)			
Apgar no 5º minuto		8 (8;9)			8 (7;9)		0,877
Peso ao nascer (gramas)		1.230 (976;1.408)	1.243 ± 318		1.415 (1.266;1.660)	1.439 ± 347	< 0,001
Idade dos retornos (meses)							0,006
Adequação peso x idade gestacional							
PIG	29 (65,9)			15 (34,1)			0,517
AIG	72 (66,1)			37 (33,9)			
GIG	0 (0,0)			1 (100,0)			
6 a 12	15 (14,9)			13 (24,5)			
13 a 24	26 (25,7)			23 (43,4)			
Acima de 24	60 (59,4)			17 (32,1)			
Peso do retorno (kg)*		12,2 (9,9;15,0)	12,9 ± 3,9		10,3 (8,6;11,2)	10,5 ± 2,4	0,748
Altura (centímetros)		90,0 (79,0;99,0)	89,4 ± 14,1		82,7 (75,3;86,0)	81,0 ± 10,7	0,001
Cistatina sérica (mg/L)		1,1 (0,9;1,6)	1,2 ± 0,4		1,8 (1,6;2,0)	1,8 ± 0,4	0,001
Creatinina sérica (mg/dL)		0,3 (0,2;0,4)	0,3 ± 0,1		0,5 (0,3;0,5)	0,5 ± 0,4	0,001
TFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )		77,4 (68,0;86,6)	79,8 ± 15,6		47,2 (41,2;55,7)	46,9 ± 9,3	0,001

\*n abaixo de 154. Md – mediana. Q1; Q3 – intervalo interquartil. TFG – taxa de filtração glomerular. PIG – pequeno para a idade gestacional. AIG – adequado para a idade gestacional. GIG – grande para a idade gestacional.

de néfrons decorrentes de causas que afetam principalmente as populações desfavorecidas<sup>5,14-18</sup>.

Neste estudo, o peso ao nascer não apresentou associação significativa e crianças com maior peso na avaliação tiveram menor chance de déficit da função renal. O papel protetor de uma nutrição balanceada para a recuperação do desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, incluindo a DRC, tem sido sugerido em outros estudos, incluindo a população de crianças de 5 a 10 anos de idade que nasceram prematuras e com peso muito baixo ao nascer<sup>9,19,26</sup>, uma faixa etária semelhante à do presente estudo.

Iyengar et al.<sup>9</sup> realizaram um estudo de coorte com crianças avaliadas aos 6, 18 e 24 meses com o objetivo de identificar o crescimento e a função renal de 100

recém-nascidos com BPN em comparação com 66 com peso normal. Entre os recém-nascidos com BPN, embora o volume renal tenha sido significativamente menor em todos os três pontos de tempo ( $p < 0,001$ ), a TFG foi equivalente aos 18 e 24 meses, sugerindo uma hiperfiltração relativa nos rins menores, o que pode ser um precursor da doença em adultos.

Outro estudo prospectivo de coorte realizado na Holanda avaliou o impacto da alimentação infantil na função renal em 5.043 crianças com idade média de 6 anos e constatou que aquelas que nunca foram amamentadas apresentaram menor volume renal e menor TFG estimada ( $-2,42$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; IC 95%:  $-4,56$ ;  $-0,28$ ) enquanto aquelas que foram amamentadas tiveram a duração mais curta da amamentação associada a menor volume renal e

menor risco de microalbuminúria ( $p < 0,05$ ). Estes resultados sugerem que a amamentação está associada a alterações subclínicas nos resultados renais na infância<sup>26</sup>.

O efeito protetor do peso neste estudo pode estar relacionado à alimentação hospitalar, como o

**TABELA 2** CARACTERÍSTICAS DAS MÃES DE CRIANÇAS NASCIDAS COM BAIXO PESO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO NORDESTE DO BRASIL DE 2014 A 2018, DE ACORDO COM A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE FUNÇÃO RENAL ALTERADA

Variável	Alteração na função renal		Valor de p
	Não (n = 101) n (%)	Sim (n = 53) n (%)	
<b>Consultas de pré-natal</b>			0,013
Não	2 (2,0)	6 (11,3)	
Sim	99 (98,0)	47 (88,7)	
<b>Infecção na gestação*</b>			0,364
Não	58 (61,1)	35 (68,6)	
Sim	37 (38,9)	16 (31,4)	
<b>Hipertensão arterial sistêmica</b>			0,189
Não	58 (61,7)	37 (72,5)	
Sim	36 (38,3)	14 (27,5)	
<b>Diabetes mellitus</b>			0,162
Não	89 (94,7)	45 (88,2)	
Sim	5 (5,3)	6 (11,8)	

\*n abaixo de 154.

início precoce de dieta enteral, nutrição parenteral no primeiro dia de vida e aleitamento materno exclusivo na alta hospitalar, tendo repercussões positivas no peso. Holzer et al.<sup>19</sup> relatam que o padrão de recuperação nutricional no primeiro ano de vida pode estar relacionado ao efeito protetor do peso. É sabido que o leite humano possui menor quantidade, mas melhor qualidade de proteína em comparação com a fórmula infantil, além de menores concentrações de eletrólitos, melhor biodisponibilidade de micronutrientes e outros fatores, como ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, que podem ajudar a reduzir a inflamação e proteger o desenvolvimento renal<sup>27</sup>.

Outro resultado importante deste estudo foi que as crianças nascidas com BPN que foram expostas ao uso de medicamentos nefrotóxicos durante sua internação na UTIN tiveram uma chance 2,781 vezes maior de apresentar déficit da função renal. Este achado é corroborado pela literatura<sup>28</sup> em um estudo que constatou que o número médio de cursos de medicamentos para crianças com BPN é maior, sendo os medicamentos mais usados a ampicilina, gentamicina, citrato de cafeína, vancomicina, furosemida, fentanil, dopamina e midazolam<sup>29</sup>. As principais drogas nefrotóxicas utilizadas pelas crianças neste estudo foram gentamicina, furosemida, amicacina e ibuprofeno.

É de extrema importância que os profissionais de saúde sejam mais rigorosos na prevenção da nefrotoxicidade, por meio do manejo da terapia

**TABELA 3** ASSOCIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL ALTERADA COM CARACTERÍSTICAS MATERNAS E CARACTERÍSTICAS DE CRIANÇAS NASCIDAS COM BAIXO PESO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO NORDESTE DO BRASIL DE 2014 A 2018

Variáveis	OR	Valor de p	IC
Sexo masculino	0,75	0,53	0,30–1,84
Peso ao nascer (gramas)	1,00	0,12	0,99–1,00
Idade gestacional > 32 semanas	0,82	0,71	0,29–2,32
Apgar no 5º minuto	0,97	0,90	0,66–1,44
Uso de medicamentos nefrotóxicos	2,78	0,03	1,09–7,06
Idade de 12 a 24 meses	1,58	0,49	0,42–5,88
Idade superior a 24 meses	1,84	0,42	0,42–8,09
Peso atual (kg)	0,80	0,04	0,65–0,99
Presença de infecção durante a gestação	0,65	0,36	0,25–1,64
Presença de hipertensão arterial sistêmica	0,74	0,54	0,28–1,95
Presença de diabetes mellitus	1,40	0,75	0,17–11,46

OR – Odds Ratio. IC – Intervalo de Confiança.

antimicrobiana e outros medicamentos nefrotóxicos, de acordo com as estimativas da TFG.

A literatura aponta para uma redução na dotação de néfrons em recém-nascidos com BPN associada a diversos fatores perinatais, tais como condições de saúde durante a gestação, de modo que fatores genéticos, estado nutricional materno, diabetes mellitus e pré-eclâmpsia, entre outros, podem influenciar no desenvolvimento renal<sup>4,5,14-16</sup>. Neste estudo, as características maternas não foram relacionadas ao déficit renal, mas a alta prevalência de infecção durante a gravidez, diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica foram relacionadas.

Embora os achados deste estudo não permitam inferências, eles endossam o conhecimento sobre a influência das condições extrauterinas às quais crianças com BPN estão expostas e que podem aumentar ou reduzir as chances de déficit da função renal. Este é um resultado importante relacionado a melhores práticas clínicas, que incluem otimização da nutrição enteral, como o uso de leite materno durante a hospitalização e na alta hospitalar e intervenções voltadas para um melhor manejo da administração de medicamentos nefrotóxicos durante a terapia intensiva.

Outro ponto forte deste estudo foi o uso de uma equação combinada de dois biomarcadores para estimar a TFG, que apresenta desempenho superior às equações baseadas em um único marcador<sup>30</sup> e é considerada o parâmetro mais sensível e específico para detectar alterações na função renal em uma população pediátrica<sup>23</sup>.

Uma limitação do estudo é que as crianças avaliadas foram acompanhadas em uma clínica ambulatorial de um hospital universitário, portanto as estimativas são específicas para este grupo e não podem ser extrapoladas para toda a população daquela localidade. Entretanto, os achados do estudo mostram a importância do monitoramento da função renal em recém-nascidos com BPN, uma vez que os estudos nessas crianças que avaliam a TFG ao longo dos primeiros anos de vida ainda são escassos. A ausência de dados relacionados à dosagem e ao tempo de uso de medicamentos nefrotóxicos pode ter sido uma limitação deste estudo, mas esta informação é comumente coletada em estudos clínicos focados em LRA<sup>29</sup>, o que não foi o objeto deste estudo.

Os achados deste estudo indicaram uma alta prevalência de déficit renal em crianças, revelando

a necessidade de monitorar a função renal e avaliar o estado nutricional dessas crianças, especialmente daquelas que usaram medicamentos nefrotóxicos durante o período perinatal.

Estes resultados reforçam a ideia de que fatores pós-natais podem aumentar a vulnerabilidade a doenças renais em crianças com BPN e podem ser usados para estabelecer protocolos de acompanhamento ambulatorial com foco na identificação precoce e encaminhamentos oportunos com o objetivo de prevenir a doença renal e suas complicações.

São necessários estudos adicionais avaliando a taxa de filtração glomerular ao longo dos primeiros anos de vida em crianças com BPN para identificar outros fatores de risco para doença renal, especialmente em populações que vivem em condições socioeconômicas desfavoráveis.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos às famílias dos pacientes que concordaram em participar do estudo e aos profissionais da clínica ambulatorial e do laboratório do Hospital Universitário.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

MSV, PFM, NSF e JLMBD: participaram da concepção do projeto, coleta e análise de dados, e redação e revisão do manuscrito. AMS: participou da organização e análise dos dados e da revisão crítica do manuscrito. MCVC: participou da análise dos dados e da redação e revisão do manuscrito. MNB: participou da coleta de dados e da redação do manuscrito. Todos os autores aprovaram o manuscrito final conforme submetido e concordam em ser responsáveis por todos os aspectos do trabalho.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não têm nenhum conflito de interesses de qualquer natureza.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. (2014). Global nutrition targets 2025: low birth weight policy brief. World Health Organization [Internet]. 2021 [citado 2021 Out 21]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/149020>
2. Kim D, Saada A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in western developed nations: a cross-country systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(6):2296-335. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph10062296>. PubMed PMID: 23739649.
3. DATASUS. Nascidos vivos – Brasil. Nascimento para residentes mãe por peso ao nascer segundo ano de nascimento: 2011–

- 2020 [Internet]. Ministério da Saúde; 2021 [citado 2021 Fev 21]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvbr.def>
4. Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2(12):700–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneph0344>. PubMed PMID: 17124527.
  5. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, Valensise H, Cetin I, et al. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet.* 2017;390(10092):424–8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30576-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30576-7). PubMed PMID: 28284520.
  6. Awazu M. Structural and functional changes in the kidney caused by adverse fetal and neonatal environments. *Mol Biol Rep.* 2022;49(3):2335–44. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-021-06967-w>. PubMed PMID: 34817775.
  7. Al Salmi I, Hannawi S. Birthweight predicts glomerular filtration rate in adult-life: population based cross sectional study. *Ren Fail.* 2021;43(1):664–75. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2021.1915798>. PubMed PMID: 33896360.
  8. Dyson A, Kent AL. The effect of preterm birth on renal development and renal health outcome. *Neoreviews.* 2019;20(12):e725–36. doi: <http://dx.doi.org/10.1542/neo.20-12-e725>. PubMed PMID: 31792159.
  9. Iyengar A, Nesargi S, George A, Sinha N, Selvam S, Luyckx VA. Are low birth weight neonates at risk for suboptimal renal growth and function during infancy? *BMC Nephrol.* 2016;17(1):100. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0314-7>. PubMed PMID: 27460896.
  10. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10(Suppl 1):S2. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>. PubMed PMID: 24625129.
  11. Gjerde A, Lillas BS, Marti HP, Reisæter AV, Vikse BE. Intrauterine growth restriction, preterm birth and risk of end-stage renal disease during the first 50 years of life. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(7):1157–63. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa001>. PubMed PMID: 32040151.
  12. Kandasamy Y, Rudd D, Lumbers ER, Smith R. An evaluation of preterm kidney size and function over the first two years of life. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1477–82. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-020-04554-y>. PubMed PMID: 32297001.
  13. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, et al. Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1895–900. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv425>. PubMed PMID: 26953592.
  14. Kanzaki G, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T. Human nephron number, hypertension, and renal pathology. *Anat Rec (Hoboken).* 2020;303(10):2537–43. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ar.24302>. PubMed PMID: 31729838.
  15. Mendonça ELSS, Macêna ML, Bueno NB, Oliveira ACM, Mello CS. Premature birth, low birth weight, small for gestational age and chronic non-communicable diseases in adult life: a systematic review with meta-analysis. *Early Hum Dev.* 2020;149:105154. PubMed PMID: 32799034.
  16. Bianchi ME, Restrepo JM. Low birthweight as a risk factor for non-communicable diseases in adults. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:793990. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.793990>. PubMed PMID: 35071274.
  17. Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P, et al. Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):931–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0118-2>. PubMed PMID: 16773403.
  18. Askenazi DJ, Morgan C, Goldstein SL, Selewski DT, Moxey-Mims MM, Kimmel PL, et al. Strategies to improve the understanding of long-term renal consequences after neonatal acute kidney injury. *Pediatr Res.* 2016;79(3):502–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2015.241>. PubMed PMID: 26595535.
  19. Holzer S, Schoeps DO, Suano-Souza FI, Gessulo ADV, Hix S, Fonseca FLA, et al. Renal function in prepubertal children born with very low birthweight. *Nutrition.* 2019;62:20–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.030>. PubMed PMID: 30826595.
  20. Voskoboev NV, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Analytic and clinical validation of a standardized cystatin C particle enhanced turbidimetric assay (PETIA) to estimate glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(9):1591–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2012-0063>. PubMed PMID: 22962219.
  21. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindström V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(11):1619–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2010.318>. PubMed PMID: 21034257.
  22. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(2):221–30. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.04.085>. PubMed PMID: 16860187.
  23. Muhari-Stark E, Burckart GJ. Glomerular filtration rate estimation formulas for pediatric and neonatal use. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018;23(6):424–31. doi: <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-23.6.424>. PubMed PMID: 30697127.
  24. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1416–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.111.6.1416>. PubMed PMID: 12777562.
  25. Khalsa DD, Beydoun HA, Carmody JB. Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(9):1509–16. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-016-3384-7>. PubMed PMID: 27117307.
  26. Miliuku K, Voortman T, Bakker H, Hofman A, Franco OH, Jaddoe VW. Infant breastfeeding and kidney function in school-aged children. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(3):421–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.12.018>. PubMed PMID: 25747235.
  27. Escribano J, Luque V, Ferre N, Zaragoza-Jordana M, Grote V, Koletzko B, et al. Increased protein intake augments kidney volume and function in healthy infants. *Kidney Int.* 2011;79(7):783–90. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.499>. PubMed PMID: 21191362.
  28. Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR. Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Child hood Years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):1067–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-017-3603-x>. PubMed PMID: 28255805.
  29. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin Jr DK, Smith PB. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol.* 2014;31(9):811–21. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1361933>. PubMed PMID: 24347262.
  30. Abitbol CL, Seeherunvong W, Galarza MG, Katsoufis C, Francoeur D, Defreitas M, et al. Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J Pediatr.* 2014;164(5):1026–1031.e2. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.044>. PubMed PMID: 24607244.