

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**LAÍS FAGUNDES PASINI**

**DISFUNÇÃO RENAL NOS PRIMEIROS ANOS DE VIDA EM PREMATUROS DE  
MUITO BAIXO PESO**

**CAXIAS DO SUL**

**2024**

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**LAÍS FAGUNDES PASINI**

**DISFUNÇÃO RENAL NOS PRIMEIROS ANOS DE VIDA EM PREMATUROS DE  
MUITO BAIXO PESO**

Tese apresentada à Universidade de Caxias do Sul, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Vandréa Carla de Souza.

**CAXIAS DO SUL**

**2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Universidade de Caxias do Sul  
Sistema de Bibliotecas UCS - Processamento Técnico

P282d Pasini, Laís Fagundes

Disfunção renal nos primeiros anos de vida em prematuros de muito baixo peso [recurso eletrônico] / Laís Fagundes Pasini. – 2024.

Dados eletrônicos.

Tese (Doutorado) - Universidade de Caxias do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2024.

Orientação: Vandréa Carla de Souza.

Modo de acesso: World Wide Web

Disponível em: <https://repositorio.ucs.br>

1. Nascimento prematuro. 2. Retardo do crescimento fetal. 3. Injúria renal aguda. 4. Insuficiência renal crônica. 5. Prematuros - Doenças. I. Souza, Vandréa Carla de, orient. II. Título.

CDU 2. ed.: 616.61-053.32

Catalogação na fonte elaborada pela(o) bibliotecária(o)  
Ana Guimarães Pereira - CRB 10/1460

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE  
PROF. DR. JOSÉ MAURO MADI**

# **DISFUNÇÃO RENAL NOS PRIMEIROS ANOS DE VIDA EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO**

*Laís Fagundes Pasini*

Tese de Doutorado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, Linha de Pesquisa: Saúde Materno-Infantil.

Caxias do Sul, 11 de outubro de 2024.

## **Banca examinadora**

Prof.<sup>a</sup> Dra. Regina Helena Medeiros  
Universidade de Caxias do Sul

Prof. Dr. José Mauro Madi  
Universidade de Caxias do Sul

Dra. Clotilde Druck Garcia  
UFCSPA

Prof.<sup>a</sup> Orientadora Dra. Vandrêa Carla de Souza - Presidente da Banca Examinadora

**CAXIAS DO SUL**

**2024**

## DEDICATÓRIA

Dedico esta tese, inicialmente, aos meus pais Renan e Marisa, ao meu irmão Victor e ao meu noivo Felipe por apoiarem com seu carinho e atenção. Seu apoio foi fundamental para a minha trajetória acadêmica. Ao meu bebê que permaneceu pouco tempo entre nós, agradeço os ensinamentos de que “não precisamos correr contra o tempo, mas assim apreciar cada momento vivido”.

Também dedico aos meus avós maternos Maria Olga e José Rubem (*in memoriam*) e avós paternos Rosália e Reinaldo (*in memoriam*), por todo o incentivo e orgulho.

Não obstante, dedico a grande mestre Vandréa, por receber-me desde o mestrado, me inspirando, acolhendo e contribuindo para o meu crescimento pessoal, profissional e intelectual. Obrigada mais uma vez por estar ao meu lado.

Aos amigos que, de perto ou de longe, apoiaram e participaram das diversas fases dessa jornada - a vocês - também o dedico. Visto que, sem esses estímulos e suas conversas reconfortantes, possivelmente, este caminho seria mais difícil de ser percorrido. Vocês são a família que escolhi e que agradeço diariamente por fazer parte da minha história.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, ao mestre criador de todo o universo, por dar-me forças para concluir mais este sonho.

Ademais, aos familiares das crianças que acompanhei no ambulatório de seguimento dos prematuros, pois sem a sua confiança, esse estudo não seria possível.

Por conseguinte, agradeço a equipe interprofissional do ambulatório de Seguimento dos Prematuros do CECLIN-UCS por acreditarem neste estudo e por participarem dentro das suas responsabilidades.

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar fatores, particularmente a lesão renal aguda neonatal, associados ao aumento do risco de desenvolver doença renal crônica (DRC) nos primeiros 10 anos de vida em crianças com história de prematuridade e muito baixo peso ao nascer (MBPN).

**Métodos:** Este estudo de caso-controle foi realizado em RNMBP (>500g e <1.500g) nascidos entre 2012 e 2022. A população (n= 119) incluiu crianças que desenvolveram DRC (n=55) e controles com achados normais (n=64). A DRC foi definida por pressão arterial anormal, taxa de filtração glomerular reduzida ou excreção urinária de albumina elevada. Os dados sobre fatores neonatais e maternos foram analisados por meio de regressão logística para identificar preditores de DRC.

**Resultados:** Das 267 crianças elegíveis foram incluídas 119, com mediana de idade de 32 meses, mediana de idade gestacional e peso ao nascer de 30 semanas e 1170g, respectivamente. As crianças com DRC apresentaram menores escores Z de peso ao nascer (-1,06 vs. -0,89), maior ocorrência de restrição de crescimento extrauterino (RCEU) (72% vs. 51%) e maior probabilidade de exposição materna à pré-eclâmpsia. A pré-eclâmpsia materna foi identificada como um preditor independente de DRC, associada a um aumento de 5% nas chances de desenvolver a condição (OR 1,05; IC 95% 1,01-1,66).

**Conclusão:** A pré-eclâmpsia materna foi associada à DRC em crianças com história de MBPN. Esse achado destaca a importância do acompanhamento em longo prazo e da identificação precoce de indivíduos em risco.

**Palavras-chaves:** Nascimento Prematuro; Retardo do Crescimento Fetal; Injúria Renal Aguda; Doença Renal Crônica

## ABSTRACT

**Objective:** To identify factors, particularly neonatal acute kidney injury, associated with an increased risk of developing chronic kidney disease (CKD) within the first 10 years of life in children with a history of prematurity and very low birth weight (VLBW).

**Methods:** This nested case-control study was conducted on VLBW infants (>500g and <1.500g) born between 2012 and 2022. The population (n= 119) included children who developed CKD (n=55) and controls with normal findings (n=64). CKD was defined by abnormal blood pressure, reduced glomerular filtration rate, or elevated urinary albumin excretion. Data on neonatal and maternal factors were analyzed using logistic regression to identify predictors of CKD.

**Results:** Of the 267 eligible children 119 were included, with a median age of 32 months, and median gestational age and birth weight of 30 weeks and 1170g, respectively. Children with CKD had lower birth weight Z-scores (-1.06 vs. -0.89), a higher occurrence of extrauterine growth restriction (EUGR) (72% vs. 51%) and an increased likelihood of maternal preeclampsia exposure. Maternal preeclampsia was identified as an independent predictor of CKD, associated with a 5% increase in the odds of developing the condition (OR 1.05, 95% CI 1.01–1.66).

**Conclusion:** Maternal preeclampsia was associated with CKD in children with a history of VLBW. This finding highlight the importance of long-term follow-up and early identification of at-risk individuals.

**Keywords:** Premature Birth; Fetal Growth Retardation; Acute Kidney Injury; Chronic Kidney Disease

## Lista de figuras

<b>Figura 1</b> - Fluxograma de seleção dos participantes .....	29
---	----

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1</b> - Classificação de lesão renal aguda de acordo com critério KDIGO modificado neonatal.....	20
<b>Tabela 2</b> - Características neonatais dos grupos DRC e controle.....	30
<b>Tabela 3</b> - Características das crianças após alta hospitalar dos grupos DRC e controle....	31
<b>Tabela 4</b> - Efeitos das Características Neonatais na Probabilidade de Doença Renal Crônica: Análise de Modelos de Regressão Uni e Multivariado .....	32

## Lista de abreviaturas

CECLIN-UCS: Centro Clínico da Universidade de Caxias do Sul  
CEP-UCS: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul  
CrS: Creatinina sérica  
DP: Desvio padrão  
DRC: Doença renal crônica  
HAS: Hipertensão arterial sistêmica  
IDMS: Espectrometria de Massa de Diluição Isotópica  
IG: Idade gestacional  
IIQ: Intervalo interquartil  
KDIGO: do inglês, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*  
LRA: Lesão renal aguda  
MBP: Muito Baixo Peso  
OMS: Organização Mundial de Saúde  
PAS: Pressão arterial sistólica  
PAD: Pressão arterial diastólica  
PE: Pré-eclâmpsia  
PIG: Pequeno para idade gestacional  
RCEU: Restrição de crescimento extrauterino  
RCIU: Restrição de crescimento intrauterino  
RN: Recém-nascido  
RNMBP: Recém-nascidos de muito baixo peso  
RNPMT: Recém-nascidos prematuros  
SDR: síndrome do desconforto respiratório  
SNAPPE-II: do inglês, *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II*  
SUS: Sistema Único de Saúde  
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TFG: Taxa de filtração glomerular  
UTIN: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>17</b>
3.1 PREMATURIDADE .....	17
3.2 RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO .....	18
3.2.1 Pequeno para Idade Gestacional .....	18
3.2.2 Restrição de Crescimento Intrauterino .....	18
3.2.3 Crescimento Extrauterino Restrito .....	19
3.3 CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO RENAL .....	19
3.4 LESÃO RENAL AGUDA .....	20
3.5 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL E DESFECHOS TARDIOS .....	21
3.6 DOENÇA RENAL CRÔNICA .....	21
3.6.1 Associação de Lesão Renal Aguda e Doença Renal Crônica .....	22
3.6.2 Associação de Pequeno para Idade Gestacional e Doença Renal Crônica .....	22
3.7 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA .....	23
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>24</b>
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	24
4.2 CAMPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO .....	24
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	24
4.4 VARIÁVEIS .....	24
4.4.1 Variável de desfecho e seleção de caso e controle .....	24
4.4.2 Variáveis de exposição .....	25
4.5 TAMANHO DA AMOSTRA .....	26
4.6 MÉTODO DE COLETA DE DADOS .....	27
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	27
4.7.1 Análise Descritiva .....	27
4.7.2 Medidas de associação .....	27
4.8 CONSIDERAÇÕES BIOÉTICAS .....	28
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>29</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>33</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS</b> .....	<b>36</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>37</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>43</b>
ANEXO I - ARTIGO ACEITO NA REVISTA JORNAL DE PEDIATRIA .....	44
ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	45
ANEXO III - TERMO DE SIGILO E CONFIDENCIALIDADE .....	50
ANEXO IV - PARECER DO COMITÊ DE PESQUISA DO CECLIN .....	51

## 1 INTRODUÇÃO

A incidência mundial de prematuridade varia entre 5% e 14%, aumentando progressivamente nas últimas décadas.<sup>(1)</sup> Essa população apresenta maior risco de morbimortalidade, como displasia broncopulmonar, hemorragia peri-intraventricular, doenças cardiovasculares, renais, metabólicas, entre outras.<sup>(1, 2)</sup> Com a contínua melhoria nos cuidados perinatais e neonatais, com protocolos de assistência especializada e individualizada, houve o aumento na sobrevivência, possibilitando aos prematuros atingirem vida adulta.<sup>(1, 3)</sup>

A doença renal crônica (DRC) em crianças com histórico de prematuridade e muito baixo peso ao nascer (MBP, < 1.500g) é principalmente decorrente de um número reduzido de néfrons. A nefrogênese, o processo de formação dos néfrons, é geralmente finalizada entre 32 e 36 semanas de gestação. O nascimento prematuro interrompe esse processo, resultando em uma menor massa de néfrons.<sup>(4-6)</sup> O número reduzido de néfrons leva à hiperfiltração compensatória e hipertrofia dos néfrons remanescentes, o que predispõe essas crianças à DRC e à hipertensão.<sup>(4, 6)</sup> Além disso, essas crianças frequentemente são expostas a diversos fatores de estresse pós-natais, como lesão renal aguda neonatal (LRA), medicamentos nefrotóxicos e insuficiência nutricional, que comprometem ainda mais o desenvolvimento e a função renal.<sup>(7, 8)</sup>

Estudos demonstram que crianças nascidas extremamente prematuras ou com MBP apresentam taxas de filtração glomerular estimadas significativamente mais baixas e níveis mais elevados de biomarcadores que indicam disfunção renal em comparação com controles nascidos a termo.<sup>(9, 10)</sup> As diretrizes do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) também destacam que indivíduos nascidos prematuros, especialmente aqueles pequenos para a idade gestacional, apresentam maior risco de DRC devido ao menor número de néfrons e a insultos adicionais pós-natais.<sup>(11)</sup> Diretrizes de consenso recentes enfatizam a importância da estratificação de risco, educação e monitoramento da saúde renal em bebês que receberam alta da UTIN, particularmente aqueles nascidos prematuros, pois essas populações enfrentam um risco elevado de DRC.<sup>(12)</sup>

Portanto, este estudo de caso-controle teve como objetivo explorar fatores potenciais, particularmente a LRA neonatal, que podem contribuir para um risco aumentado de desenvolver disfunção renal nos primeiros 10 anos de vida em crianças

com história de prematuridade e MBP, acompanhadas em ambulatório de seguimento na Serra Gaúcha/RS.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar os fatores associados ao aumento do risco de desenvolver doença renal crônica nos primeiros anos de vida em crianças com histórico de prematuridade e muito baixo peso no nascimento.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar crianças MBP com disfunção renal nos primeiros anos de vida com o grupo que não apresentou esta alteração em relação às seguintes exposições:

- ✓ Lesão renal aguda no período neonatal
- ✓ Restrição de crescimento intrauterino

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 PREMATURIDADE

A prematuridade é definida como o nascimento com até 36 semanas e 6 dias de idade gestacional (IG) <sup>(13, 14)</sup> e o muito baixo peso (MBP) com o peso de nascimento entre 1.000g e 1.499g. A prematuridade é um problema de saúde mundial<sup>(15)</sup>, sendo o Brasil o 10º país com o maior número de partos prematuros.<sup>(16)</sup>

No ano de 2012, foi publicado o documento “*Born too soon: the global action report on preterm birth*”, relatando que 1 a cada 10 recém-nascidos são prematuros e mais de 1 milhão de crianças morrem por ano devido a complicações da prematuridade.<sup>(13)</sup> Após uma década desse documento, foi atualizado como “*Born too soon: decade of action on preterm birth*”, declarando que as taxas de partos prematuros não alteraram, e apesar disto, o mundo apresentou progressos através de programas e ações voltadas para o atendimento materno e dos recém-nascidos prematuros (RNPM).<sup>(16)</sup>

Os fatores de risco mais destacados para o trabalho de parto prematuro são a gravidez nos extremos reprodutivos da vida, curto intervalo entre as gestações, gestações múltiplas, infecções maternas, doenças crônicas maternas (ex.: diabetes e hipertensão), desnutrição materna, estilo de vida (ex.: consumo de álcool), exposição a poluição ambiental, saúde mental materna, parto cesáreo sem indicação clínica.<sup>(16)</sup>

O pesquisador David Barker publicou a “*Developmental Origins of Health and Disease*”, que ficou conhecida como hipótese de Barker, onde apresenta o conceito de que as mudanças intrauterinas e fetais podem estar relacionadas com os problemas de saúde impactados na vida adulta do sujeito.<sup>(17)</sup> De forma correlacionada, as doenças cardiovasculares, metabólicas, obesidade e até mesmo o câncer podem estar ligados a esse desenvolvimento inicial deficiente.<sup>(18)</sup>

Parte importante do desenvolvimento humano acontece nos primeiros 1000 dias após a concepção, englobando a vida intrauterina e a primeira infância. No corpo humano, há uma hierarquia no desenvolvimento dos sistemas e órgãos, priorizando o sistema nervoso antes de pulmões e rins. Além disso, existem períodos críticos que podem influenciar no surgimento de doenças crônicas, como função reduzida dos órgãos-chave (ex.: rins), alteração no metabolismo e influência ambiental (ex.: internação na UTIN).<sup>(19)</sup>

Os avanços no cuidado aos RNPM, tais como recursos técnicos, equipe multidisciplinar capacitada tanto na UTIN quanto no Centro Obstétrico, e melhora na qualidade da reanimação em sala de parto, impactaram em melhores desfechos nessa população. No entanto, o nascimento prematuro e MBP<sup>(20)</sup>, poderão implicar em dificuldades na adaptação ao ambiente extrauterino com consequências a curto, médio e longo prazo.<sup>(21)</sup>

Apesar de estudos apresentarem que os RNPM de MBP sejam apenas 1.2% dos nascidos vivos, essa situação é citada como a principal causa de mortalidade neonatal, e como a segunda causa de morte em crianças menores de 5 anos no mundo.<sup>(15, 22, 23)</sup> A maior sobrevivência dos RNPM foi acompanhada por um amplo espectro de morbidades como displasia broncopulmonar, hemorragia periventricular, comprometimento na visão e/ou audição, desnutrição, alterações no desenvolvimento neuropsicomotor, doença cardiovascular e metabólica.<sup>(1, 2)</sup>

## 3.2 RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO

### 3.2.1 Pequeno para Idade Gestacional

Não há consenso na definição de pequeno para idade gestacional (PIG). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como PIG as crianças com peso no nascimento abaixo do 10º percentil para a IG na curva de referência. A definição do consenso Latino-Americano de Endocrinologia Pediátrica considera o peso e/ou comprimento ao nascer, pelo menos 2 desvios padrão (DP) abaixo da média para a IG.<sup>(24-26)</sup>

Os recém-nascidos PIG possuem altas taxas de morbimortalidade, sendo 5 vezes mais chances de óbito no período neonatal e 4,7 vezes maior probabilidade de óbito no seu primeiro ano de vida.<sup>(24)</sup> Nascer PIG foi associado a risco elevado para doença hipertensiva, doença cardíaca isquêmica e doença cerebrovascular em uma análise populacional na Suécia e na Dinamarca.<sup>(27)</sup>

### 3.2.2 Restrição de Crescimento Intrauterino

RCIU pode ser diagnosticado antes do nascimento por uma trajetória de crescimento lenta com base em duas medições na ultrassonografia e/ou anormalidades no fluxo sanguíneo da artéria umbilical. No momento do nascimento o neonato que sofreu RCIU pode ou não ser PIG.<sup>(25, 28, 29)</sup>

Conforme a IG de nascimento, a RCIU poderá afetar diversos estágios do desenvolvimento renal, ocasionando consequências como redução do tamanho dos rins, número reduzido de nefros, LRA e comprometimento da função renal.<sup>(26)</sup> Evidências epidemiológicas sugerem ligação entre os eventos perinatais adversos (ex.: nascimento prematuro, baixo peso de nascimento e RCIU) e o desenvolvimento de DRC no decorrer da vida.<sup>(26, 30)</sup> Entre os fatores de risco para RCIU, podemos citar pré-eclâmpsia (PE), diabetes gestacional, distúrbios cromossômicos, infecções entre outros.<sup>(28)</sup>

Na PE, ocorre a falha na remodelação microvascular uterina, ocasionando um aumento na resistência periférica, e conseqüentemente, aumentando a pressão arterial materna. A RCIU, o descolamento prematuro da placenta, óbito materno e fetal, são consequências da PE.<sup>(17)</sup>

### 3.2.3 Restrição de Crescimento Extrauterino

A restrição de crescimento extrauterino (RCEU) descreve a falha no crescimento após o nascimento, frequentemente observada em prematuros que não conseguem recuperar o crescimento esperado durante as primeiras semanas de vida. Diversos estudos utilizam diferentes critérios para definir RCEU, resultando em uma falta de uniformidade nas classificações e abordagens. Comumente é definido como o peso para IG < 10<sup>o</sup> percentil nas 36 semanas de idade pós menstrual ou no momento da alta hospitalar.<sup>(31)</sup> Os RNPMT possuem um risco aumentado para RCEU devido ao nascimento PIG, ao aumento de suas necessidades energéticas e às morbidades vivenciadas no período neonatal.<sup>(32)</sup>

## 3.3 CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO RENAL

A nefrogênese está incompleta até 36 semanas de IG.<sup>(33)</sup> Os néfrons de prematuros continuam sua formação no período pós-natal, mas há evidências de que em menores de 1.000g, esse processo encerre aos 40 dias de vida. Nesse ambiente extrauterino desfavorável, os néfrons recém-formados serão vulneráveis a alterações do desenvolvimento<sup>(34)</sup> e por não ter a capacidade de regeneração, esse número de néfrons formados permanecerá inalterado pelo resto da vida.<sup>(6, 35)</sup>

O volume renal avaliado por ultrassonografia tem sido utilizado para estimar a massa de néfrons em neonatos e crianças. A visualização de um rim reduzido de

volume pode significar uma baixa massa de néfrons, porém, um aumento de tamanho não poderá diferenciar crescimento normal de hipertrofia.<sup>(36)</sup>

Zaffanello *et al.* relataram que houve uma diferença significativa no tamanho do rim, menor em crianças nascidas de 26 a 28 semanas de gestação (73,8cm<sup>3</sup>) em comparação aquelas nascidas com 30 a 31 semanas de gestação (86,3cm<sup>3</sup>), sugerindo que o grau de prematuridade tem efeito no crescimento renal.<sup>(37, 38)</sup>

### 3.4 LESÃO RENAL AGUDA

A lesão renal aguda é frequentemente descrita como a redução abrupta da função renal, resultando no desequilíbrio de eletrólitos, acidobásico e na excreção dos produtos finais do metabolismo.<sup>(39-41)</sup>

Os RNPMT apresentam fatores de risco para LRA, tais como imaturidade fisiológica, crescimento e desenvolvimento em ambiente desfavorável, eventos perinatais (ex.: asfixia ao nascer) e iatrogenia (ex.: fármacos nefrotóxicos).<sup>(7)</sup>

A diversidade de ferramentas para definir e classificar a LRA, dificulta a comparação de estudos. Askenazi e Jetton<sup>(42)</sup>, adaptaram a classificação de LRA da iniciativa KDIGO (do inglês, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), para a versão neonatal (Tabela 1), assim contribuindo para uniformidade do diagnóstico.

**Tabela 1** - Classificação de lesão renal aguda de acordo com critério KDIGO modificado neonatal.

Estágio	Varição da Creatinina sérica (CrS)	Débito urinário
0	Nenhuma alteração ou < 0,3mg/dL	> 1ml/Kg/h
1	Aumento >0,3mg/dL em 48h ou > 1,5 - 1,9 vezes a CrS de referência em 7 dias	> 0,5 e < 1ml/Kg/h
2	Aumento > 2 - 2,9 vezes a CrS de referência	> 0,3 e < 0,5ml/Kg/h
3	Aumento > 3 vezes a CrS de referência ou CrS > 2,5mg/dL ou necessidade de diálise	< 0,3ml/Kg/h

**Fonte:** Versão modificada para avaliar recém-nascidos por Jetton e Askenazi.<sup>(42)</sup>

Pasini *et al.*<sup>(43)</sup> relataram a incidência de 21,7% de LRA, utilizando a ferramenta do KDIGO modificada, em prematuros MBP em UTIN de hospital Universitário no interior do Rio Grande do Sul. Resultado semelhante foi descrito por Daga *et al.*<sup>(8)</sup>, Srinivasan *et al.*<sup>(44)</sup> e Lazarovits *et al.*<sup>(45)</sup> Resultados superiores foram referidos por outros autores (30% a 83%).<sup>(34, 46-50)</sup>

A LRA é pouco avaliada e valorizada nos neonatos. A patologia poderá ter sequelas como proteinúria, hipertensão arterial e DRC, sendo recomendado o acompanhamento de longo prazo nos neonatos acometidos.<sup>(39)</sup>

### 3.5 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL E DESFECHOS TARDIOS

A taxa de filtração glomerular (TFG) é considerada o melhor índice de função renal e é definida como a depuração de uma substância presente no plasma, eliminada exclusivamente pelos rins e livremente pelos glomérulos. A técnica de determinação da TFG por método padrão ouro, como a depuração de inulina, é complexa, invasiva e de difícil execução na prática clínica, sendo substituída por sua estimativa a partir de equações matemáticas. A creatinina sérica (CrS) é um dos marcadores endógenos da função renal mais utilizado na prática clínica, devido ao seu baixo custo. Em pediatria, recomenda-se a utilização da equação de *Schwartz* 2009, com a dosagem de creatinina rastreável ao método de Espectrometria de Massa de Diluição Isotópica (IDMS) [eTFG= (altura (cm) \* 0,413) / creatinina (mg/dL)].<sup>(51, 52)</sup>

Ao longo do crescimento, os RNPMT poderão apresentar alterações como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença renal crônica, como consequência da interrupção da nefrogênese e da menor massa de néfrons. O monitoramento das sequelas deve ser realizado a intervalos regulares favorecendo o diagnóstico precoce e a intervenção sempre que necessário.<sup>(53, 54)</sup> Um estudo retrospectivo japonês descreveu 10,7% de redução da TFG (<90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) em 168 crianças assintomáticas (dos 2 aos 15 anos) com histórico de nascimento ≤35 semanas de IG.<sup>(55)</sup>

### 3.6 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é definida como alteração estrutural ou da função renal (TFG inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) com duração superior a 3 meses.<sup>(56)</sup>

Além da nefrogênese incompleta, existem outros fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de DRC, tais como a RCIU, a prematuridade, baixo peso ao nascer, a LRA e as malformações congênitas do trato urinário.<sup>(35, 56, 57)</sup>

A teoria de Barker, propõe que as condições vivenciadas nos primeiros 1000 dias, poderão influenciar no desenvolvimento de doenças crônicas no decorrer da vida.<sup>(19)</sup> Brenner aplicou a teoria de Barker para o desenvolvimento de DRC, propondo que a redução congênita ou adquirida no número de néfrons pré-dispõe a HAS,

proteinúria e DRC futura.<sup>(19, 58-60)</sup> O mecanismo seria desencadeado por hipertrofia renal compensatória que acontece nos néfrons restantes com hiperfiltração glomerular e elevação da pressão hidrostática capilar, ocasionando dano na barreira de filtração, com perda de néfrons e esclerose glomerular.<sup>(6)</sup>

### 3.6.1 Associação de Lesão Renal Aguda e Doença Renal Crônica

A LRA diagnosticada nos RNPMPT vem sendo descrita como um fator de risco independente para desfechos adversos. Um estudo de coorte realizado por Mammen *et al.*, descreve que 10,3% das crianças com histórico de LRA durante a internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, apresentou DRC entre 1 e 3 anos após o episódio de LRA.<sup>(61)</sup> Em outro estudo de coorte prospectiva avaliando RNPMPT MBP a ocorrência de disfunção renal aos 5 anos de idade foi 4,5 vezes superior no grupo com histórico de LRA comparados aos controles (65% vs 14%).<sup>(62)</sup>

Até o momento, não existem coortes suficientemente longas para demonstrar de forma definitiva a associação de LRA e DRC.<sup>(63)</sup> No estudo IRINEO<sup>(64)</sup>, a LRA neonatal não parece ter influenciado na função renal tardia de crianças com histórico de prematuridade. De forma similar, Maqsood *et al.*<sup>(49)</sup> sugerem que crianças com idade acima de 2 anos com histórico de extremo baixo peso no nascimento, possuem risco para DRC independente da LRA neonatal. Em contrapartida, Harer *et al.*<sup>(62)</sup> descreveram uma ocorrência de disfunção renal aos cinco anos de idade 4,5 vezes superior no grupo com histórico de LRA comparado aos controles (65% vs 14%) em um estudo de coorte prospectiva avaliando RNPMPT MBP. De forma semelhante, Ameta *et al.*<sup>(65)</sup> encontraram maior disfunção renal nos indivíduos expostos à LRA em relação aos controles (61% vs. 46%) em uma população de prematuros expostos a nefrotoxinas. Assim como Roy *et al.*<sup>(66)</sup> que observaram 43% de hiperfiltração glomerular no grupo que sofreu LRA neonatal, embora houvesse falha de vigilância nefrológica no seguimento ambulatorial desta população e subdiagnóstico de LRA na UTIN. Nefrologistas destacam a importância da vigilância da função renal para diagnosticar LRA precocemente, bem como de estudos prospectivos que avaliem sequelas a longo prazo, com seguimento até o início da idade adulta.<sup>(67)</sup>

### 3.6.2 Associação de Pequeno para Idade Gestacional e Doença Renal Crônica

O risco aumentado para DRC, hipertensão e hipercalcúria, quando avaliados na fase adulta, são mais perceptíveis nos RNPMPT que nasceram PIG devido a RCIU

secundária à insuficiência placentária.<sup>(4)</sup> Uma revisão sistemática de 2009 descreveu risco de 70% maior de desenvolver DRC tardiamente em indivíduos com baixo peso de nascimento.<sup>(68)</sup>

Uma coorte sueca de adultos com histórico de prematuridade, descreveu que a IG foi inversamente relacionada ao risco para DRC, tornando-se ainda maior nos RNPMT e PIG, e essa associação foi maior para a evolução de DRC da infância até a fase adulta.<sup>(30)</sup>

### 3.7 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

As primeiras gerações de prematuros atingiram a fase adulta, sendo possível evidenciar suas condições crônicas de saúde, tais como a HAS.<sup>(33)</sup> Estudos observacionais e metanálises recentes relatam maior ocorrência de HAS em adultos jovens com histórico de prematuridade, bem como uma média pressórica mais elevada nessa população.<sup>(1, 69, 70)</sup>

Uma metanálise publicada em 2016, revelou níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em média, respectivamente, 3,4mmHg (IC 95%: 2,2-4,6) e 2,1mmHg (IC 95%:1,3-3,0) mais elevados em adultos jovens com histórico de nascimento prematuro, em comparação aos nascidos a termo.<sup>(1, 71)</sup> Resultados semelhantes foram descritos por South et al., ao comparar adolescentes de 14 anos nascidos a termo com aqueles com histórico de prematuridade. O estudo revelou que os adolescentes nascidos prematuros apresentaram médias significativamente maiores de PAS e PAD.<sup>(72)</sup> Diferenças significativas também foram observadas durante a infância, conforme descrito por Schoenardie *et al.* Em seu estudo, avaliaram uma coorte de 198 crianças com histórico de prematuridade e MBP ao nascimento, relatando 53% de HAS aos 2 anos de idade e 57% aos 4 anos de idade.<sup>(73)</sup>

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de caso-controle.

### 4.2 CAMPO DE ESTUDO E POPULAÇÃO

O estudo foi realizado no ambulatório de seguimento de prematuros com muito baixo peso (< 1.500g) no nascimento, no Centro Clínico da Universidade de Caxias do Sul (CECLIN-UCS).

### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas crianças com histórico de prematuridade com muito baixo peso no nascimento, egressas das UTIN públicas do município de Caxias do Sul. Estes locais são referência para os 49 municípios da 5ª Coordenadoria de Saúde do Rio Grande do Sul. Essas crianças deveriam ter pelo menos uma verificação de pressão arterial e/ou creatinina sérica e/ou relação albuminúria/creatinúria.

Os participantes que apresentaram as seguintes alterações foram excluídos: malformações renais graves, cardiopatias complexas, erros inatos do metabolismo, alterações cromossômicas letais, e falta de avaliação de LRA na UTIN.

### 4.4 VARIÁVEIS

#### 4.4.1 Variável de desfecho e seleção de caso e controle

Os participantes (casos e controles) foram constituídos por RNPT com MBP no nascimento, nascidos durante o período de 2012 a 2022, com o histórico de internação na UTIN.

#### Casos

Os casos (DRC nos primeiros anos de vida) foram selecionados do banco de dados do CECLIN-UCS. O desfecho foi definido como a ocorrência de pelo menos um dos seguintes achados nos primeiros 10 anos de vida:

- A. Pressão arterial maior ou igual ao percentil 90 para idade, altura e sexo<sup>(4)</sup> e/ou
- B. TFG <90mL/min/1,73m<sup>2</sup>, estimada pela equação de *Schwartz*<sup>(74)</sup>, a partir da creatinina sérica (eTFG= [altura cm) \* 0,413] / creatinina (mg/dL); TFG >135 mL/min/1,73m<sup>2(75, 76)</sup> e/ou

C. Alteração da excreção de albumina urinária, utilizando a relação albuminúria/creatinúria maior ou igual a 30 mg/g

As avaliações da função renal são realizadas regularmente como parte do acompanhamento de rotina desses pacientes. As coletas de sangue e urina são agendadas em intervalos específicos: 12 meses e 24 meses de idade corrigida, 36 meses, 5 anos e 10 anos de idade. A CrS foi determinada pelo método de picrato alcalino, baseado na reação de Jaffé e rastreável ao método de espectrometria de massa de diluição isotópica (IDMS). A amostra de urina foi coletada da primeira ou da segunda micção matinal. A PA foi aferida três vezes no membro superior direito usando um dispositivo automático (Mindray uMEC10®) em intervalos de 2-5 minutos, com um manguito de tamanho adequado e com o paciente sentado. Foram calculadas as médias de PAS e PAD e, se a média estivesse  $\geq$  percentil 90, foi realizado o método auscultatório.

### Controles

Os controles foram selecionados do mesmo banco de dados que deu origem aos casos. Foram consideradas as crianças que não desenvolveram qualquer alteração mencionada acima nos primeiros anos de vida.

#### 4.4.2 Variáveis de exposição

### Lesão renal aguda

A LRA foi definida de acordo com a iniciativa KDIGO modificada para a população neonatal<sup>(42)</sup>, com base nos níveis de CrS ou débito urinário. Os critérios da CrS são os seguintes:

- Estágio 1: aumento da CrS  $\geq 0,3$  mg/dL em 48 horas ou aumento da CrS  $\geq 1,5$  a 1,9 vezes a CrS de referência (CrS prévia mais baixa) em 7 dias;
- Estágio 2: aumento da CrS  $\geq 2$  a 2,9 vezes a CrS;
- Estágio 3: Aumento da CrS  $\geq 3$  vezes a CrS 2 ou CrS de referência  $\geq 2,5$  mg/dL ou recebimento de diálise.

Para o débito urinário acima de 24 horas:

- Estágio 1:  $>0,5$  e  $\leq 1$  mL/kg/hora;
- Estágio 2:  $>0,3$  e  $\leq 0,5$  mL/kg/hora;
- Estágio 3:  $\leq 0,3$  mL/kg/hora.

### Restrição de Crescimento

A RCIU foi definida como peso ao nascer abaixo do percentil 10 de acordo com a IG. A RCEU foi definida como peso para IG abaixo do percentil 10 na alta hospitalar.<sup>(77)</sup>

### Outras variáveis maternas e neonatais

Os dados sobre gravidez, parto e evolução neonatal foram coletados do banco de dados do serviço de neonatologia e dos registros clínicos de acompanhamento.

A PE foi definida como a hipertensão arterial diagnosticada após 20 semanas de gestação. Representa uma falha na remodelação microvascular uterina, o qual ocasiona o aumento na resistência periférica, e, conseqüentemente, aumentando a pressão arterial materna de início recente após 20 semanas de gestação.<sup>(17)</sup>

O escore de mortalidade SNAPPE-II (do inglês, *Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II*), foi utilizado como indicador de gravidade do recém-nascido nas primeiras 12 horas de internação. O escore avalia alterações fisiológicas e fatores perinatais, dentre eles: pressão arterial média, temperatura axilar, débito urinário, pH sérico, relação pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), convulsões múltiplas, peso do nascimento, APGAR do 5º minuto e adequação para IG, pontuando entre 0 a 162. Quanto mais elevado for o escore, maior será o risco de mortalidade.<sup>(78-80)</sup>

Os participantes foram classificados de acordo com a etnia autorreferida categorizada de acordo com o sistema de classificação do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia Estatística), que inclui brancos, pretos, pardos, amarelos e indígenas.

## 4.5 TAMANHO DA AMOSTRA

O cálculo do tamanho amostral teve como base a coorte FANCY, que avaliou crianças menores de 1.500g observando ocorrência 4.5 vezes superior de disfunção renal aos 5 anos de idade no grupo que sofreu LRA na UTIN do que nos controles.<sup>(62)</sup> Assumindo que 20% dos indivíduos que não sofreram LRA apresentem disfunção renal tardia, o estudo requereria um tamanho amostral de 43 indivíduos em cada grupo (com e sem disfunção renal, totalizando 86 participantes), para alcançar um poder de 80% na detecção de uma diferença de 0,30 nas proporções entre os dois grupos, com um valor de p bicaudal de 0,05.

## 4.6 MÉTODO DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados compreendeu análise dos prontuários e a leitura do banco de dados on-line.

## 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 4.7.1 Análise Descritiva

As variáveis contínuas foram expressas como mediana e intervalo interquartil (IIQ). As variáveis foram comparadas com teste t de *Student* quando quantitativas com distribuição normal ou *Mann-Whitney U* quando ordinais ou com distribuição não Gaussiana. Teste do Qui-quadrado e exato de Fisher foram utilizados para determinar a associação entre as variáveis categóricas, e o teste de Mann-Whitney para comparar medianas e variáveis ordinais.

### 4.7.2 Medidas de associação

A regressão logística (univariada e multivariada) foi utilizada para calcular o risco de associação entre as variáveis preditoras hipotetizadas (LRA prévia e RCIU) e o desfecho combinado para DRC.

Foi utilizado um modelo de regressão linear mista para considerar a estrutura hierárquica dos dados, pois várias medidas foram coletadas para os mesmos indivíduos. Outras variáveis preditoras com valor de  $p < 0,2$  para a associação com DRC foram incluídas no modelo multivariado. Um modelo de regressão linear mista foi usado para modelar a pressão arterial sistólica com base na presença ou ausência de LRA, com um intercepto fixo em zero e um efeito aleatório para explicar as correlações entre medidas do mesmo paciente. A função lme do pacote nlme (software R) foi utilizada para ajustar o modelo, e a máxima verossimilhança restrita (REML) foi usada para estimar os parâmetros do modelo.

O valor de P inferior a 0,05 foi considerado significativo. A análise estatística foi conduzida utilizando o software R para Windows, versão 4.3.1.

#### 4.8 CONSIDERAÇÕES BIOÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul (CEP-UCS, CAAE: 65086822.9.0000.5341/2023) e tem anuência do Comitê de Pesquisa do CECLIN-UCS (protocolo nº 005/2022, anexo IV).

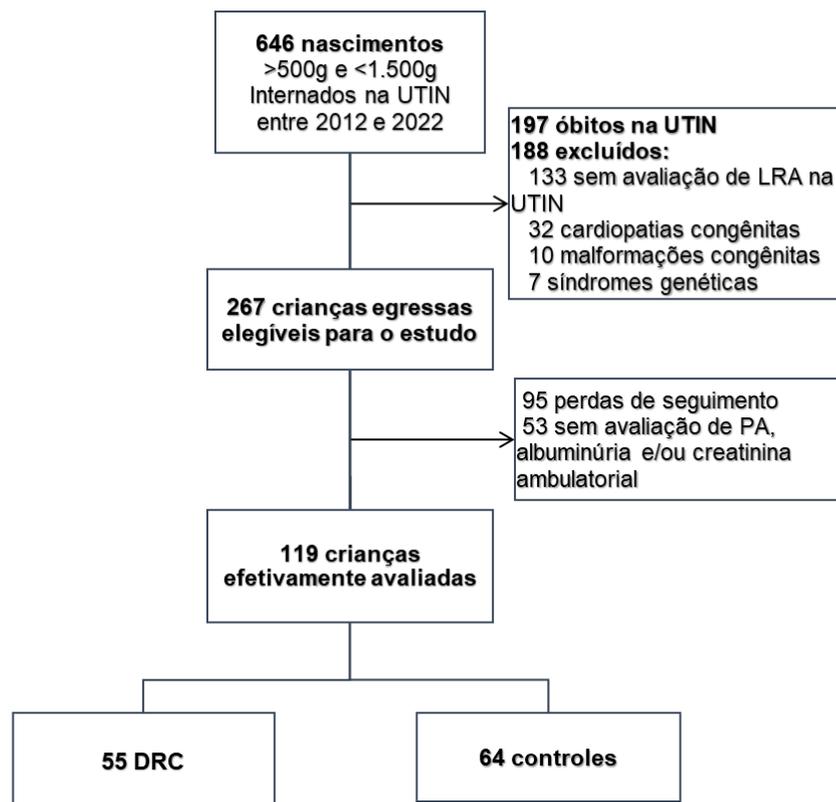
O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, anexo II) é o termo rotineiramente usado no ambulatório e não é específico do presente estudo, mas foi validado anteriormente pelo CEP-UCS (CAAE: 44608721.5.0000.5341).

## 5 RESULTADOS

### Características sociodemográficas

No período de 2012 a 2022, nasceram 646 crianças com peso entre >500g e <1.500g admitidas na UTIN, com 197 evoluindo para o óbito. Das 449 sobreviventes, 188 foram excluídas: 133 por não ter avaliação de LRA na UTIN, 32 por cardiopatias congênitas, 7 apresentavam síndromes genéticas, 10 com malformações congênitas renais e 7 por síndromes genéticas. Das 267 egressas elegíveis para o estudo, 95 tiveram perda de seguimento e 53 tinham dados de avaliação ambulatorial incompletos, sendo efetivamente avaliadas 119 crianças (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos participantes.



**Fonte:** Fluxograma elaborado pela autora (2024).

### Características neonatais

A tabela 2 apresenta as características neonatais das crianças. A mediana da IG foi de 30 semanas. Os dois grupos foram comparáveis, exceto IG, escore Z de peso ao nascer e RCEU. A IG foi menor no grupo controle (29 vs 30 semanas;  $p=0,02$ );

o escore Z de peso ao nascer foi menor no grupo DRC (-1,06 vs -0,89,  $p=0,03$ ); e a frequência de RCEU foi maior no grupo DRC (72% vs 51%,  $p=0,05$ ). Não foram observadas diferenças na distribuição das comorbidades durante a internação entre os grupos. A ocorrência de LRA foi de 13% no grupo DRC e 14% no grupo controle. Não houve diferenças significativas nas características maternas entre os grupos.

**Tabela 2** - Características neonatais dos grupos DRC e controle.

	DRC (55)	Controle (64)	Valor P
<b>Fatores perinatais</b>			
Idade materna, anos [IIQ]	29 [23 - 33]	29 [23 - 35]	0,83
Diabetes materna ( <i>missing</i> = 3)	7 (12,7%)	7 (10,9%)	0,98
Pré-eclâmpsia materna	36 (65%)	31 (48%)	0,09
Gemelaridade	6 (9,4%)	3 (5,4%)	0,64
<b>Fatores neonatais</b>			
Sexo masculino, n (%)	27 (49%)	34 (53%)	0,79
Idade gestacional [sem; IIQ]	30 [29; 32]	29 [28; 31]	0,02
<28sem	7 (13%)	16 (25%)	0,14
Peso [gramas; IIQ]	1.195 [982; 1.335]	1.142 [896; 1.276]	0,25
<1000g	15 (27%)	22 (34%)	0,52
Pequeno para Idade Gestacional	24 (47%)	15 (30%)	0,11
Escore Z de Peso ao Nascer [IIQ]	-1.06 [-1.76; -0.29]	-0.89 [-1.34; 0.19]	0,03
SNAPPE-II [IIQ]	11 [0 - 30]	13 [0 - 31]	0,91
Síndrome do desconforto respiratório	25 (45%)	41 (64%)	0,06
Displasia broncopulmonar	25 (45%)	27 (47%)	0,98
Lesão Renal Aguda	7 (13%)	9 (14%)	1
Aminoglicosídeos	48 (87%)	48 (84%)	0,84
Tempo ventilação mecânica [dias, IIQ]	0 [0 - 15]	2 [0 - 14,5]	0,15
Tempo de internação [dias, IIQ]	46 [39 - 73,5]	47 [39,5 - 67]	0,83
Restrição de crescimento extrauterino	36 (72%)	25 (51%)	0,05

Os resultados são apresentados como mediana e intervalo interquartil [IIQ]; sem: semanas; DRC: Doença Renal Crônica; SNAPPE-II: preditor de mortalidade nas primeiras 12h de internação.

### Padrões de pressão arterial e disfunção renal

Um total de 55 crianças preencheu os critérios para DRC composta, enquanto o grupo controle foi composto por 64 crianças. A Tabela 2 resume os resultados das avaliações da pressão arterial e da função renal nos grupos DRC e controle. A idade mediana na avaliação foi de 32 meses, com avaliações ocorrendo mais cedo no grupo DRC (23 vs 44 meses). A TFGe mediana foi de 87 mL/min/1,73m<sup>2</sup> no grupo DRC, em comparação com 110 mL/min/1,73m<sup>2</sup> no grupo controle. A pressão arterial elevada

estava presente em 67% das crianças do grupo DRC. A hiperfiltração foi observada em 15% (2 de 13) dos pacientes com DRC e 9% (2 de 22) no grupo controle, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa ( $p=0,98$ ). *Missing* são as informações não localizadas e/ou não realizadas pelos participantes.

**Tabela 3** - Características das crianças após alta hospitalar dos grupos DRC e controle.

	<b>DRC (55)</b>	<b>Controle (64)</b>	<b>Valor P</b>
<b>Idade mediana na avaliação</b> [meses, IIQ]	23 [20 - 32]	44 [29 - 69]	<0,01
<b>Etnia autorreferida, n (%)</b>			
Branco	36 (65%)	37 (58%)	0,51
Pardo ou Preto	15 (27,5%)	24 (38%)	0,32
Outros	4 (7,5%)	3 (4%)	0,84
<b>Exames laboratoriais, n [IIQ]</b>			
Creatinina sérica ( <i>missing</i> = 84)	0,39 [0,30 - 0,48]	0,40 [0,30 - 0,44]	0,69
Microalbuminúria mcg/mg creatinina ( <i>missing</i> = 92)	24,4 [8,8 - 53,9]	9,7 [6,6 - 11,8]	0,10
Albuminúria >30 mg/g creatinina	3 de 6 (50%)	0 de 21	<0,01
TFG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	87 [75,5 - 120,8]	109,8 [102 - 121,8]	0,17
TFG <90 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	5	0	<0,01
TFG >135 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	2 de 13 (15%)	2 de 22 (9%)	0,98
<b>Pressão arterial</b> ( <i>missing</i> = 23)			
Pressão arterial sistólica mediana [IIQ]	101 [94 - 105]	95 [90 - 100]	<0,01
Pressão arterial diastólica mediana [IIQ]	63 [60 - 71]	58 [54 - 61]	<0,01
Pressão arterial elevada ( $\geq$ P90 e < P95)	17 de 52 (33%)	0 de 38	<0,01
Hipertensão arterial ( $\geq$ P95)	35 de 52 (67%)	0 de 38	<0,01

Os resultados são apresentados como mediana e intervalo interquartil [IIQ]; P90 e P95: percentil 90 ou 95 para idade, altura e sexo; *missing*: dado faltante; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

### Preditores de doença renal crônica

As variáveis incluídas no modelo final de regressão foram LRA, síndrome do desconforto respiratório (SDR), RCEU, idade na avaliação e PE. Embora a LRA não tenha mostrado associação significativa com a DRC, ela foi mantida no modelo devido à sua relevância como preditor de interesse. Na análise univariada (Tabela 4), a DRC foi associada a SDR, RCEU, idade na avaliação e exposição a PE. Inicialmente, a probabilidade de ser mais jovem no grupo DRC aumentou 5% para cada mês mais próximo da data da avaliação. Além disso, a probabilidade de SDR pareceu ser reduzida em 54% no grupo DRC, enquanto a probabilidade de exposição a RCEU e

pré-eclâmpsia pareceu aumentar em 146% e 207%, respectivamente. No entanto, essas associações não foram confirmadas após o ajuste do modelo. A pré-eclâmpsia emergiu como uma variável independente associada à DRC composta, aumentando o risco de DRC em 1,05 vezes na população estudada.

**Tabela 4** - Efeitos das Características Neonatais na Probabilidade de Doença Renal Crônica: Análise de Modelos de Regressão Uni e Multivariado.

	OR (IC 95%)	Valor p	ORa (IC 95%)	Valor p
<b>Lesão renal aguda</b> (vs não-LRA)	0,89 (0,30 - 2,58)	0,83	1,03 (0,58 - 3,01)	0,51
<b>Síndrome do desconforto respiratório</b> (vs não SDR)	0,46 (0,22 - 0,97)	0,04	0,81 (0,54 - 1,22)	0,32
<b>Restrição de crescimento extrauterino</b> (RCEU vs eutróficos)	2,46 (1,08 - 5,78)	0,03	1,16 (0,67 - 2,04)	0,55
<b>Pré-eclâmpsia</b> (PE vs sem PE)	3,07 (1,24 - 7,89)	0,01	1,05 (1,01 - 1,66)	0,04
<b>Idade na avaliação, meses</b>	0,95 (0,91 - 0,99)	0,05	0,96 (0,92 - 1,00)	0,06

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; LRA: lesão renal aguda; PE: pré-eclâmpsia; RCEU: restrição de crescimento extrauterino; SDR: síndrome do desconforto respiratório; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustado.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou 119 crianças com histórico de MBP, comparando 55 crianças que desenvolveram DRC a 64 controles. Os resultados indicaram que o grupo DRC: 1) apresentou um menor escore Z de peso ao nascimento; 2) teve uma maior exposição a RCEU e 3) pré-eclâmpsia materna como um preditor independente de DRC.

O menor escore Z de peso no nascimento foi observado no grupo DRC, em comparação com os controles, conforme já foi relatado na literatura. Hingorani *et al.*<sup>(81)</sup> encontraram resultados semelhantes, mostrando que um escore Z de menor peso ao nascimento foi associado à redução da TFG estimada. Além disso, Uemura *et al.* identificaram RCIU e disfunção renal neonatal (creatinina  $\geq 1,5$  mg/dL) como fatores de risco significativos para DRC em crianças com 3 anos ou mais. Suas descobertas também relataram que a RCIU teve um impacto maior na deterioração da função renal infantil do que a própria prematuridade.<sup>(82)</sup>

A maior ocorrência de RCEU no grupo DRC é consistente com os achados de Bacchetta *et al.*<sup>(83)</sup>, que descreveram menor TFG em crianças com história de RCIU e RCEU em um seguimento médio de 7 anos. Em seu estudo, a menor ingestão de proteínas e calorias nos primeiros 7 dias de vida no grupo RCEU, foi associada a um número reduzido de néfrons. No entanto, não foi possível avaliar essa associação em nosso estudo, devido à falta de dados nutricionais na população.

Em nossa população, a PE materna destacou-se como um preditor independente de DRC, na primeira década de vida, contribuindo para uma probabilidade de 5% maior de ocorrência. Essas descobertas se alinham com pesquisas anteriores. Crump *et al.*<sup>(30)</sup> descreveram um risco 1,2 vezes maior de DRC associada à PE materna, enquanto Huang *et al.*<sup>(84)</sup> encontraram um risco 22% maior de doença cardiovascular em filhos de mães com distúrbios hipertensivos. Uma possível explicação é que a PE leva à disfunção do fluxo placentário e à circulação uterina de alta resistência, desencadeando adaptações fetais compensatórias que, embora inicialmente protetoras, podem predispor a prole a complicações cardiovasculares mais tarde na vida.<sup>(85)</sup> Em nossa população, a PA teve o maior peso entre as variáveis que contribuíram para o desfecho composto da DRC, sugerindo que ela desempenha um papel mais proeminente nos efeitos da pré-eclâmpsia materna do que a TFG ou a albuminúria. Isso levanta a possibilidade de que a associação entre

PE materna e DRC possa ser impulsionada principalmente por alterações na PA, em vez de alterações na TFG ou albuminúria, potencialmente levando a interpretações errôneas. Mais estudos são necessários para esclarecer essa relação. Notavelmente, a alta prevalência de PE em nossa população provavelmente reflete nosso papel como centro de referência para gestações de alto risco, atendendo 49 municípios com aproximadamente 1 milhão de habitantes.

A hipótese de associação entre LRA e DRC não se confirmou na análise multivariada em concordância com os achados de Hingorani *et al.*<sup>(81)</sup>, que sugerem que a LRA pode não estar relacionada à disfunção renal aos 2 anos de idade. Da mesma forma, Bruel *et al.*<sup>(64)</sup> descobriram que a LRA neonatal não influenciou na função renal em crianças com idade média de 6,6 anos, tampouco no estudo de Maqsood *et al.*<sup>(49)</sup> Em contraste, Harer *et al.*<sup>(62)</sup> relataram um risco de 4,5 vezes maior de disfunção renal aos 5 anos em prematuros de MBP com história de LRA, em comparação com controles. Além disso, Benisty *et al.*<sup>(86)</sup> encontraram associação entre pressão arterial elevada e história de LRA aos 6 anos de idade em egressos de UTI Pediátrica, enquanto Akkoc *et al.*<sup>(87)</sup> observaram que 48% das crianças com história de LRA neonatal apresentavam anormalidades na PA. Uma possível explicação para os achados contraditórios pode ser os métodos usados para diagnosticar LRA. Harer *et al.*<sup>(62)</sup>, Benisty *et al.*<sup>(86)</sup>, Hingorani *et al.*<sup>(81)</sup>, Akkoc *et al.*<sup>(87)</sup> e o presente estudo, utilizaram os critérios do KDIGO, enquanto Bruel *et al.*<sup>(64)</sup> e Maqsood *et al.*<sup>(49)</sup>, basearam-se apenas nos níveis séricos de creatinina. Recentemente, Roy *et al.*<sup>(66)</sup> destacaram que a LRA é frequentemente subdiagnosticada em UTIN, principalmente quando baseada apenas na creatinina sérica, resultando em acompanhamento inadequado para avaliar sequelas renais nessa população de alto risco. Em nossa coorte de DRC, a maior prevalência de PE, RCEU e PIG, juntamente com uma menor ocorrência de DRC, indica uma população menos imatura. Esse perfil demográfico pode ter mascarado a LRA como um fator independente associado à DRC, pois a maior prematuridade está fortemente correlacionada com o aumento da incidência de LRA.<sup>(8, 88)</sup> Além disso, outros fatores podem ter exercido um efeito de confusão nos modelos, potencialmente ofuscando a relação entre LRA e DRC em análises multivariadas e dominando as associações observadas.

Este estudo fornece informações valiosas sobre os resultados renais de longo prazo em uma população neonatal de alto risco, oferecendo dados epidemiológicos

importantes sobre a progressão da DRC e possíveis fatores preditivos. Também enfatiza a necessidade de maior vigilância e acompanhamento por pediatras e neonatologistas para melhorar o diagnóstico precoce e os resultados de saúde a longo prazo. No entanto, o estudo apresenta algumas limitações. Como um estudo de centro único, a generalização dos achados pode ser limitada. Além disso, a perda de seguimento do paciente após a alta da UTIN representa um desafio reconhecido que pode influenciar a precisão dos resultados observados. Devido a PA elevada no desfecho composto, esses achados precisam ser interpretados com cautela, pois a influência de outras variáveis pode ter sido subestimada. Essas limitações destacam a necessidade de estudos multicêntricos e melhores estratégias de acompanhamento para melhor compreender e gerenciar os impactos de longo prazo do MBPN na saúde renal.

Em conclusão, este estudo constatou que crianças com história de muito baixo peso no nascimento que desenvolveram DRC no início da vida, tiveram uma maior probabilidade de exposição à PE materna. Esses achados ressaltam a importância crítica do acompanhamento de longo prazo em ambulatórios para detectar possíveis patologias, como a DRC, no início da vida nessa população de alto risco.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O presente estudo encontrou como preditores de DRC, o menor escore Z de peso no nascimento, a restrição de crescimento extrauterino e o histórico materno de pré-eclâmpsia. Esses resultados enfatizam a importância de manter o vínculo dos prematuros com MBP em ambulatório de seguimento para prevenir e identificar precocemente possíveis patologias, como a DRC, no decorrer da vida.

Sugere-se futuros estudos de coorte, com a possibilidade de ampliar o seguimento, e dessa maneira, aumentar a probabilidade de confirmação da presença dos preditores de DRC ao longo do crescimento e desenvolvimento dessa população altamente vulnerável.

Fontes de financiamento vinculadas a instituições de fomento poderão viabilizar melhores biomarcadores para avaliar a função renal, aperfeiçoando a acurácia dos resultados.

A educação em saúde sobre o monitoramento do desenvolvimento renal e sobre a prevenção de doenças crônicas futuras, tanto para as equipes multiprofissionais quanto para as famílias dessas crianças, poderão auxiliar na detecção precoce de possíveis alterações na função renal, melhorando o prognóstico futuro.

Protocolos de avaliação da função renal poderão também ser criados em serviços de saúde que atendem a população de prematuros com MBP, com o objetivo de prevenir disfunções renais futuras.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chehade H, Simeoni U, Guignard J-P, Boubred F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(4):219-26.
2. Barker DJP. Developmental origins of chronic disease. *Public Health.* 2012;126(3):185-9.
3. Quase 30 milhões de recém-nascidos prematuros e doentes necessitam de tratamento para sobreviver todos os anos [Internet]. 2018. Available from: <https://www.paho.org/pt/noticias/13-12-2018-quase-30-milhoes-recem-nascidos-prematuros-e-doentes-necessitam-tratamento-para>.
4. Grillo MA, Mariani G, Ferraris JR. Prematurity and Low Birth Weight in Neonates as a Risk Factor for Obesity, Hypertension, and Chronic Kidney Disease in Pediatric and Adult Age. *Frontiers in medicine.* 2022;8.
5. Akalay S, Rayyan M, Fidlers T, van den Heuvel L, Levtchenko E, Arcolino FO. Impact of preterm birth on kidney health and development. *Front Med.* 2024;11:1363097.
6. Carmody JB, Charlton JR. Short-Term Gestation, Long-Term Risk: Prematurity and Chronic Kidney Disease. *Pediatrics.* 2013;131(6):1168-79.
7. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, Fuloria M, Gien J, et al. Late onset neonatal acute kidney injury: results from the AWAKEN Study. *Pediatr Res.* 2019;85(3):339-48.
8. Daga A, Dapaah-Siakwan F, Rajbhandari S, Arevalo C, Salvador A. Diagnosis and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(3):258-63.
9. Vollsaeter M, Halvorsen T, Markestad T, Øymar K, Ueland PM, Meyer K, et al. Renal function and blood pressure in 11 year old children born extremely preterm or small for gestational age. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205558.
10. Wickland J, Brown LS, Blanco V, Heyne R, Turer C, Rosenfeld CR. Persistent high blood pressure and renal dysfunction in preterm infants during childhood. *Pediatr Res.* 2023;93(1):217-25.
11. Group KDIGOKCW. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314.
12. Starr MC, Harer MW, Steflink HJ, Gorga S, Ambalavanan N, Beck TM, et al. Kidney Health Monitoring in Neonatal Intensive Care Unit Graduates: A Modified Delphi Consensus Statement. *JAMA Netw Open.* 2024;7(9):e2435043.
13. World Health O. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva2012. p. 1-128.
14. Ministério da S. Manual AIDPI neonatal. Manual AIDPI neonatal. 5 ed. Brasília2014. p. 1-228.
15. Vanhaesebrouck S, Zecic A, Goossens L, Keymeulen A, Garabedian L, Meulemeester JD, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants: a 20-year singlecenter experience. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2023;36(2).
16. World Health O. Born too soon: decade of action on preterm birth. Geneva2023. p. 1-122.
17. D'Errico JN, Stapleton PA. Developmental onset of cardiovascular disease— Could the proof be in the placenta? *Microcirculation.* 2019;26(8):e12526.
18. Li X, Zhang M, Pan X, Xu Z, Sun M. "Three Hits" Hypothesis for Developmental Origins of Health and Diseases in View of Cardiovascular Abnormalities. *Birth Defects Res.* 2017;109(10):744-57.

19. Voller SMB. Follow-Up Care for High-Risk Preterm Infants. *Pediatric Annals*. 2018;47(4):e142-e6.
20. Victora JD, Silveira MF, Tonial CT, Victora CG, Barros FC, Horta BL, et al. Prevalence, mortality and risk factors associated with very low birth weight preterm infants: an analysis of 33 years. *Jornal de Pediatria*. 2018.
21. Stritzke A, Thomas S, Amin H, Fusch C, Lodha A. Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr*. 2017;4(1):2-.
22. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68-73.
23. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):74-9.
24. Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunczler P, et al. Latin American Consensus: Children Born Small for Gestational Age. *BMC Pediatrics*. 2011;11.
25. Alda MG, Holberton J, MacDonald TM, Charlton JK. Small for gestational age at preterm birth identifies adverse neonatal outcomes more reliably than antenatal suspicion of fetal growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2023;36(2).
26. Sutherland MR, Black MJ. The impact of intrauterine growth restriction and prematurity on nephron endowment. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:218–28.
27. Lu D, Yu Y, Ludvigsson JF, Oberg AS, Sørensen HT, László KD, et al. Birth Weight, Gestational Age, and Risk of Cardiovascular Disease in Early Adulthood: Influence of Familial Factors. *American Journal of Epidemiology*. 2023;192(6):866-77.
28. Nüsken E, Appel S, Saschin L, Kuiper-Makris C, Oberholz L, Schömig C, et al. Intrauterine Growth Restriction: Need to Improve Diagnostic Accuracy and Evidence for a Key Role of Oxidative Stress in Neonatal and Long-Term Sequelae. *Cells*. 2024;13(6):501.
29. Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocr Rev*. 2023;44(3):539–65.
30. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: National cohort study. *BMJ*. 2019;365:l1346-l.
31. Ordóñez-Días MD, Pérez-Navero JL, Flores-Rojas K, Olza-Meneses J, Muñoz-Villanueva MC, Aguilera-García CM, et al. Prematurity With Extrauterine Growth Restriction Increases the Risk of Higher Levels of Glucose, Low-Grade of Inflammation and Hypertension in Prepubertal Children. *Front Pediatr*. 2020;8(180).
32. Kakatsaki I, Papanikolaou S, Roumeliotaki T, Anagnostatou NH, Lygerou I, Hatzidaki E. The Prevalence of Small for Gestational Age and Extrauterine Growth Restriction among Extremely and Very Preterm Neonates, Using Different Growth Curves, and Its Association with Clinical and Nutritional Factors. *Nutrients*. 2023;15(15):3290.
33. Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, Dill L, Jacobs J, Kent AL, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates: Design of a Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr*. 2016;4:68-.
34. Askenazi D, Patil NR, Ambalavanan N, Balena-Borneman J, Lozano DJ, Ramani M, et al. Acute kidney injury is associated with bronchopulmonary dysplasia/mortality in premature infants. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(9):1511-8.

35. Starr MC, Hingorani SR. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. *Current opinion in pediatrics*. 2018;30(2):228-35.
36. 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 Nephrology*. 2016;17.
37. Sutherland M, Ryan D, Black MJ, Kent AL. Long-Term Renal Consequences of Preterm Birth. *Clin Perinatol*. 2014;41(3):561-73.
38. Zaffanello M, Brugnara M, Bruno C, Franchi B, Talamini G, Guidi G, et al. Renal function and volume of infants born with a very low birth-weight: a preliminary cross-sectional study. *Acta Paediatrica*. 2010;99(8):1192-8.
39. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):554-61.
40. Tamez RN. Distúrbios Hidreletrolíticos e Metabólicos. In: Guanabara K, editor. *Enfermagem na UTI neonatal: assistência ao recém-nascido de alto risco*. 6 ed. Rio de Janeiro 2017. p. 241-53.
41. Gullo ABM, Oliveira APdS, Silva AdG, Santos DRd, Alves EAV, Cassi HV, et al. Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica no Sistema Único de Saúde. 2014. In: Ministério Da Saúde [Internet]. [1-37]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_clinicas\\_cuidado\\_paciente\\_renal.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf).
42. Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, Dill L, Jacobs J, Kent AL, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates: Design of a Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr*. 2016;4:68.
43. Pasini LF, Kuchart LdL, Bilibio SA, Santa Catarina RF, Araújo BFd, Selistre LdS, et al. Assessing the prognostic impact of KDIGO criteria on acute kidney injury in very low birth weight infants: a critical insight. *Child Kidney Dis*. 2024;28(3):116-23.
44. Srinivasan N, Schwartz A, John E, Price R, Amin S. Acute Kidney Injury Impairs Postnatal Renal Adaptation and Increases Morbidity and Mortality in Very Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2018;35(1):39-47.
45. Lazarovits G, Ofek Shlomain N, Kheir R, Bdolah Abram T, Eventov Friedman S, Volovelsky O. Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants: A Major Morbidity and Mortality Risk Factor. *Children*. 2023;10(2).
46. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(3):184-94.
47. Stojanović V, Barišić N, Radovanović T, Bjelica M, Milanović B, Doronjski A. Acute kidney injury in premature newborns—definition, etiology, and outcome. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(10):1963-70.
48. Lee C-C, Chan O-W, Lai M-Y, Hsu K-H, Wu T-W, Lim W-H, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187764-e.
49. Maqsood S, Fung N, Chowdhary V, Raina R, Mhanna MJ. Outcome of extremely low birth weight infants with a history of neonatal acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(6):1035-43.
50. Moraes LHA, Krebs VLJ, Koch VHK, Magalhães NAM, de Carvalho WB. Risk factors of acute kidney injury in very low birth weight infants in a tertiary neonatal intensive care unit. *Jornal de Pediatria*. 2023;99(3):235-40.

51. de Souza Rugolo LMS, Bentlin MR, Lyra JC. Monitorização do desenvolvimento do recém-nascido pré-termo. *PRORN*2017. p. 105-51.
52. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, Troost JP, Ehrmann BJ, Lombel RM, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):1481-8.
53. Cavagnaro Sm F. El riñón del niño prematuro: riesgos a largo plazo. *Revista Chilena de Pediatría.* 2020;91(3):324-.
54. 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 (London, England).* 2017;390(10092):424-8.
55. Horie A, Abe Y, Koike D, Hirade T, Nariai A, Ito T, et al. Long-term renal follow up of preterm neonates born before 35 weeks of gestation. *Pediatrics International.* 2019;61(12):1244–9.
56. 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. *Pediatric Research.* 2016;79(3):502-8.
57. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens.* 1988;1(4 Pt 1):353-47.
58. Ministério da S. Acompanhamento após a alta hospitalar. In: Saúde Md, editor. *Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde.* 2 ed. Brasília2014. p. 131-51.
59. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005(97):S68-77.
60. Barker DJ, Martyn CN. The fetal origins of adult hypertension. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1997;26:65-72.
61. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, et al. Long-term Risk of CKD in Children Surviving Episodes of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):523-30.
62. Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR. Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(6):1067-76.
63. Selewski DT, Hyatt DM, Bennett KM, Charlton JR. Is acute kidney injury a harbinger for chronic kidney disease? *Current opinion in pediatrics.* 2018;30(2):236-40.
64. Bruel A, Rozé J-C, Quere M-P, Flamant C, Boivin M, Roussey-Kesler G, et al. Renal outcome in children born pretermwith neonatal acute renal failure: IRENEO—a prospective controlled study. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:2365–73.
65. Ameta P, Stoops C, Askenazi DJ. Risk of chronic kidney disease in children who developed acute kidney injury secondary to nephrotoxic medication exposure in infancy. *Renal Failure.* 2023;45(1).
66. Roy J-P, Goldstein SL, Schuh MP. Under-Recognition of Neonatal Acute Kidney Injury and Lack of Follow-Up. *Am J Perinatol.* 2020;39(05):526-31.
67. Vincent K, Murphy HJ, Ross JR, Twombly KE, Harris-Haman PA, Zukowsky K. Acute Kidney Injury Guidelines Are Associated with Improved Recognition and Follow-up for Neonatal Patients. *Adv Neonatal Care.* 2019;20(4):269-75.
68. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(2):248-61.

69. Sutherland MR, Bertagnolli M, Lukaszewski M-A, Huyard F, Zydorczyk C, Luu TM, et al. Preterm Birth and Hypertension Risk. *Hypertension*. 2014;63(1):12-8.
70. Keijzer-Veen MG, Finken MJJ, Nauta J, Dekker FW, Hille ETM, Frölich M, et al. Is Blood Pressure Increased 19 Years After Intrauterine Growth Restriction and Preterm Birth? A Prospective Follow-up Study in the Netherlands. *Pediatrics*. 2005;116(3):725-31.
71. Hovi P, Vohr B, Ment LR, Doyle LW, McGarvey L, Morrison KM, et al. Blood Pressure in Young Adults Born at Very Low Birth Weight: Adults Born Preterm International Collaboration. *Hypertension*. 2016;68(4):880-7.
72. South AM, Nixon PA, Chappell MC, Diz DI, Russell GB, Jensen ET, et al. Renal function and blood pressure are altered in adolescents born preterm. *Pediatric Nephrology*. 2019;34(1):137-44.
73. Schoenardie BO, Guimarães VB, Procianoy RS, Silveira RC. Systemic Arterial Hypertension in Childhood: A Challenge Related to the Increasing Survival of Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2019;36(10):1072-8.
74. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(11):1832-43.
75. Pottel H, Adebayo OC, Nkoy AB, Delanaye P. Glomerular hyperfiltration: part 1 - defining the threshold - is the sky the limit? *Pediatr Nephrol*. 2023;38(8):2523-7.
76. Adebayo OC, Nkoy AB, van den Heuvel LP, Labarque V, Levtchenko E, Delanaye P, et al. Glomerular hyperfiltration: part 2-clinical significance in children. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(8):2529-47.
77. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. 2010;125(2):e214-24.
78. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138(1):92-100.
79. Fontenele MMFT, Serafim ARdMR, Pereira DG, Barreto GAN, Silva AC, Silva AVSe, et al. The importance of SNAPPE II as a predictor of death in neonatal unit. *Rev enferm UFPE on line*. 2018;12(4):1009-16.
80. Harsha SS, Archana BR. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in Predicting Mortality and Morbidity in NICU. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(10):SC10-SC2.
81. Hingorani S, Schmicker R, Ahmad KA, Frantz ID, Mayock DE, Gamma EFL, et al. Prevalence and Risk Factors for Kidney Disease and Elevated BP in 2-Year-Old Children Born Extremely Premature. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2022;17(8):1129-38.
82. Uemura O, Ishikura K, Kaneko T, Hirano D, Hamasaki Y, Ogura M, et al. Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese children with very low birth weight. *Pediatr Nephrol*. 2021;36:953–60.
83. Bacchetta J, Harambat J, Dubourg L, Guy B, Liutkus A, Canterino I, et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney Int*. 2009;76(4):445-52.
84. Huang X-R, Shen W, Wu F, Mao J, Liu L, Chang Y-M, et al. Real-world evidence regarding the growth of very premature infants with small for gestational age after birth: a multicenter survey in China. *BMC Pediatrics*. 2023;23(437).
85. Frost AL, Suriano K, Aye CYL, Leeson P, Lewandowski AJ. The Immediate and Long-Term Impact of Preeclampsia on Offspring Vascular and Cardiac Physiology in the Preterm Infant. *Front Pediatr*. 2021;9:625726.

86. Benisty K, Morgan C, Hessey E, Huynh L, Joffe AR, Garros D, et al. Kidney and blood pressure abnormalities 6 years after acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *2020*;88(2):271-8.
87. Akkoc G, Duzova A, Korkmaz A, Oguz B, Yigit S, Yurdakok M. Long-term follow-up of patients after acute kidney injury in the neonatal period: abnormal ambulatory blood pressure findings. *BMC Nephrol.* 2022;3(1):116.
88. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, Wazir S, Rohatgi S, Soranno DE, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1(3):184-94.

**ANEXOS**

## ANEXO I - ARTIGO ACEITO NA REVISTA JORNAL DE PEDIATRIA

**Date:** Jan 02, 2025  
**To:** "Laís Fagundes Pasini" Ifpasini@ucs.br  
**From:** "Jornal de Pediatria" jped2@sbp.com.br  
**Subject:** Decision on submission to Jornal de Pediatria - JPEDIATRIA-D-24-00482R1  
 **Attachment(s):** [Title Page.docx](#)

Ref.: Ms. No. JPEDIATRIA-D-24-00482R1

**Case-Control Study on Long-Term Kidney Outcomes in Very Low Birth Weight Infants: Impact of Growth Restriction and Maternal Preeclampsia**

Jornal de Pediatria

Prezada Dra. Laís Fagundes Pasini,

Informamos com satisfação que seu artigo foi aceito para publicação e está programado para a revista Nº 4 - vol 101 - 2025, do Jornal de Pediatria. Essa programação ainda pode ser alterada de acordo com a necessidade da Editora, entretanto, o artigo será publicado "no prelo" bem antes desta data. Seguem abaixo algumas informações finais:

- Este é um bom momento para que os autores revisem as informações constantes na página de rosto, para evitar erros. Se houver modificações, enviar junto com o comprovante de pagamento.

-O artigo ainda passará por diversas revisões de formato, linguagem e tradução. Talvez ainda seja necessário pedir algumas informações aos autores, por isso pedimos manter seu e-mail atualizado, também para o envio das provas em PDF, posteriormente.

Agradecemos a submissão de seu artigo ao Jornal de Pediatria.

Atenciosamente,

Maria de Fátima Machado  
Assessora Editorial

Renato S. Procianoy, PhD, MD  
Editor-chefe  
Jornal de Pediatria  
[jped@sbp.com.br](mailto:jped@sbp.com.br)  
(51) 3108.3328

## ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**PESQUISA:** Prevalência de Alterações Metabólicas, de Crescimento e de Desenvolvimento em Prematuros de Muito Baixo Peso Acompanhados no Ambulatório de Seguimento de Prematuros do Centro Clínico da Universidade de Caxias do Sul (CeClin-UCS).

### JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar de um estudo científico a ser realizado no Ambulatório de Bebês de Risco, junto ao Centro Clínico da Universidade de Caxias do Sul (CeClin-UCS). A chegada de um recém-nascido prematuro pode trazer preocupação para os pais em relação à sua boa saúde. Nos bebês prematuros os órgãos são imaturos e por isso podem sofrer maiores agressões fora do útero do que os bebês que nascem no tempo correto. Durante a internação na UTI neonatal o seu bebê necessitou uma série de procedimentos e medicamentos para manter-se bem, como oxigênio, aparelho para respirar, antibióticos e uma série de outras medicações próprias para o tratamento da prematuridade. Muitos tratamentos são necessários para que o bebê consiga manter-se fora do útero, mas podem agredir esses órgãos imaturos e comprometer o seu desenvolvimento. Isso pode ter repercussão na adolescência e vida adulta, como o desenvolvimento de pressão alta, doença renal, diabetes, obesidade e também podem afetar o crescimento e desenvolvimento da criança. O risco de que isso ocorra é maior quanto mais prematuro for o bebê, por isso o interesse em estudar apenas os que nasceram menores de 1500g, também chamados de prematuros de muito baixo peso. O principal objetivo deste ambulatório de prematuros é detectar precocemente alterações durante o crescimento de seu filho. Conhecer previamente a existência de possíveis fatores de risco ou alterações, permitirá que nossa equipe oriente os cuidados de prevenção e/ ou encaminhamentos para profissionais que possam contribuir para amenizar os riscos de complicações futuras. Você poderá fazer perguntas a qualquer momento, e se decidir participar do estudo, será solicitado(a) que assine esse formulário de consentimento, que também será assinado e rubricado em todas as páginas pelo pesquisador e por você. Uma via desse documento lhe será entregue.

**O QUE VOCÊ PRECISARÁ FAZER NESTE ESTUDO?** Se decidir participar desse estudo, um pesquisador registrará os dados de consulta de seu filho(a) em uma planilha no computador. As informações registradas serão aquelas relativas a problemas de saúde e/ou

Rubrica de Mãe / Pai / Representante Legal  
Rubrica do Pesquisador


complicações com você (mãe) durante a gestação e no parto e com seu filho(a) durante a gestação, no parto e período após o nascimento. A cada vez que o seu filho(a) tiver uma consulta de rotina neste ambulatório, novos dados serão introduzidos na planilha. Os dados poderão ser usados no futuro, em publicações científicas. Solicitaremos também, a sua permissão para que possamos pesquisar alguns dados da sua gravidez no seu prontuário hospitalar e no de seu filho(a), onde serão coletadas informações relativas a problemas de saúde e tratamentos realizados durante a internação na UTI Neonatal. Também precisaremos consultar o prontuário de seu filho(a) no ambulatório CeClin-UCS, onde obteremos informações de saúde, possíveis intercorrências registradas e resultados de exames já realizados.

**QUANTO TEMPO VOCÊ PARTICIPARÁ DO ESTUDO?** O seu filho(a) participará desse estudo a partir do seu consentimento nesse documento e durante o período em que for acompanhado no ambulatório de bebês de risco. A qualquer momento você pode decidir não participar mais.

**COMO SERÁ A PARTICIPAÇÃO DE MEU FILHO (A) NO ESTUDO?** Todas as crianças acompanhadas nesse ambulatório recebem avaliação por equipe multiprofissional, composta por enfermeira, pediatra, neurologista pediátrico, nefrologista pediátrico, fisioterapeuta, nutricionista, psicólogo, assistente social e odontólogo. As avaliações realizadas são disponibilizadas rotineiramente para todas as crianças acompanhadas no serviço, independente de participarem ou não do estudo. O que diferencia os participantes do estudo é que as informações obtidas nas consultas, como peso, estatura, medida de pressão arterial, desenvolvimento motor e neurológico, uso de medicamentos, alimentação, histórico de nascimento e da gestação e os resultados de exames serão armazenados em uma planilha no computador.

A **pressão arterial** será verificada preferencialmente no braço direito em períodos pré-estabelecidos, na consulta de 1 ano de vida, na consulta de 2 anos de vida e aos 3 anos de vida, através de um manguito de tamanho adequado. Este procedimento é similar aos realizados em adultos, contudo, para maior precisão, utilizaremos um monitor específico e confiável para registrarmos o valor da pressão. A verificação será realizada 3 vezes consecutivas, a fim de realizarmos uma média dos valores, tornar a mensuração mais

Rubrica de Mãe / Pai / Representante Legal  
Rubrica do Pesquisador


verdadeira. Este procedimento é indolor, seu filho poderá sentir um pequeno desconforto durante a verificação da pressão arterial, causada pela insuflação do manguito, que rapidamente se desfaz, a duração deste procedimento é de aproximadamente 5 (cinco) minutos. Durante a verificação, se necessário, utilizaremos vídeos musicais infantis, livros infantis para distraí-lo durante a verificação, pois a agitação, choro, podem registrar uma pressão maior, algo que poderia atrapalhar o acompanhamento.

A **solicitação de exames laboratoriais** (coleta de sangue e de urina) serão prescritos na consulta de 1 ano de vida na idade corrigida, na consulta de 2 anos de vida na idade corrigida e aos 3 anos de vida na idade corrigida. A coleta de sangue e de urina poderão gerar desconforto, porém sugere-se realizar as coletas juntamente com restante de exames de rotina solicitados pelo pediatra que realiza o acompanhamento do seu filho.

Essas avaliações nos permitirão ter o conhecimento do funcionamento dos rins e se houver alteração, a criança será encaminhada a ambulatório especializado. As informações obtidas permitirão conhecer nos prematuros de muito baixo peso nascidos nos hospitais da região: 1) características de crescimento; 2) perfil de desenvolvimento neurológico; 3) perfil de desenvolvimento motor; 4) padrão de desenvolvimento dos dentes; 5) dificuldades alimentares comuns; 6) frequência de alterações renais; 7) frequência de alterações da pressão arterial; 8) frequência de obesidade ou desnutrição. O conhecimento sobre a população atendida e possíveis problemas detectados pode permitir a implementação de medidas que melhorem os resultados futuros.

**QUAIS OS RISCOS EM PARTICULAR DESSA PESQUISA?** Apenas os dados do período pré-natal (gravidez), neonatal (nascimento) e pós-natal descritos no prontuário hospitalar e ambulatorial de seu filho(a) serão coletados, mas não o seu nome, nem outros dados que possam identificá-los. Eventualmente será necessário que você responda alguma pergunta sobre a gestação e o nascimento de seu filho, caso ainda não estejam registrados em prontuário. Eventualmente alguma quebra de sigilo poderá ocorrer, mas ressaltamos que faremos todo o possível para que essas situações não ocorram.

**HÁ BENEFÍCIOS NA PARTICIPAÇÃO NESSA PESQUISA?** Não existem benefícios diretos na participação nesse estudo. Os dados analisados nesta pesquisa contribuirão para revelar as condições de saúde do seu filho(a), além de auxiliar na promoção e prevenção de saúde através de orientações. Lembramos que você e seu filho(a) não receberão nenhum

Rubrica de Mãe / Pai / Representante Legal  
Rubrica do Pesquisador


pagamento ou outro benefício direto por participar desse estudo, bem como não renunciarão a nenhum direito legal ao assinar esse formulário de consentimento.

**HÁ ALGUM CUSTO PARA VOCÊ?** Você e seu filho(a) não terão nenhum custo relacionado com a participação nesse estudo.

**QUAIS OUTRAS OPÇÕES VOCÊ TERÁ ALÉM DESSA PESQUISA?** Se você e seu filho(a) decidirem não participar, continuarão a receber o atendimento proporcionado pelo Ambulatório de Bebês de Risco, junto ao Centro Clínico da UCS, sem nenhum prejuízo para você ou seu filho(a).

**CONFIDENCIALIDADE:** Todos os registros serão mantidos em um fichário reservado. Você e seu filho(a) não serão pessoalmente identificados em nenhuma publicação resultante da informação recolhida nesse estudo.

**QUAIS SÃO OS SEUS DIREITOS COMO PARTICIPANTE DA PESQUISA?** A participação nesse estudo é completamente voluntária. A qualquer momento você e seu filho(a) poderão optar por não tomar parte nesse estudo. Você e seu filho(a) serão atendidos pelo Serviço Público de Saúde da mesma forma, independentemente das suas decisões.

**NOVAS DESCOBERTAS OU RESULTADOS DO ESTUDO:** Qualquer descoberta de importância resultante desse estudo será informada a você por um membro pesquisador do estudo.

**O QUE DEVO FAZER SE TIVER PERGUNTAS?** No caso de dúvidas e/ou esclarecimentos, entre em contato com um dos responsáveis pelo estudo: Dra. Vandréa Carla de Souza, no Ambulatório de Bebês de Risco, junto ao Centro Clínico da UCS, em Caxias do Sul pelo telefone (54) 3218-2083. Informações no âmbito da ética em pesquisa podem ser obtidas no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul, por contato telefônico (54) 3218-2829, ou no endereço Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130 - Bairro Petrópolis - CEP 95070-560 - Bloco M, sala 306 - no horário das 8h às 11h30min e das 13h30min às 18h, de segunda a sexta-feira.

Rubrica de Mãe / Pai / Representante Legal  
Rubrica do Pesquisador


**DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO**

Eu li esse formulário de consentimento (ou meu representante legal leu e explicou para mim), todas as minhas perguntas foram respondidas e concordo em tomar parte nesse estudo. Estou ciente de que posso interromper minha participação e a de meu filho(a) a qualquer momento, sem perder o direito de receber cuidados médicos oferecidos pelo Sistema Único de Saúde.

_____ Nome legível do(a) participante (Letra de forma)	_____ Assinatura do(a) representante legal	Data ____/____/____
--	--	------------------------

Atesto que expliquei cuidadosamente a natureza, o objetivo e os possíveis riscos desse estudo, bem como, os possíveis riscos e benefícios da participação no mesmo, junto ao participante, seu filho(a) e/ou seu representante autorizado. Acredito que a participante, seu filho(a) e/ou seu representante tenham recebido todas as informações necessárias, que foram fornecidas em uma linguagem adequada e compreensível e que entenderam essa explicação.

_____ Nome legível da pesquisadora responsável pela explicação desse documento (Letra de forma)	_____ Assinatura da pesquisadora	Data ____/____/____
---	--	------------------------

_____ Nome legível da testemunha (Letra de forma)	_____ Assinatura da testemunha	Data ____/____/____
---	--------------------------------------	------------------------

## ANEXO III - TERMO DE SIGILO E CONFIDENCIALIDADE

Eu **Laís Fagundes Pasini, brasileira, solteira, enfermeira e professora, portadorado CPF 812.371.200-63, pesquisadora e estudante do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/UCS**, abaixo firmado, assumo o compromisso de manter sigilo e confidencialidade sobre todas as informações a que tiver acesso no projeto de pesquisa intitulado “FUNÇÃO RENAL NOS PRIMEIROS 3 ANOS DE VIDA EM COORTE DE PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO COM HISTÓRICO DE LESÃO RENAL AGUDA NO PERÍODO NEONATAL”.

**O (s) pesquisador (es) do projeto acima identificado (s) assume (m) o compromisso de:**

- I. Preservar o sigilo e a privacidade dos sujeitos cujos dados (informações e/ou exames) serão estudados;
- II. Assegurar que as informações serão utilizadas, única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
- III. Assegurar que os resultados da pesquisa somente serão divulgados de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

O (s) pesquisador (es) declara (m) ter conhecimento de que as informações pertinentes às técnicas do projeto de pesquisa somente podem ser acessadas por aqueles que assinaram o Termo de Confidencialidade, excetuando-se os casos em que a quebra de confidencialidade é inerente à atividade ou que a informação e/ou documentação já for de domínio público.

Caxias do Sul, 18 de janeiro de 2023.

*Laís Fagundes Pasini*

---

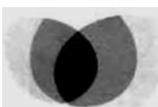
Assinatura pesquisador responsável

*[Assinatura]*

---

Assinatura professor orientador

## ANEXO IV - PARECER DO COMITÊ DE PESQUISA DO CECLIN

 **CENTRO CLÍNICO UCS** UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL  
SERVIÇO DE REABILITAÇÃO FÍSICA

**PARECER DO COMITÊ DE PESQUISA DO CECLIN**

Vimos, por meio deste, comunicá-lo(a) que o projeto de pesquisa sob o título:  
**FUNÇÃO RENAL NOS PRIMEIROS 3 ANOS DE VIDA EM COORTE DE PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO COM HISTÓRICO DE LESÃO RENAL AGUDA NO PERÍODO NEONATAL**

Pesquisador: **Lais Fagundes Pasini**, protocolo nº **005/2022** de sua autoria foi avaliado pelo Comitê recebendo o seguinte parecer:

( x ) Autorizado  
( ) Não autorizado  
( ) Pendente

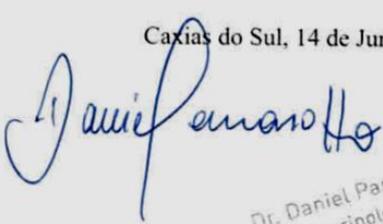
**Comentários:**

Atenciosamente:

**Comitê de Pesquisa Centro Clínico- UCS**

Caxias do Sul, 14 de Junho de 2022.

  
CECLIN/UCS  
Lais Fagundes Pasini  
Endocrinologista  
CRM-RS 397637  
21/06/2022

  
Dr. Daniel Panarotto  
Endocrinologista  
CRM 19581

CIDADE UNIVERSITÁRIA  
Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130 - Bairro Petrópolis - Bloco 70 - 3º Pavimento - Caxias do Sul - RS  
Telefone (54) 3218-2776 / 3218-2736 - WhatsApp (54) 99704-6537